



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

Guía Clínica

***Síndrome de
Inmunodeficiencia Adquirida
VIH/SIDA***

Acquired immunodeficiency syndrome

SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL
2009



Índice

Capítulo I: Diagnóstico de la infección por VIH	237	Cambio de TAR por fracaso.....	255
Proceso diagnóstico de la infección por VIH.....	237	Cambio de TAR por toxicidad	256
Diagnóstico	237	Implementación de la Guía	259
Procesos relevantes para la detección, diagnóstico, control y tratamiento de la infección por VIH.	239	Situación de la atención de la infección por VIH/SIDA en Chile y barreras para la implementación de las recomenda- ciones	259
Proceso de atención clínica para la detección, diagnóstico, control y tratamiento de la infección por VIH/SIDA.....	239	Organización de las redes de atención.....	259
Hitos del proceso.....	239	Barreras a la implementación	259
Consentimiento informado.....	240	Diseminación	259
Consejería asociada al examen de detección del VIH	241	Evaluación de cumplimiento	259
		Indicadores de proceso.....	260
		Indicadores de resultados.....	260
Capítulo II: Tratamiento antiretroviral para personas adultas y prevención de la transmisión vertical	242	Desarrollo de la Guía	260
Glosario de términos	242	Grupo de trabajo	260
Introducción	242	Declaración de conflictos de interés	261
Descripción y epidemiología	242	Revisión de la evidencia	261
Alcance de la Guía	242	Formulación de recomendaciones.....	262
Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la Guía.....	243	Validación de la Guía	262
Usuarios	244	Vigencia y actualización	262
Declaración de intención.....	244	Anexo 1. Clasificación de las etapas de la infección por VIH... ..	263
Objetivos	244	Anexo 2. Clasificación CDC 1993.....	264
Recomendaciones	244	Anexo 3. Listado de ARV disponibles para adultos con infección por VIH en el Sistema Público de Salud.....	264
Tratamiento antiretroviral en adultos.....	244	Anexo 4. Principales toxicidades de los ARV.....	265
Exámenes basales, monitoreo de pacientes sin TAR y en terapia.....	244	Anexo 5. Ajuste de dosis de los ARV en insuficiencia renal	266
Manejo de la infección primaria	245	Anexo 6. Clasificación de ARV en el embarazo, consideraciones y recomendaciones de uso	267
Cuándo iniciar TAR	245	Anexo 7. Red de atención VIH/ SIDA en el sistema público	268
Con qué iniciar TAR	247	Bibliografía para: Infección por VIH/SIDA en adultos y prevención de la transmisión vertical	269
Qué antiretrovirales (ARV) o combinaciones no usar	249	Prevención de la transmisión vertical del VIH y Tratamiento antiretroviral para niños y adolescentes, se publicarán en agosto y octubre del año en curso.	
TAR en situaciones especiales	250		
Mujeres en edad fértil	250		
Pacientes en tratamiento antituberculoso.....	250		
Pacientes con co-infección con virus de hepatitis	251		
Nefropatía asociada a VIH.....	252		
Otras condiciones asociadas a VIH.....	253		
Interrupciones de la TAR	253		
Uso de test de resistencia	253		



Capítulo I

Diagnóstico de la infección por VIH

Proceso diagnóstico del VIH

En este capítulo se presenta un resumen del proceso de detección y diagnóstico, extraído del “Manual de Procedimientos para la Detección y Diagnóstico de la infección por VIH” elaborado por Ministerio de Salud de Chile.

A nivel mundial, en 1985 se desarrollaron las primeras pruebas para detectar anticuerpos contra el VIH y se comenzaron a utilizar en los productos sanguíneos en E.U.A. y Japón. En la actualidad, se usan de un modo rutinario en los laboratorios de microbiología clínica y en los bancos de sangre o centros de transfusiones en varios países del mundo. El test ELISA (*enzyme-linked immuno sorbent assay*- ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas), ha sido el más utilizado para la detección de anticuerpos anti-VIH que el organismo genera como respuesta a la infección.

Los tamizajes para VIH son altamente sensibles, detectan mínimas cantidades de anticuerpos, por lo que pequeñas interferencias de sustancias similares podrían conducir a un resultado falso positivo, cuya probabilidad es mayor cuanto más baja es la prevalencia del VIH en la población estudiada. Por ello, es obligatorio que los exámenes con resultados positivos sean repetidos para reafirmar la positividad. Cuando la positividad se repite, se confirman los resultados con otras técnicas de alta especificidad, usualmente con técnicas de inmunoblot o inmunofluorescencia indirecta (IFI). Además, se debe solicitar una segunda muestra de sangre para confirmar la identidad del paciente y evitar posibles equivocaciones en la manipulación de las muestras de sangre o suero que conduzcan a confusión de los resultados entre una persona y otra.

Internacionalmente se ha establecido un período de tres meses después de adquirido el virus como el periodo de tiempo en que la mayoría de las personas desarrollan anticuerpos anti-VIH detectables⁽¹⁾ por el examen. A este tiempo se le denomina *periodo de ventana* y es el que transcurre desde que una persona adquiere el VIH hasta que el organismo crea los anticuerpos, suficientes para ser detectados por el examen.

En Chile, la detección del VIH se hace principalmente a través de un examen de tamizaje que puede efectuarse en establecimientos de salud de atención abierta o cerrada

del sistema público o privado de salud. Está establecido que este examen debe ser voluntario, confidencial y acompañado de consejería⁽²⁾.

El examen se puede realizar en el sector público en:

- Establecimientos de atención primaria.
- Centros ambulatorios de especialidad.
- Hospitales.

El examen se puede realizar en el sector privado en:

- Clínicas.
- Laboratorios clínicos.
- Mutuales.
- Centros médicos.
- Fundaciones.
- Hospitales clínicos universitarios.
- Hospitales institucionales.
- Organismos no gubernamentales (ONG) que cumplen con los requisitos normativos para toma de exámenes.

Diagnóstico

La detección de la infección por VIH se basa en exámenes sanguíneos estándares, como la prueba de anticuerpos para VIH. Si estos resultan reactivos, el Instituto de Salud Pública realiza métodos diagnósticos suplementarios más específicos que permiten confirmar el diagnóstico serológico⁽³⁾.

Aproximadamente 55% de los tamizajes reactivos que ingresan en el Instituto de Salud Pública, al Laboratorio de Referencia Nacional para la confirmación, son confirmados como positivos y alrededor de 66% de éstos corresponden a exámenes provenientes del sector público. La tasa poblacional de exámenes de VIH positivos confirmados por el ISP se mantuvo relativamente estable entre 1999 y 2004 (12,9 a 12 por 100.000 hab) Entre 2005 y 2007 aumentó de 12,2 a 14,2.

Después de confirmarse que el paciente está infectado por VIH por el ISP, y realizada la prueba de identidad, procede la determinación de la fase del VIH en la cual se encuentra el paciente –la etapificación. Para ello, el profesional médico realiza un análisis integral del paciente, que considera la evaluación clínica y la medición de los CD4, la CV, así como otros exámenes complementarios.

En nuestro país los primeros casos de SIDA fueron diagnosticados y notificados hace 25 años. Desde esa fecha hasta diciembre del año 2008, los casos reportados al sistema de vigilancia alcanzaron a 9.193 casos de SIDA y 10.767 infecciones por VIH.

⁽¹⁾ www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5019a1.htm.

⁽²⁾ Ley 19.779 y Reglamento del examen para la detección del virus de inmunodeficiencia humana, Decreto N° 182 de 2005.

⁽³⁾ Reglamento del examen para la detección del virus de inmunodeficiencia humana, Decreto N° 182 de 2005 y Norma Técnica Vigilancia de Laboratorio, de 2006, Instituto de Salud Pública.

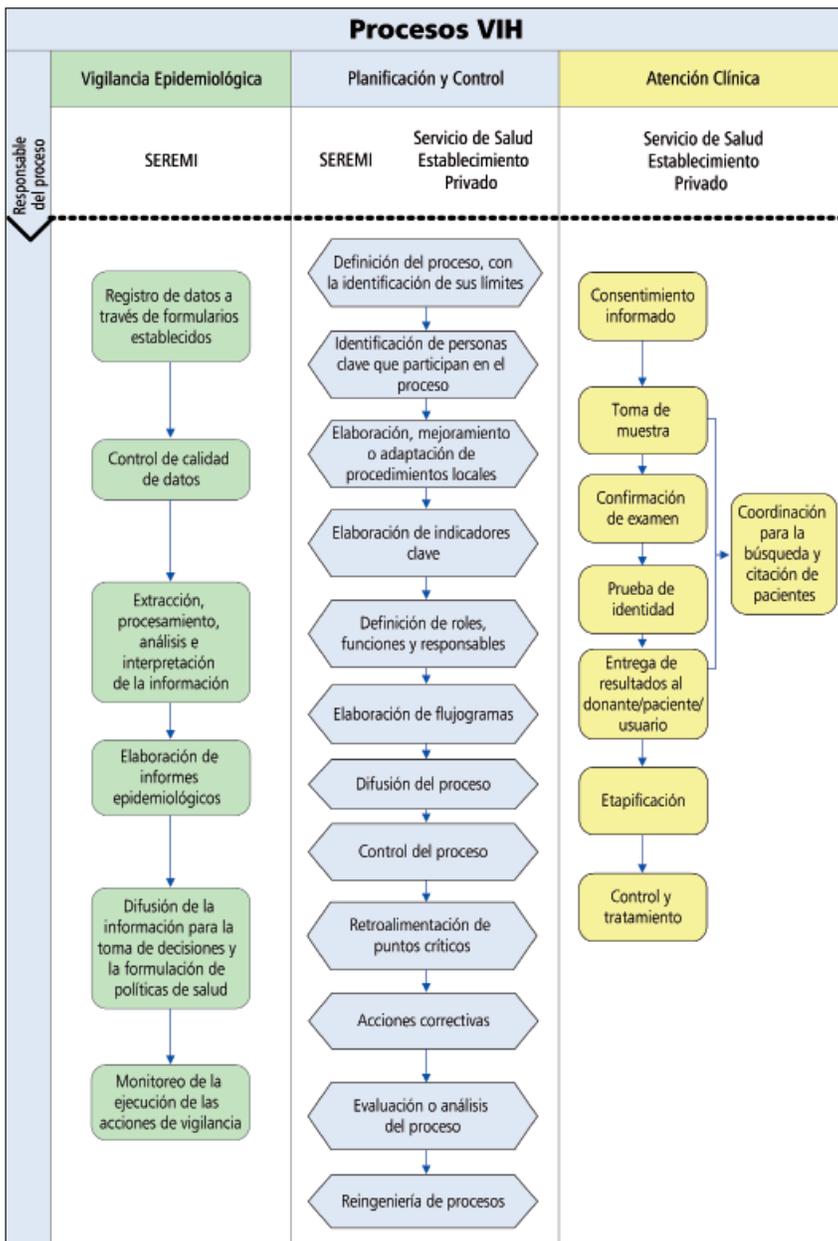


Procesos relevantes para la detección, diagnóstico, control y tratamiento de la infección por VIH.

En la detección, diagnóstico, control y tratamiento de la infección por VIH se identifican tres procesos fundamentales (Figura 1).

- El proceso de atención, que sigue a las acciones realizadas al usuario –paciente o donante– a lo largo de la red de atención pública y privada.

- El proceso de vigilancia epidemiológica, que corresponde a la recolección sistemática, al seguimiento, el análisis y la interpretación de los datos, sobre eventos de salud (en este caso el VIH) o condiciones relacionadas, para ser utilizados en la planificación, implementación y evaluación de las acciones de salud, con el fin de lograr una acción de prevención y control más efectiva y dinámica en los diferentes niveles de control.
- El proceso de planificación, desde el cual se asegura la instalación y desarrollo de los procesos de atención y vigilancia epidemiológica, permitiendo monitorear y evaluar la oportunidad y calidad de la atención, en lo individual, y el impacto sobre el curso de la epidemia de VIH/SIDA, en lo colectivo.



Proceso de atención clínica para la detección, diagnóstico, control y tratamiento del VIH/SIDA

Nos referiremos al proceso de atención clínica, identificando las especificidades y considerando cada una de las probables puertas de entrada y los tipos de usuarios o grupos de interés que ingresan a través de ellas.

Una de las premisas básicas para que una persona pueda realizarse el test de detección del VIH es la *voluntariedad* de dicha decisión. Supone considerar el impacto que el resultado tendrá en la vida del individuo, por lo cual debe ser un acto voluntario, una decisión personal tomada sobre la base de información consistente, actualizada y con evidencia científica. Se debe tener en consideración algunos elementos éticos y técnicos para que el proceso se realice de una manera que garantice el ejercicio de la ciudadanía y el respeto por la persona.

Asimismo, es necesario que el sistema de salud resguarde los principios de voluntariedad, confidencialidad de la información, confiabilidad del examen, eficacia en la referencia a los centros responsables de la atención y tratamiento de la red de atención pública o privada y acceso oportuno a control y tratamiento.

Así, en el proceso de diagnóstico confluyen los usuarios y el sistema de salud. Desde esta perspectiva, se trata de un proceso con responsabilidades compartidas, en el cual el sistema debe proporcionar el acceso oportuno al diagnóstico, la atención, control y tratamiento y la persona debe comprometerse a retirar e informarse de los resultados de su examen, a asistir a los controles médicos y mantenerse adherente a los tratamientos.

Hitos del proceso

El flujo habitual se inicia en el momento que se realiza la solicitud u oferta del examen de detección del



VIH al usuario/paciente⁽⁴⁾ y termina con la entrega de la información del resultado del examen a dicha persona y la derivación al centro de atención correspondiente para la etapificación e ingreso a control y tratamiento si corresponde.

La solicitud del examen debe quedar registrada en la ficha clínica y la orden de examen debe consignar los siguientes datos:

Datos de origen

- Fecha de emisión de la orden.
- Servicio de Salud y establecimiento de origen de la orden.
- Especialidad de origen de la orden.

Datos clínicos⁽⁵⁾

Identificación de la prestación requerida

Datos del usuario/paciente

- RUN.
- Nombres, apellido paterno, apellido materno.
- N° de ficha clínica.
- Clave o código de identificación del usuario/paciente.

Datos del profesional solicitante⁽⁶⁾

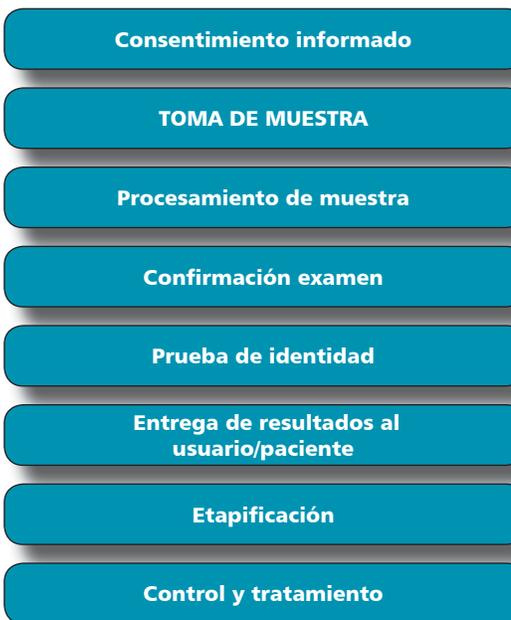
- Nombres, apellido paterno, apellido materno del profesional solicitante.
- RUN del profesional solicitante.

En el caso de los donantes⁽⁷⁾ que son confirmados por el Instituto de Salud Pública como positivos, entran al mismo proceso asistencial.

En el siguiente cuadro se muestran los hitos más importantes del proceso de atención clínica, los cuales serán analizados en detalle en este documento.

Un hito es un hecho clave y fundamental dentro de un proceso, es un punto de control intermedio antes de que el proceso finalice. Asimismo, un hito tiene asociadas diferentes actividades necesarias para el cumplimiento del proceso.

Los hitos que se grafican en la ilustración han sido identificados como puntos críticos para la continuidad de la atención del usuario/paciente. Por ello se han establecido como tales, entendiendo que para su cumplimiento cabal se requiere de todas las acciones asociadas al mismo.



A partir de los hitos identificados e indicados en el cuadro previo, se presenta el siguiente flujograma estándar, en el que se reflejan las principales etapas que se deben realizar en el proceso de atención clínica y del diagnóstico de laboratorio. Este corresponde a un proceso estándar que puede tener algunas diferencias según la puerta de entrada al sistema de atención y el tipo de persona al que se está ofreciendo el examen.

Consentimiento informado

En Chile, la Ley 19.779 y el Reglamento del examen para la detección del VIH, Decreto N° 182 de 2005 del MINSAL, establecen que “el examen para detectar el virus de inmunodeficiencia humana será siempre *confidencial y voluntario*, debiendo constar por escrito el *consentimiento* del interesado o de su representante legal. El examen de detección se realizará previa información a éstos acerca de las características, naturaleza y consecuencias que para la salud implica la infección causada por dicho virus, así como las medidas preventivas científicamente comprobadas como eficaces”.

⁽⁴⁾ Usuario: se refiere a una persona que solicita el examen de detección del VIH por iniciativa propia en un establecimiento de salud. Paciente: se refiere a cualquier persona que está en control ambulatorio por alguna causa en establecimientos de salud o que se encuentra hospitalizado en algún servicio clínico de un establecimiento de atención cerrada.

⁽⁵⁾ Decreto N° 433 de 1993, del Ministerio de Salud, Reglamento de Laboratorios Clínicos

⁽⁶⁾ Decreto N° 433 de 1993, del Ministerio de Salud, Reglamento de Laboratorios Clínicos.

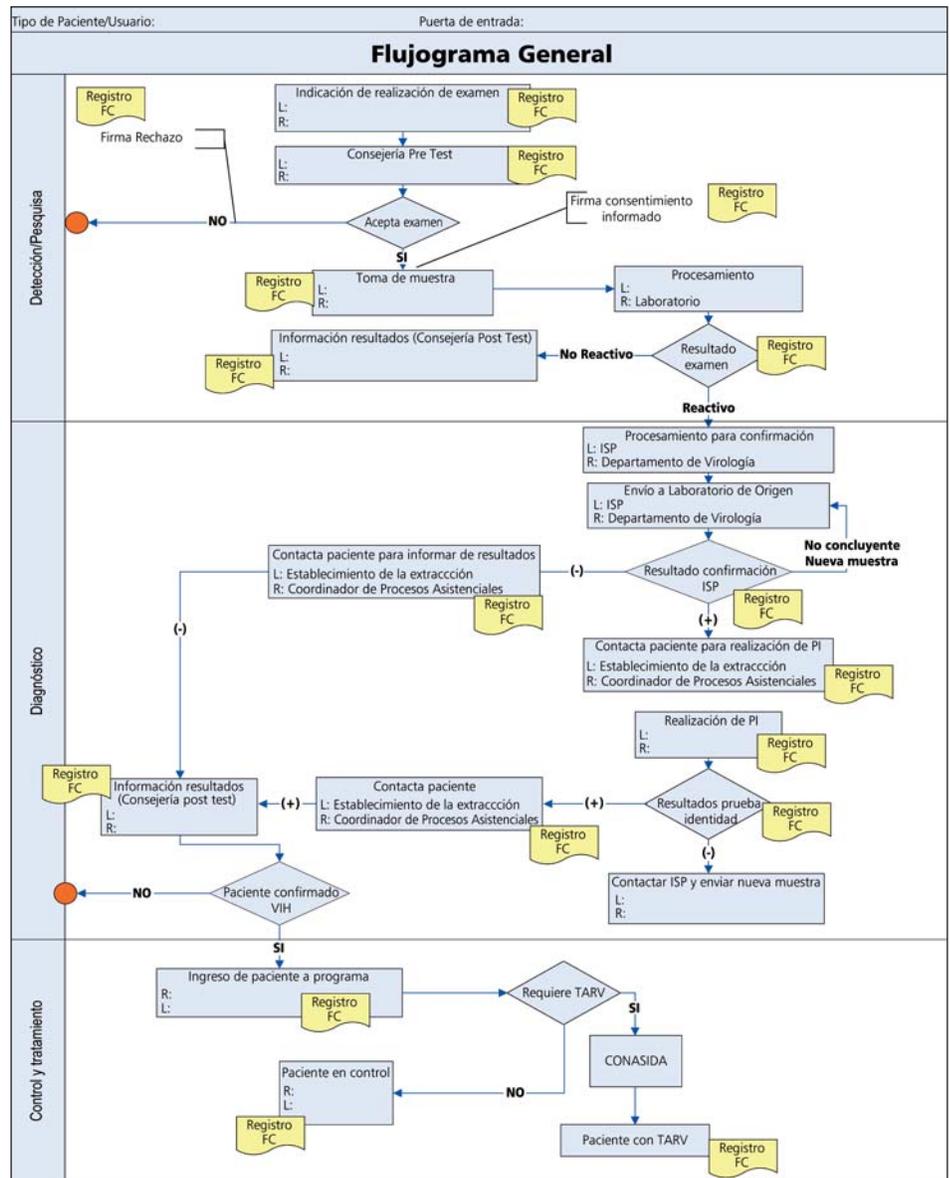
⁽⁷⁾ Donante: se refiere a aquella persona que acude a un establecimiento de salud a donar sangre u órganos.



Tanto la entrega de información pre examen como la firma del consentimiento informado y la entrega del resultado del mismo se realizan en una actividad de *consejería*⁽⁸⁾, que debe ser realizada por personas capacitadas en informar tanto acerca de las características, la naturaleza y las consecuencias de la infección como de las medidas

preventivas científicamente comprobadas como válidas.

Todo el proceso se realiza en un contexto de *confidencialidad* que, según el Artículo 2º del Reglamento de la Ley N° 19.779, indica quiénes intervienen en el proceso del examen y, por lo tanto, están sujetos a mantener la confidencialidad de la información⁽⁹⁾.



⁽⁸⁾ Esta puede formar parte de una consulta o un control, o ser una actividad independiente.

⁽⁹⁾ Artículo 2º del Reglamento de la Ley N° 19.779: “El examen para detectar el virus de la inmunodeficiencia humana será siempre confidencial. Todo el personal de salud, tanto profesional como auxiliar que, a raíz del desarrollo de su trabajo, intervenga o tome conocimiento de la realización de un examen de este tipo deberá mantener la más estricta confidencialidad sobre la persona involucrada, los resultados del mismo y toda circunstancia relacionada con dicho procedimiento, conforme a las normas sobre secreto profesional, las de la Ley N° 19.628, el Estatuto Administrativo y demás normas legales sobre la materia. Asimismo, estarán sujetas a este deber de confidencialidad las personas que laboren para el Ministerio de Salud y los Servicios de Salud que tengan conocimiento de información sobre exámenes de esta naturaleza en razón de la recolección de datos estadísticos sobre la materia y del estudio y elaboración de políticas, planes o programas para enfrentar la transmisión del virus”.



En los establecimientos de la red pública y privada de salud, la actividad deberá ser realizada por personal capacitado en consejería en VIH/SIDA e infecciones de transmisión sexual-ITS y se deberá implementar en lugares que cuenten con condiciones para atención de público y que garanticen privacidad. Estos lugares pueden corresponder tanto a establecimientos de atención ambulatoria públicos—de nivel primario o de especialidad— como a establecimientos privados—consultas médicas, clínicas y laboratorios privados. También en establecimientos hospitalarios públicos y privados, en sus diferentes unidades y servicios (servicios clínicos, centros de sangre o bancos de sangre).

La consejería asociada al examen de detección del VIH se complementa con la consejería para la prevención de la infección por VIH e ITS, en aquellos casos que requieren de un mayor proceso de análisis del riesgo personal, de

planificación de estrategias de prevención y de apoyo para su implementación.

Consejería asociada al examen de detección del VIH

Sus objetivos son:

- Apoyar la toma de decisiones informadas respecto del examen de detección del VIH y sus resultados.
- Entregar el resultado del examen de detección del VIH y derivar a los Servicios de Salud pertinentes, si se requiere.

Los tipos de consejería asociada al examen de detección del VIH, los tipos de usuarios y las respectivas definiciones corresponden a lo indicado en la Tabla 1.

Tabla 1. Tipos de consejería según tipos de usuarios

Tipo de consejería asociada al examen de detección	Tipo de usuario	Definición
Consejería y detección del VIH en donantes de sangre y órganos	Donantes de sangre y órganos	Se realizará a todas las personas a las que se les aplica el procedimiento de la Ley 19.779 y el Decreto N° 182/05 del MINSAL. Los tamizajes practicados a la sangre de los donantes son obligatorios y permiten evitar las infecciones transmitidas por sangre; por ello, se realiza el test de detección del VIH. La consejería está orientada a informar de los objetivos de la donación y la realización del test a su sangre, a fin de que el usuario decida si acepta el procedimiento o se autoexcluye
Consejería y detección del VIH en el que el profesional de salud ofrece el examen ⁽¹⁰⁾	Mujeres embarazadas; personas en control por TBC; víctimas de violencia sexual; personal de salud que se haya expuesto a accidentes cortopunzantes de riesgo para la transmisión del VIH; personas en riesgo de adquirir una ITS y que asisten a Consulta de Salud Sexual; consultantes con sintomatología sugerente de infecciones de transmisión sexual; personas en control de salud sexual (comercio sexual); pacientes en diálisis; pacientes en los que el médico y/o profesional de la salud indique el examen por signos sugerentes de la infección por VIH	Es un procedimiento recomendado en el marco de una atención habitual de un usuario/a que consulta en un establecimiento de salud. El objetivo principal es permitir la toma de decisiones clínicas específicas o proponer los servicios médicos disponibles que no son posibles de proporcionar si no se conoce el estado serológico del paciente Se realizará a aquellas personas a las que se les ofrece el examen de detección del VIH, en el marco de la atención clínica definida por el contexto normativo de programas de salud o por situaciones clínicas que lo ameritan
Consejería y detección del VIH por iniciativa del usuario/a	Usuarios/as que solicitan el examen por iniciativa propia	Es aquella que se realiza a una persona que se acerca por iniciativa propia a un establecimiento de salud para solicitar el examen y conocer su estado serológico

⁽¹⁰⁾ Norma de prevención de la transmisión vertical del VIH, aprobada por resolución exenta N° 622 del 17 de octubre de 2005; Manual de Organización y Normas Técnicas, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, Ministerio de Salud, 2005. Aprobada por resolución exenta N° 444 del 4 de agosto de 2005, Ministerio de Salud, Chile. “Normas y Guía Clínica para la Atención en Servicios de Urgencia de Personas Víctimas de Violencia Sexual”, aprobada por resolución exenta N° 527/04 del MINSAL. “Norma General Técnica N° 48 sobre Manejo post exposición laboral a sangre, en el contexto de la prevención de la infección por VIH”, aprobada por el Decreto Exento N° 561 del 7 de marzo del MINSAL. Norma de Manejo y Tratamiento de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), aprobada por Decreto Exento N° 424 del 17 de julio de 2008; Norma de Manejo y Tratamiento de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), aprobada por decreto exento N° 424 del 17 de julio de 2008; Norma de Manejo y Tratamiento de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), aprobada por decreto exento N° 424 del 17 de julio de 2008; decreto N° 2357 de 2005 y su modificación decreto N° 558 de 2001 que “Aprueba Reglamento sobre Centros de Diálisis”. Artículo 17 y resolución exenta N° 60 de 2007; “Normas de carácter técnico médico y administrativo para el cumplimiento de las garantías explícitas en salud de la Ley 19.966”.



Glosario de términos

/r	Refuerzo de ritonavir.
3TC	Lamivudina.
APP	Amenaza de parto prematuro.
APRI	Antiretroviral Pregnancy Registry International.
ARV	Antiretroviral.
ATV	Atazanavir.
AZT	Zidovudina.
CV	Carga viral.
d4T	Estavudina.
ddI	Didanosina.
DM	Diabetes mellitus.
DRV	Darunavir.
EFV	Efavirenz.
EMS	Etilmetanosulfonato.
FPV	Fosamprenavir.
FTC	Emtricitabina.
GALT	Tejido linfoide del tubo digestivo (<i>gut-associated lymphoid tissue</i>).
IDV	Indinavir.
II	Inhibidores de la integrasa.
INNTR	Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa.
INTR	Inhibidores nucleósidos (nucleótidos) de la transcriptasa reversa.
IP	Inhibidores de la proteasa.
ISP	Instituto de Salud Pública.
ITS	Infecciones de transmisión sexual.
LIA	Inmunoblot.
LPV/ r	Lopinavir con refuerzo de ritonavir.
NAVIH	Nefropatía asociada a VIH.
NVP	Nevirapina.
PAP	Papanicolau.
PBQ	Perfil bioquímico.
PTGO	Prueba de tolerancia a la glucosa oral.
PIVIH	Personas con infección por VIH.
RN	Recién nacido.
RPC	Reacción de polimerasa en cadena.
RPM	Rotura prematura de membranas.
RTV	Ritonavir.
RVS	Respuesta virológica sostenida.
SNC	Sistema nervioso central.
SNP	Sistema nervioso periférico.
SQV	Saquinavir.
SRI	Síndrome de reconstitución inmune.
TAM	Mutaciones para análogos de timidina (<i>Thimidine analogues mutations</i>).
TAR	Terapia antiretroviral.
TDF	Tenofovir difumarato.
TR	Transcriptasa reversa.
TV	Transmisión vertical.
VHB	Virus de hepatitis B.
VHC	Virus de hepatitis C.

Capítulo II

Tratamiento antiretroviral para personas adultas y prevención de la transmisión vertical

Introducción

Descripción y epidemiología

La pandemia de VIH/SIDA continúa en aumento y el número de casos estimados de personas con infección por VIH/ SIDA (PIVIH) a diciembre de 2007 llega a 33,2 millones en el mundo, de los cuales 2,5 millones son niños. Se estima que durante el año 2007 2,5 millones de personas adquirieron el VIH y 2,1 millones fallecieron, con lo que las muertes acumuladas desde el inicio de la epidemia superan los 20 millones. La distribución de los casos de infección por VIH/SIDA en el mundo muestra marcadas diferencias regionales. África, que da cuenta sólo de 11% de la población mundial, tiene más de las dos terceras partes del total de casos de infección por VIH/ SIDA del mundo, con cerca de 23 millones de PIVIH y el 75% de los casos mundiales de infección por VIH en mujeres. La prevalencia global en adultos en el África sub Sahariana llega a 7,4% y algunos países con más de 20%, contra 2,3% en la región del Caribe y menos de 1% en las demás regiones del planeta. En América Latina la epidemia ha seguido un curso progresivo estable, con 1,6 millones de personas infectadas en la actualidad, 100.000 casos nuevos y 58.000 fallecidos el año 2007. Un tercio de los casos se concentra en Brasil y las prevalencias más altas se observan en ciertos países de Centroamérica y el Caribe¹.

En Chile, el primer caso de SIDA fue notificado en 1984 y, desde entonces, la incidencia de infección por VIH ha ido en constante aumento, llegando a 20.099 el total de casos de infectados por VIH y SIDA notificados hasta el 31 de diciembre de 2008, con 6.102 fallecidos². Sin embargo, las estimaciones oficiales indican que alrededor de 2.000 personas contraen anualmente en Chile la infección y hasta 50.000 personas tendrían la infección por VIH, con una prevalencia país entre 0,2 y 0,3% en la población general.

Pese a que la vía más eficiente de transmisión es la endovenosa, la principal vía de transmisión en el mundo es la sexual, con un incremento progresivo de la vía heterosexual, lo que explica que en la actualidad, 50% de la población infectada a nivel mundial sean mujeres. La distribución por sexo es similar en países de alta prevalencia del África sub Sahariana y del Caribe. Incluso en los países con patrón epidemiológico de distribución predominantemente homo/bisexual, también se observa una tendencia progresiva a la feminización de la epi-



demia. En América Latina se observa un predominio hombre: mujer de 3:1 y continúa siendo muy importante la transmisión sexual entre hombres. La transmisión por drogadicción endovenosa está disminuyendo en la región, especialmente en Argentina, en que disminuyó de 40% a sólo el 5% de los casos nuevos la adquisición por esta vía¹.

En Chile, la principal vía de transmisión es la sexual, con el 87,6 % de los casos y sólo el 2,6% de los casos son por transmisión endovenosa. La transmisión homo/bisexual sigue siendo predominante con el 56,1% del total de casos. La proporción de casos en mujeres aumentó hasta 1996, tendiendo a estabilizarse en los dos últimos quinquenios con una relación hombre: mujer de 3,6:1 para la infección por VIH y 5,6 para casos de SIDA².

La infección por VIH se asocia en todas sus etapas a una intensa replicación viral, principalmente en linfocitos y macrófagos. Los mecanismos inmunológicos permiten neutralizar los nuevos viriones y regenerar las células inmunes que se destruyen aceleradamente, lográndose un equilibrio entre la cantidad de virus circulante, la carga viral-CV y el sistema inmunológico, medido habitualmente como recuento de linfocitos CD4. De esta manera la persona infectada se mantiene asintomática (etapa A). Sin embargo, después de un período variable de tiempo se rompe este equilibrio, la CV comienza a aumentar y los recuentos CD4 declinan progresivamente. El deterioro inmunológico permite la aparición de diversas infecciones, clásicas y oportunistas, y tumores con lo que se llega a las etapas B y C (SIDA) y a la muerte en un tiempo variable de no mediar tratamiento³.

El tratamiento antiretroviral (TAR) con asociaciones de tres fármacos antiretrovirales (ARV) suprime la replicación viral con lo que la CV se hace indetectable en más de 70% de los casos⁴, se recupera cualitativa y cuantitativamente la respuesta inmune⁵ y se reduce la morbilidad asociada, la progresión y la mortalidad por SIDA⁶. Desafortunadamente no se logra erradicar el genoma viral de los tejidos reservorio, debido a que durante los estadios iniciales de la infección se establecen reservorios en el genoma de células latentes que persisten a pesar de la supresión intensa y duradera de la replicación viral. Por esto, las interrupciones de una TAR exitosa llevan a la reaparición de virus circulante y nuevo deterioro inmunológico y clínico⁷. Las terapias actuales deben, por tanto, mantenerse de por vida, siendo necesario con frecuencia efectuar cambios de esquema terapéutico por toxicidad de los ARV o aparición de resistencia viral, la cual puede ser caracterizada mediante estudios de genotipificación viral^{8,9}.

En pacientes chilenos en TAR se ha obtenido eficacia virológica y resultados inmunológicos comparables a los reportados en estudios clínicos, demostrándose el impacto de la terapia en la expectativa de vida. En el estudio de evaluación del impacto de las TAR en PIVIH beneficiarias

del Sistema Público de Salud, para un universo de 3.649 pacientes sin experiencia previa con ARV, se demostró una supervivencia actuarial del orden de 95% a tres años. La mortalidad en TAR ocurrió principalmente en pacientes que iniciaron terapia con enfermedad muy avanzada y en los primeros meses de tratamiento, antes de que se obtuvieran los beneficios clínicos e inmunológicos de la TAR. La eficacia de la terapia ha ido en aumento en los últimos años y es máxima en pacientes que inician tratamiento antes de que se produzca un deterioro clínico e inmunológico extremadamente avanzado¹⁰.

La transmisión vertical (TV) del VIH se define como aquella que ocurre de la madre al hijo durante la gestación, parto o lactancia y se ha observado una tasa entre 13 y 48% según diferentes estudios¹¹⁻¹³. Actualmente no se conoce con exactitud por qué algunos hijos de madres con infección por VIH se infectan y otros no, pero se han identificado factores de riesgo y estrategias preventivas que permiten reducir la tasa de TV a menos de 2%¹⁴. Los períodos de mayor susceptibilidad para la TV del VIH son el embarazo y el parto (con suspensión de lactancia materna, 35% y 65% de los casos respectivamente) y la lactancia (riesgo adicional de 14% hasta 29%)¹⁵. Se han identificado factores que aumentan el riesgo de TV, siendo la CV materna el principal factor independiente de riesgo de transmisión. Cargas virales menores a 1.000 copias ARN/ ml se asocian a tasas de TV significativamente más bajas, pero no existe un umbral con el cual se pueda asegurar que no habrá infección del feto o recién nacido (RN). Ciertas infecciones de transmisión sexual (ITS) también aumentan el riesgo de TV. De igual forma niveles bajos de CD4 maternos son un factor de riesgo de TV, independiente de la CV.

Alcance de la Guía

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la Guía

Este capítulo de la guía, basada en evidencia científica actualizada, contiene las recomendaciones de:

- Inicio y cambio de terapia antiretroviral en personas mayores de 18 años con infección crónica por VIH, confirmada por el Instituto de Salud Pública (ISP), atendidos en los sistemas público y privado de salud chilenos, como asimismo para el monitoreo clínico y de laboratorio de estos pacientes.
- Manejo de la infección aguda por VIH.
- Prevención de la transmisión madre-hijo del VIH en mujeres embarazadas con infección confirmada por el ISP o bien detectada durante el embarazo o el parto mediante test rápidos sin confirmación por ISP.

Se excluyen en este capítulo de la guía los sujetos bajo 18 años de edad con infección por VIH, excepto en lo que respecta a las recomendaciones para la prevención



de la TV en el recién nacido, hijo de madre con infección por VIH.

Usuarios

Las recomendaciones contenidas en esta guía están dirigidas a los profesionales de la salud, médicos, enfermeras, matronas, químicos farmacéuticos, responsables de la atención de las personas adultas con infección por VIH que se desempeñan en los centros de atención VIH del país.

Estas recomendaciones también están dirigidas a los profesionales de la salud de las Maternidades y los centros de atención obstétrica ambulatoria, como también de los servicios de Neonatología.

Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de esta guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente. No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría adecuado investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

Objetivos

- Detener la progresión de la enfermedad por VIH, disminuir la morbimortalidad por SIDA y enfermedades asociadas y mejorar la calidad de vida de los adultos con infección por VIH, mediante el acceso universal y oportuno a tratamiento con asociaciones de ARV de eficacia, durabilidad y seguridad probadas.
- Disminuir la tasa de TV del VIH a menos de 2% global y a 1% o menos en los binomios madre-hijo que reciben protocolo completo, mediante la oferta universal del test de VIH en la mujer embarazada con consejería

previa y la aplicación de medidas farmacológicas y no farmacológicas de eficacia probada en la reducción de la transmisión, sin afectar las posibilidades terapéuticas futuras de la madre y del hijo.

Recomendaciones

Tratamiento antiretroviral en adultos

Exámenes basales, monitoreo de pacientes sin TAR y en terapia

El diagnóstico de infección por VIH se efectúa mediante la determinación de anticuerpos específicos contra el virus, mediante técnica de ELISA y su posterior confirmación por medio de inmunofluorescencia (IF), inmunoblot (LIA) y, eventualmente reacción de polimerasa en cadena (RPC). Las evaluaciones clínica y de laboratorio están orientadas a determinar el grado de inmunodepresión y nivel de CV, la presencia de coinfecciones y co-morbilidades y la existencia de factores de riesgo cardiovascular, con el objetivo de determinar el estado de avance de la enfermedad y la necesidad de intervenciones terapéuticas (Anexos 1 y 2).

- Se recomienda efectuar a todos los pacientes que ingresan a control como mínimo las siguientes determinaciones de laboratorio (Nivel de evidencia: AIII):
 - Hemograma y VHS.
 - Glicemia.
 - Creatininemia.
 - Orina completa.
 - Pruebas de función hepática.
 - Estudio de lípidos (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos).
 - Recuento de linfocitos CD4.
 - Carga viral para VIH.
 - VDRL o RPR.
 - HBsAg y de acuerdo a disponibilidad, anticore para virus de hepatitis B (VHB) y serología para virus de hepatitis C (VHC).
 - IgG específica para *Toxoplasma gondii*.
 - Serología para *Trypanosoma cruzii* (Enfermedad de Chagas).
 - PPD.
 - Papanicolau (PAP) a todas las mujeres.
 - Rx de tórax.
- Los pacientes que no cumplan con criterios para iniciar TAR deben ser monitorizados cada seis meses con recuento de linfocitos CD4 si su recuento basal es mayor de 500 céls/mm³. Si el recuento de linfocitos CD4 es menor de 500 céls/mm³ se deben monitorizar cada 3 ó 4 meses (Nivel de evidencia: AIII).



- *En pacientes con recuento de linfocitos CD4 mayor a 350 céls/mm³, y que por tanto no tienen indicación de TAR, no se recomienda la medición rutinaria de CV, la que sólo debe volver a solicitarse antes del inicio de terapia* (Nivel de evidencia: BIII).
- *Todos los pacientes deben tener un VDRL o RPR al menos una vez al año* (Nivel de evidencia: BIII).
- *Todas las mujeres deben tener al menos un PAP anual* (Nivel de evidencia: AIII).
- *En aquellos pacientes que inicien TAR se deben efectuar al menos los siguientes exámenes de laboratorio* (Nivel de evidencia: AIII):
 - Primer mes: hemograma y VHS, pruebas de función hepática, glicemia, estudio de lípidos. Aquellos con insuficiencia renal basal o que reciban tenofovir (TDF) deben ser monitorizados con creatininemia y orina completa.
 - Tercer mes: hemograma y VHS, pruebas de función hepática, glicemia, estudio de lípidos, recuento de linfocitos CD4 y CV.
 - En pacientes con TAR exitosa, se debe efectuar cada cuatro a seis meses: hemograma y VHS, recuento de linfocitos CD4 y CV y al menos una vez al año: pruebas de función hepática, estudio de lípidos, glicemia, creatininemia, orina completa, VDRL o RPR y PAP en las mujeres.
 - En pacientes que vayan a iniciar tratamiento con abacavir (ABC) se debe determinar HLA-B*5701.

Manejo de la infección primaria

Cuarenta a 90% de los pacientes que adquieren VIH tienen, en un plazo de dos a seis semanas, manifestaciones clínicas diversas que, en su conjunto, se denominan *síndrome retroviral agudo*¹⁶. La mayor parte de las veces el cuadro no es reconocido como tal, pero eso está en disminución y se sospecha con mayor frecuencia. Por otra parte, se puede diagnosticar oportunamente con técnicas diferentes a los exámenes serológicos tradicionales¹⁷. Adicionalmente, dada la mayor frecuencia de tamizaje de infección por VIH, también hay un creciente número de personas en quienes, con o sin síndrome retroviral agudo, se puede documentar una seroconversión reciente, inferior a seis meses. Se planteó inicialmente el potencial beneficio de iniciar TAR en estas personas con el objetivo de erradicar la infección, lo que se probó imposible. Posteriormente se ha planteado que un tratamiento precoz podría retardar la progresión al establecer un nivel de replicación viral y de CV más bajo que sin tratamiento y por tanto, una menor declinación del recuento de CD4. Recientemente se ha descrito que la infección por VIH produce una depleción

precoz e irreversible del tejido linfoide del tubo digestivo (GALT) que permite la translocación de productos bacterianos y la activación del sistema inmune que conduce a la depleción de linfocitos CD4 circulantes. El inicio de la TAR antes de la destrucción del GALT podría tener por tanto consecuencias beneficiosas¹⁸.

Sin embargo, los beneficios a largo plazo del tratamiento de la infección primaria no han sido probados y no hay consenso en iniciar TAR en este contexto, por lo que, en general, se recomienda hacerlo solamente en el marco de ensayos clínicos que agreguen más información sobre el eventual beneficio de esta intervención.

Se ha planteado que en pacientes con documentación serológica o virológica de infección por VIH y síndrome retroviral agudo grave y prolongado o en aquellos con manifestaciones neurológicas significativas como parte de este cuadro se puede considerar el TAR tradicional.

En pacientes con recuentos CD4 persistentemente menores de 350 céls/mm³ luego de tres meses de evolución también se puede plantear el inicio de terapia. La duración del tratamiento en caso de implementarlo también ha sido materia de controversia, pero actualmente se considera que debe ser permanente.

- *No se recomienda el inicio de TAR en la infección primaria en forma rutinaria* (Nivel de evidencia DI).
- *En casos excepcionales como los descritos se puede considerar el inicio de TAR, efectuando consejería adicional al paciente y solicitando su consentimiento informado* (Nivel de evidencia: BII).

Cuándo iniciar TAR

Los ARV son altamente eficaces en lograr CV indetectable, posibilitar la recuperación de los recuentos CD4 y de las funciones inmunes con lo que disminuyen significativamente la morbimortalidad por VIH/SIDA y mejoran la calidad de vida de los pacientes¹⁹⁻²¹. Sus principales limitaciones son los efectos colaterales y la aparición de resistencia viral, lo que ha hecho recomendar en guías anteriores la postergación del inicio de la terapia hasta declinación de los recuentos CD4 a 200 o menos céls/mm³ o bien hasta la aparición de síntomas de inmunodeficiencia. Estudios recientes muestran un aumento progresivo de la eficacia y durabilidad de la supresión viral, junto con mejores perfiles de seguridad de las terapias¹⁰⁻²¹. Además se cuenta con nuevos ARV que permiten suprimir eficazmente la replicación de virus resistentes a los ARV tradicionales y ha surgido evidencia del impacto de la TAR en co-morbilidades específicas a niveles más altos de CD4.

El recuento de CD4 al inicio de la TAR es el factor individual más estrechamente asociado a progresión y



muerte. La elevada tasa de progresión a SIDA y muerte en pacientes con recuentos CD4 menores de 200 céls/mm³ sin TAR y diferentes estudios de cohorte que muestran el impacto de las terapias en reducir la morbimortalidad en este grupo de pacientes constituyen evidencia suficiente para recomendar el inicio de TAR en pacientes con CD4 inferiores a 200 céls/mm³ y/o con síntomas de inmunodeficiencia^{6,22,23}. En el subgrupo de pacientes con recuentos inferiores a 100 céls/mm³ al inicio de la TAR, la mortalidad en TAR es aún mayor; sin embargo, una proporción significativa de estos pacientes logra una adecuada recuperación inmune y accede a los beneficios de largo plazo de la TAR^{24,25}.

La evidencia del beneficio de la TAR en pacientes con recuentos CD4 superiores a 200 céls/mm³ es, en general, menos sólida; sin embargo, estudios recientes, incluyendo uno que agrupó 13 cohortes europeas y norteamericanas, han demostrado menor mortalidad y riesgo de progresión a SIDA con el inicio de TAR con CD4 entre 200 y 350 céls/mm³^{26,27}. En la Cohorte Chilena de SIDA, con 3.649 pacientes seguidos durante tres años se demostró un riesgo global de progresión a SIDA y muerte de 20% en pacientes que iniciaron TAR con recuentos CD4 inferiores a 100 céls/mm³; sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el riesgo de progresión y muerte entre pacientes asintomáticos que iniciaban TAR con CD4 entre 100 y 200 céls/mm³ y aquellos que lo hacían con recuentos mayores a 200 céls/mm³. El estudio SMART (*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*) demostró, con un diseño prospectivo y randomizado, que el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo que difería el inicio de TAR hasta que los recuentos CD4 cayeran por debajo de 250 céls/mm³ presentaba mayor mortalidad que el que iniciaba con CD4 mayores de 350 céls/mm³^{7,28}. En la actualidad, diferentes guías clínicas recomiendan el inicio de TAR con recuentos CD4 inferiores a 350 céls/mm³, reconociendo que el beneficio de la TAR en pacientes que inician con CD4 entre 200 y 350 céls/mm³ es menos marcado y la evidencia menos sólida, que en aquellos que lo hacen con menos de 200 céls/mm³. Cabe destacar que más importante para el éxito de la TAR es, sin embargo, el diagnóstico oportuno de la infección por VIH para evitar casos de infección avanzada, sintomática etapa C y/o con CD4 menores a 100 céls/mm³ que se asocian a elevadas tasas de progresión a SIDA y mortalidad en TAR, lo que está todavía lejos de lograrse en Chile y en países desarrollados^{29,30}.

Las bajas tasas de progresión a SIDA sin TAR con CD4 superiores a 350 céls/mm³ no justifican, en general, el inicio de TAR en estos pacientes; sin embargo, existe evidencia reciente de reducción del riesgo de muerte con el inicio del tratamiento con recuentos CD4 entre 350 y 500 céls/mm³³¹.

Si bien la reducción de la mortalidad por VIH/SIDA

se debe principalmente a la disminución de eventos de SIDA en pacientes con recuentos CD4 bajo 200 céls/mm³ que inician TAR, ha aumentado la importancia relativa de otras patologías entre las causas de muerte. En pacientes con recuentos CD4 entre 200 y 350 céls/mm³, los eventos no oportunistas sobrepasan largamente las enfermedades oportunistas definitorias de SIDA^{32,33}. Estudios observacionales con elevado número de pacientes y seguimientos prolongados han reportado mayor incidencia de varios tipos de cáncer estudiados en comparación con personas sin infección por VIH. El riesgo de cáncer anal y linfoma de Hodgkin, entre otros, en personas con VIH era significativamente mayor a menores recuentos de CD4^{34,35}. La supresión viral con el inicio de TAR podría reducir el riesgo de linfoma en pacientes con CD4 mayores de 200 céls/mm³. El estudio SMART confirmó en forma prospectiva que menos de 10% de las muertes en pacientes con infección por VIH se debieron a progresión a SIDA predominando la mortalidad por cáncer, enfermedades hepáticas y eventos cardiovasculares en pacientes con interrupciones de terapia en rangos altos de CD4^{28,36}.

Diferentes estudios han demostrado el impacto directo del VIH en los marcadores de inflamación, coagulación y activación endotelial, como asimismo en el grosor de la íntima arterial. El inicio de TAR controla estas alteraciones reduciendo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares, a pesar del impacto de algunos ARV en el síndrome metabólico^{37,38}.

La recuperación inmunológica que se logra al suprimir la replicación viral se acompaña de un aumento en los recuentos de linfocitos CD4 circulantes. Los pacientes que inician TAR con recuentos CD4 más altos alcanzan recuentos CD4 finales más elevados; sin embargo, la velocidad de recuperación es similar en todos los grupos y los beneficios clínicos de la TAR se observan aún con aumentos modestos de los recuentos CD4, en la medida que se logre la supresión completa de la replicación viral^{5,39-41}.

La disponibilidad de ARV de mayor eficacia va acompañada de dosificaciones más convenientes y de menos efectos colaterales. A pesar de ello, la toxicidad de corto y largo plazo continúa siendo la principal causa de término de TAR en estudios de cohorte extranjeros y en la Cohorte Chilena de SIDA^{8,29}. El temor a la toxicidad acumulativa de los ARV fue un argumento para diferir el inicio de TAR; sin embargo, se ha demostrado riesgo similar e incluso menor para algunas toxicidades de largo plazo como anemia, neuropatía periférica y redistribución grasa con inicio de TAR con CD4 mayores de 200 céls/mm³ respecto de los pacientes que la inician con CD4 menores de 200 céls/mm³⁴².

La TAR ha demostrado, además, una relación costo-efectividad superior a la de varias intervenciones terapéuticas con un aumento en la expectativa de vida



de los pacientes en TAR superior a 13 años. También se debe tener en cuenta el potencial impacto beneficioso del inicio de TAR en el riesgo de transmisión del VIH. Se ha demostrado la relación entre CV y riesgo de transmisión del VIH como asimismo la reducción con el uso de TAR de la transmisión del VIH en parejas discordantes^{43,44}. La eventual reducción en la transmisión contribuye adicionalmente a la elevada relación costo-efectividad de la TAR⁴⁵.

Finalmente, el inicio de TAR con frecuencia se difiere frente a enfermedades oportunistas activas por la posibilidad de exacerbar las manifestaciones inflamatorias de la enfermedad como consecuencia de la reconstitución inmune. Un estudio reciente ha demostrado, sin embargo, que el inicio de TAR dentro de las dos semanas siguientes al diagnóstico de una infección oportunista se asocia a menor incidencia de progresión y muerte en TAR, sin aumentar el riesgo de toxicidad o síndrome de reconstitución respecto del inicio diferido después de cuatro semanas desde la infección. Esta evidencia requiere confirmación por cuanto se trata de un número relativamente pequeño de pacientes y sólo involucra algunas patologías oportunistas⁴⁶.

En resumen, la mayor eficacia y seguridad de las terapias antiretrovirales actuales, el menor riesgo de resistencia y la existencia de nuevas opciones de tratamiento para pacientes con fracaso, la menor toxicidad de los ARV con CD4 más altos, la reducción del riesgo de cáncer, eventos cardiovasculares y, eventualmente de eventos de SIDA y mortalidad, son factores que hacen aconsejable el inicio más precoz de TAR en pacientes con infección por VIH en control. Se debe, además, hacer esfuerzos por el diagnóstico oportuno de la infección por VIH para evitar el inicio de TAR en estadios extremadamente avanzados de la enfermedad con el consiguiente riesgo de progresión y muerte pese a TAR.

Se recomienda el inicio de TAR a todos los adultos con infección crónica VIH que presentan alguna de las siguientes situaciones:

- *Enfermedad oportunista de etapa C, independientemente del recuento de CD4* (Nivel de evidencia: AII). En esta Guía se incluye la tuberculosis pulmonar como enfermedad C que amerita inicio de TAR.
- *En pacientes asintomáticos o con manifestaciones de etapa B que tengan recuentos de linfocitos CD4 menores de 350 céls/mm³* (Nivel de evidencia: AI). *Con recuentos de CD4 entre 200 y 350 céls/mm³ se debe contar con dos mediciones consecutivas bajo 350 céls/mm³ (estas mediciones se deben realizar con un mes de diferencia) mientras que con recuentos inferiores a 200 céls/mm³ basta con una determinación* (Nivel de evidencia: BIII).
- *Los pacientes con CD4 menor de 200 céls/mm³ deben además iniciar profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazol o dapsona y mantenerla hasta que el recuento CD4 supere las 200 céls/mm³ y la CV sea indetectable* (Nivel de evidencia: AI).
- *En los pacientes con CD4 menor de 100 céls/mm³, que son aquellos que presentan el mayor riesgo de progresión y muerte, la TAR con esquema de primera línea debe iniciarse precozmente (dentro de siete días desde la indicación médica)* (Nivel de evidencia: AII). *Si los recuentos CD4 son inferiores a 50 céls/mm³, se debe iniciar, además de la profilaxis de *P. jiroveci*, profilaxis de infección por micobacterias atípicas con azitromicina* (Nivel de evidencia: AII).

Con qué iniciar TAR

En Chile, al año 2009 se encuentran disponibles 19 fármacos ARV para el tratamiento de la infección por VIH. Los ARV se clasifican de acuerdo al mecanismo de acción mediante el cual impiden la replicación viral. Se dispone de seis inhibidores de la enzima transcriptasa reversa (TR) de tipo nucleósidos y nucleótidos (INTR), tres inhibidores de la enzima transcriptasa reversa no nucleósidos (INNTR), siete inhibidores de la enzima proteasa (IP), dos inhibidores de entrada del virus a la célula y un inhibidor de la enzima integrasa (II) (Anexo 3). Las combinaciones de fármacos ARV que han demostrado mayor eficacia son aquellas que combinan dos INTR con un INNTR o con un IP.

Dentro de los INTR, los fármacos más utilizados como tratamiento inicial son zidovudina (AZT), abacavir (ABC), didanosina (ddI), tenofovir (TDF), emtricitabina (FTC) y lamivudina (3TC). Además existen algunas asociaciones de nucleósidos co-formulados. 3TC y FTC, además de TDF, comparten actividad antiviral sobre VIH y el virus de hepatitis B y seleccionan la misma mutación de resistencia en la TR (M184V). La presencia de la mutación M184V aumenta la susceptibilidad del virus a AZT, estavudina (d4T) y TDF y produce una leve disminución de la susceptibilidad a ddI y ABC. La combinación de AZT con 3TC es eficaz y segura⁴⁷. Zidovudina y d4T, ambos análogos de timidina, pueden producir toxicidad mitocondrial en especial lipoatrofia; sin embargo, este riesgo es significativamente mayor con d4T que con AZT. Zidovudina también puede producir intolerancia gastrointestinal, anemia y neutropenia. Cuando existe neutropenia basal no debe utilizarse AZT. La existencia de anemia basal no contraindica necesariamente el uso de AZT⁴⁸ pero obliga a una monitorización estrecha de los niveles de hemoglobina/hematocrito luego del inicio de la TAR. La combinación de ABC con 3TC ha demostrado igual eficacia que la de AZT con 3TC, observándose un mayor aumento de linfocitos CD4 en el grupo ABC-



3TC⁴⁹; sin embargo, ABC tiene el riesgo de producir una reacción de hipersensibilidad grave, por lo que se recomienda efectuar la determinación de HLA-B* 5701, que identifica el principal gen asociado a la reacción y permite predecir el riesgo de presentarla, antes de utilizar este ARV⁵⁰. Estudios recientes mostrarían un mayor riesgo de presentar infarto agudo del miocardio durante los primeros seis meses de terapia en pacientes que utilizan ABC, pero se requiere de mayores estudios para confirmar este hallazgo³⁷. El estudio Gilead 934 demostró que la combinación de TDF con FTC tiene una mayor eficacia virológica que AZT con 3TC⁵¹. El mismo estudio mostró que más sujetos en la rama AZT-3TC desarrollaron pérdida de grasa en extremidades y anemia a las 144 semanas de seguimiento. La combinación de ABC y 3TC tiene igual eficacia que TDF y FTC, aunque un estudio reciente mostró menor eficacia de la combinación ABC y 3TC en pacientes con CV basales mayores de 100.000 copias ARN/ml (ACTG5202). La seguridad cardiovascular de ABC se analiza más adelante en este capítulo. Tenofovir puede producir daño renal, por lo que se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal preexistente y se debe monitorizar la función renal en todos los pacientes que lo reciban (Anexo 4).

El tercer fármaco del esquema de TAR puede ser un INNTR o un IP. Los INNTR disponibles en Chile son nevirapina (NVP) y efavirenz (EFV) a los que se agregará etravirina (ETR). Nevirapina puede producir toxicidad hepática grave y reacciones de hipersensibilidad y en el estudio 2NN no alcanzó los criterios necesarios para demostrar no inferioridad con respecto a EFV, por lo que se prefiere este último como primera línea de tratamiento⁵²; sin embargo, puede ser una alternativa en mujeres en edad fértil o mujeres embarazadas con recuentos de CD4 menores a 250 céls/mm³ o en casos de toxicidad o contraindicación de EFV. Varios estudios han mostrado que EFV tiene eficacia equivalente o superior a los IP. Efavirenz ha demostrado ser superior a indinavir (IDV), lopinavir/ritonavir (LOP/r) y nelfinavir e igualmente eficaz que atazanavir (ATV)^{53,54}. Efavirenz puede producir efectos adversos a nivel del sistema nervioso central (SNC), rash cutáneo y en el estudio ACTG 5142 en asociación con INTR se asoció con mayor lipoatrofia comparado con LPV/r. Además se ha asociado con malformaciones del tubo neural en primates, por lo que no debe usarse en mujeres embarazadas y debe utilizarse con precaución en mujeres en edad fértil. Ambos INNTR tiene una baja barrera genética para el desarrollo de resistencia y existe un riesgo creciente de resistencia primaria a esta familia de ARV, el que puede ser relevante en mujeres que hayan recibido previamente nevirapina para prevención de TV. Efavirenz ha sido utilizado con éxito en Chile como primera línea de TAR, demostrando ser un fármaco seguro y durable en el tiempo²⁹.

Los IP disponibles en Chile son ritonavir (RTV o r), indinavir (IDV), LPV/r, saquinavir (SQV), fosamprenavir (FPV), atazanavir (ATV) y darunavir (DRV). Ritonavir ya no se utiliza como ARV debido a su mala tolerancia gastrointestinal pero es un potente inhibidor de la isoenzima 3A4 del citocromo p450, por lo que la adición de este fármaco a otros IP en dosis de 100 a 200 mgs/día aumenta considerablemente sus niveles plasmáticos (= IP reforzados o “*boosted*”), lo que se asocia con un aumento de la eficacia virológica y disminución del riesgo de desarrollo de resistencia. La mayoría de los IP, con la excepción de ATV, puede producir distintos grados de dislipidemia e intolerancia a la glucosa. Indinavir produce con frecuencia intolerancia digestiva y alteraciones de piel y fanéreos. Indinavir y ATV pueden producir hiperbilirrubinemia indirecta y nefrolitiasis, siendo esta última mucho menos frecuente con el segundo. En los casos en que se utilice ATV/r se requiere de un pH gástrico ácido para su disolución, por lo que se debe evitar el uso de ARV que aumenten el pH gástrico, en especial los inhibidores de la bomba de protones, que no deben utilizarse en dosis que excedan el equivalente a 20 mg de omeprazol al menos 12 horas antes de ingerir el IP.

Existen varios estudios randomizados comparativos entre IP reforzados en pacientes vírgenes a tratamiento. El estudio CASTLE incluyó a 883 pacientes que fueron randomizados a recibir ATV/r o LPV/r, ambos en combinación con TDF/FTC. A las 48 semanas no hubo diferencias significativas en eficacia virológica o inmunológica, pero los pacientes del grupo ATV/r tuvieron más hiperbilirrubinemia indirecta y los del grupo LPV/r tuvieron niveles más elevados de colesterol y triglicéridos⁵⁴. En el estudio KLEAN, 878 pacientes fueron randomizados a recibir FPV/r (700/100 mgs dos veces al día) o LPV/r, ambos en combinación con ABC/3TC. A las 48 semanas de seguimiento no hubo diferencias en eficacia virológica o inmunológica ni en la frecuencia de eventos adversos⁵⁵. En el estudio ALERT, 106 pacientes fueron randomizados a recibir ATV/r o FPV/r (1.400/100 mg al día). A las 24 semanas no hubo diferencias en eficacia virológica o inmunológica⁵⁶. En el estudio GEMINI, 337 pacientes fueron randomizados a recibir SQV/r (1.000/100 mgs dos veces al día) o LPV/r. A las 24 semanas no hubo diferencias en eficacia virológica o inmunológica⁵⁷. En el estudio ARTEMIS con 689 pacientes vírgenes a tratamiento randomizados DRV demostró no inferioridad respecto de LPV comparando favorablemente en seguridad, en pacientes con CV basal > 100.000 copias ARN/ml y frente a baja adherencia^{58,59}. Por su eficacia contra virus resistentes a otros IP es recomendable reservarlo para ser utilizado en pacientes que hayan fracasado a estos ARV⁶⁰.

También se ha comparado ATV no reforzado con ATV/r, observándose que sin r y en dosis de 400 mgs/día, ATV no aumenta los niveles de lípidos pero se asocia



a una mayor tasa de fracaso virológico y desarrollo de resistencia que cuando se utiliza en asociación con r⁶¹.

Se recomiendan como esquema de inicio de TAR en pacientes sin exposición previa a ARV:

- *La combinación de AZT y 3TC, ABC y 3TC, previa determinación de HLA-B*5701, o bien de TDF con FTC (Nivel de evidencia: AI) o de TDF con 3TC (Nivel de evidencia: BIII). La combinación TDF-FTC es de elección en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB) (Nivel de evidencia: AIII).*
- *Efavirenz como tercer fármaco del esquema ARV. También se puede utilizar como tercer ARV (en orden alfabético): ATV/r, FPV/r o Lpv/r (Nivel de evidencia: AI).*
- *En mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo confiable y en pacientes con patología psiquiátrica grave se debe evitar el uso de EFV y preferir un IP reforzado o NVP (Nivel de evidencia: EIII). Es contraindicación relativa para el uso de EFV el trabajo en sistema de turnos.*
- *En pacientes con elevado riesgo cardiovascular se recomienda evitar el uso de ABC y de IP reforzados, pudiendo utilizarse EFV, NVP o ATZ (Nivel de evidencia: DII).*

Qué antiretrovirales o combinaciones no usar

Existe abundante evidencia que demuestra la elevada eficacia de las combinaciones de tres ARV, usualmente dos INTR con un INNTR o un IP, en suprimir sostenidamente la replicación viral a niveles indetectables, permitiendo la recuperación inmunológica y clínica de los pacientes, reduciendo la letalidad de la enfermedad por VIH²¹⁻²³. Antes del uso generalizado de las terapias con tres ARV se utilizaron tratamientos con uno o dos ARV con resultados modestos y transitorios en el control de la replicación, la recuperación inmune y la morbilidad⁶². Recientemente, ciertos esquemas con uno o dos ARV, un IP sólo o combinado con un INTR o con un INNTR, han demostrado eficacia virológica, similar o levemente inferior a la de los esquemas convencionales de tres ARV, en pacientes sin tratamientos previos; sin embargo, se ha observado mayor incidencia de efectos colaterales y mutaciones de resistencia⁵³ o persistencia de niveles bajos de replicación viral^{63,64}. También se ha estudiado la simplificación de TAR convencionales en éxito virológico a monoterapia con IP con resultados promisorios.

Entre los esquemas de primera línea también se ha evaluado el uso de combinaciones de tres INTR⁶⁵; sin embargo, la eficacia ha resultado inferior que la de los esquemas convencionales, especialmente en pacientes con

CV basales elevadas, por lo que su uso sólo se considera en situaciones especiales.

El uso de RTV en dosis baja (r), 100 a 200 mgs/día, inhibe la glicoproteína p y el citocromo CYP3A4 con lo que aumenta los niveles plasmáticos de ATZ, DRV, FPV, IDV, LOP o SQV, mejorando la farmacocinética de estos IP. Este efecto “booster” aumenta la eficacia de los IP y reduce la aparición de mutaciones de resistencia, por lo que en general siempre se recomienda que la administración de un IP se acompañe de dosis bajas de RTV⁶⁶. En la actualidad sólo ATZ en dosis de 400 mgs/día y FPV en dosis de 1.400 mgs cada 12 horas pueden, eventualmente en situaciones especiales, utilizarse sin *booster*, si bien en general se prefiere su uso reforzado. Por otra parte, el uso de RTV en dosis completa de 600 mgs cada 12 horas no ofrece ventajas sobre otros IP y se asocia a menor tolerancia y más impacto negativo en el perfil metabólico. El uso de dos IP o dos INNTR en esquemas de primera línea no ha demostrado similar eficacia a los esquemas convencionales y se acompaña con mayor frecuencia de efectos colaterales⁵².

Finalmente, la utilización conjunta de dos INTR análogos del mismo nucleósido ha demostrado mínimo efecto aditivo o francamente antagónico, además de perfiles similares de resistencia. Es el caso de la asociación de AZT con d4T y de 3TC con FTC^{67,68}. La asociación de dos análogos de adenosina como TDF y ddi ha sido más utilizada clínicamente y, si bien algunos estudios han demostrado eficacia similar a la de otras combinaciones de INTR, existen múltiples reportes de mayor tasa de fracaso y resistencia, así como de menor recuperación inmunológica⁶⁹. Otra combinación de INTR que, en la actualidad no se recomienda es la de d4T-ddI que, a pesar de ser eficaz, se asocia a elevada toxicidad, especialmente mitocondrial con neuropatía periférica, pancreatitis y acidosis láctica⁷⁰.

No se recomienda:

- *El uso de mono o biterapias en el tratamiento de la infección crónica por VIH (Nivel de evidencia: EII).*
- *En general, el inicio de TAR con esquemas de tres INTR (Nivel de evidencia: DI).*
- *El uso de IP no acompañados de RTV en dosis bajas (r), con excepción de ATZ o FPV en situaciones especiales (Nivel de evidencia: EI).*
- *En ningún caso el uso de RTV como ARV en dosis completa (Nivel de evidencia: EIII).*
- *En ningún caso el uso de dos IP o dos INNTR en esquemas de primera línea (Nivel de evidencia: EI).*



- *No se recomienda el uso de las siguientes combinaciones de INTR (Nivel de evidencia: EII):*
 - AZT-d4T
 - 3TC-FTC
 - TDF-ddI
 - d4T-ddI
- *Los fármacos con poca evidencia de seguridad en embarazo son: TFV, enfuvirtida, ATZ, FPV, DRV, Raltegravir, Etravirina /ERT) y Maraviroc, por lo que no se recomienda su uso de rutina en mujeres en edad fértil, salvo que el beneficio de uso sea mayor que el riesgo. (Nivel de evidencia: DII).*

TAR en situaciones especiales

Si bien las recomendaciones de criterios de inicio de TAR y combinaciones de ARV a utilizar aplican para la generalidad de los pacientes, existen situaciones que ameritan consideraciones especiales.

Mujeres en edad fértil. A fines de 2007, las mujeres representan el 50% de todos los adultos con infección por VIH en el mundo y el 59% en Africa Subsahariana. En Latinoamérica, cerca de 30% de los adultos con infección por VIH/SIDA son mujeres. Los menores de 25 años representan el 45% de las nuevas infecciones por VIH a nivel mundial. La epidemia se propagó inicialmente entre trabajadoras sexuales y entre hombres que tienen sexo con hombres, pero en años recientes se ha diseminado a la población general. En el mundo y en algunos países de Sudamérica, la práctica sexual heterosexual representa la principal vía de transmisión del VIH¹. En nuestro país las mujeres representan el 16,1% del total de casos².

La dependencia económica, material o social de los hombres muchas veces significa que las mujeres no pueden controlar cuándo, con quién y en qué circunstancias mantienen relaciones sexuales. Sin duda alguna la recomendación inicial es el uso correcto del preservativo u otro método anticonceptivo eficaz, así como la consejería pre-concepcional en mujeres con o sin parejas con infección por VIH. Sin embargo, se ha observado que 49% de las mujeres tiene embarazos no planificados y este porcentaje es mayor en el tramo entre los 15- 24 años. (70% aproximadamente)⁷¹. Estas cifras nos llevan a concentrar nuestros esfuerzos en el adecuado manejo de la TAR en la mujer en edad fértil por la eventualidad de que se embarace, para minimizar el riesgo de transmisión de VIH, de toxicidad de los ARV y el riesgo adicional para el feto durante la organogénesis. El período de mayor vulnerabilidad fetal es el de la organogénesis, tempranamente durante la gestación, antes incluso de que el embarazo sea reconocido, por lo que es necesaria la administración de ARV seguros en mujeres en edad fértil por la eventualidad de un embarazo no planificado. Los estudios realizados con los distintos ARV así como el registro de los embarazos expuestos a éstas nos permiten tener conocimiento de la seguridad de su uso en este período y efectuar las siguientes recomendaciones:

- *Los fármacos no recomendados en mujeres en edad fértil sin un método anticonceptivo seguro son: EFV y d4T. (Nivel de evidencia: EII).*
- *Los fármacos sin riesgo demostrado en embarazo son: AZT, 3TC, ABC, NVP (con CD4 menor a 250 céls/mm³), LPV/r, SQV/r. En mujeres en edad fértil las combinaciones recomendadas son: AZT-3TC o ABC-3TC con LPV/r, NVP o SQV/r. (Nivel de evidencia: AII).*

Pacientes en tratamiento antituberculoso. Entre las co-morbilidades de mayor trascendencia en pacientes con VIH está la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. La infección tuberculosa latente tiene alrededor de 10% de riesgo de reactivación y enfermedad tuberculosa durante la vida de un adulto inmunocompetente. En el caso de la infección por VIH este riesgo es muchísimo mayor y puede llegar a 10% anual⁷². La primoinfección o reinfección tuberculosa rara vez deriva a corto plazo en enfermedad tuberculosa en adultos inmunocompetentes. Sin embargo, por diversas causas en inmunodeprimidos, especialmente por infección por VIH, esta progresión es mucho más frecuente. Estudios de la Cohorte Chilena de SIDA han establecido que la tasa de tuberculosis en pacientes con infección por VIH atendidos en el sistema público es 100-200 veces mayor que en la población general⁷³. Se observó que 10 a 12% de la población infectada por VIH tenía enfermedad tuberculosa, ya fuese antes del diagnóstico de la infección retroviral, concomitantemente o después. En los últimos años, luego de la aplicación del programa de acceso expandido a TAR, se ha observado un descenso en esta tasa. La monoterapia con isoniazida es altamente efectiva durante la infección latente y su aplicación probablemente ha contribuido a este descenso por lo que hay consenso en que está indicada por nueve meses cuando hay infección tuberculosa sin evidencias de enfermedad activa.

El tratamiento concomitante de ambas infecciones presenta varios problemas. En primer lugar, ambas requieren tratamientos complejos, con combinaciones de medicamentos que frecuentemente son mal tolerados o causan efectos adversos, incluida la alergia, y el inicio simultáneo puede dificultar la evaluación de éstos y la identificación del o los medicamentos causales. Por otra parte rifampicina, fármaco fundamental en el tratamiento antituberculoso, es potente inductor hepático del citocromo p450 y de las enzimas UGT1A1. Esta inducción se traduce en aumento del catabolismo de muchos fármacos y, en el caso particular de los ARV, esto afecta a los IP, reforzados o no con RTV, los INNTR e incluso a miembros de las nuevas familias de ARV, como por ejemplo



raltegravir y maraviroc⁷⁴. Estas interacciones pueden resultar en dosis subterapéuticas de IP y variables de INNTR por lo que el uso concomitante de rifampicina e IP está contraindicado, no así con rifabutin que produce menos inducción enzimática pero no está disponible en Chile. Con INNTR la interacción es menor y es posible usar rifampicina y EFV o NVP con o sin modificar la dosis de los últimos.

Finalmente, en tuberculosis (TBC) como en otras infecciones en inmunosuprimidos, se puede producir una exacerbación clínica de la enfermedad con la recuperación del estado inmune y de la capacidad de respuesta inflamatoria, previamente debilitada. La TAR puede inducir esta recuperación y producir el cuadro clínico del síndrome de reconstitución inmune (SRI) en casos de co-existencia de TBC, incluso con tratamiento antituberculoso. A mayor inmunodepresión inicial y mayor recuperación inmune inducida por TAR, mayor frecuencia y gravedad del fenómeno⁷⁵. Todo esto ha llevado a que frente a la comorbilidad se deba ser cauto con la selección tanto del tratamiento para ambas condiciones como la oportunidad de su inicio. Frente a la co-infección activa debe primar el inicio, a la brevedad, del tratamiento de la TBC. El momento de la iniciación de la TAR no está completamente definido y es tema de controversia.

- *El tratamiento de la TBC debe ajustarse a los mismos principios generales que en el resto de la población (Nivel de evidencia: AI).*
- *En casos de diagnóstico de TBC en pacientes en TAR, se recomienda mantener la TAR e iniciar tratamiento antituberculoso de inmediato. Dado que rifampicina es pieza fundamental del tratamiento antituberculoso, ésta debe formar parte del tratamiento y no se deben incluir IP en la TAR por lo que, si el paciente los estaba recibiendo, debe cambiarse a EFV o NVP en dosis habitual. De no ser posible el cambio del IP, rifampicina debe ser sustituida por rifabutin (Nivel de evidencia: AII).*
- *En pacientes sin TAR al momento del diagnóstico de TBC, se recomienda iniciar tratamiento antituberculoso estándar de inmediato. El momento de inicio de TAR es controversial. Se debe sopesar el riesgo de progresión de la infección por VIH con el riesgo de aparición de SRI. Pacientes con bajo riesgo de progresión ($CD4 > 200$ cels/mm³) pueden iniciar TAR luego de ocho semanas de tratamiento antituberculoso, al momento de pasar a la fase bisemanal. En pacientes con mayor inmunodepresión se recomienda iniciar TAR más precozmente, pero no antes de dos semanas de tratamiento antituberculoso, con estricto control clínico para detectar precozmente SRI (Nivel de evidencia: BI).*

Pacientes con co-infección con virus de hepatitis. La infección por VHB es más frecuente en la población infectada con VIH que en la población general, especialmente en varones homo/bisexuales. En Chile, entre 25 y 43% de las personas con infección por VIH tiene marcadores de exposición a VHB^{76,77}. La cronicidad de la infección por virus de hepatitis B es también más frecuente que en la población general, con 6,1 a 8,3% de portadores crónicos de VHB entre pacientes infectados por VIH que inician TAR^{29,77}. La prevalencia de co-infección por VIH/VHC es altamente variable con tasa entre 2,6 y 5,3% entre pacientes VIH que inician TAR en Chile^{29,77}.

La co-infección por VIH aumenta el riesgo de desarrollar infección crónica por ambos virus de hepatitis disminuyendo la probabilidad de clareamiento espontáneo y se asocia a mayor replicación de los virus de hepatitis y viremias más altas, impactando negativamente la historia natural de las hepatitis crónicas B y C con una evolución más rápida a la enfermedad hepática terminal y mayor riesgo de carcinoma hepatocelular. El impacto de la infección crónica por virus de hepatitis B o C en la historia natural de la infección por VIH es menos claro; sin embargo, hay más incidencia de hepatotoxicidad por ARV y de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en co-infectados con un riesgo más alto de discontinuación de TAR.

Actualmente hay tratamientos disponibles para la hepatitis B crónica con antivirales activos contra la polimerasa de VHB que reducen la viremia por este agente, mejoran los parámetros bioquímicos y clínicos de la hepatitis, pueden lograr la seroconversión de antígeno e y de HBsAg e incluso inducir regresión de la fibrosis^{78,79}. Algunos tienen acción exclusiva sobre VHB y otros como 3TC, FTC y TDF tienen acción tanto contra VHB como VIH. En pacientes co-infectados que requieran inicio de TAR, el esquema de antiretrovirales debe incluir TDF junto con 3TC o FTC más un tercer ARV, de manera de tener triple acción ARV y doble acción antihepatitis B, independiente de si la infección por VHB tiene criterios de inicio de tratamiento debido a que, con frecuencia, el grado de actividad histológica de la hepatitis B es mayor que el que permiten predecir los marcadores bioquímicos y los pacientes co-infectados tienen un riesgo mayor de fibrosis y cáncer. La inclusión de un solo fármaco con acción contra VHB tiene eficacia similar pero se asocia a una tasa mayor de aparición de resistencia de VHB, independiente de la eficacia antiretroviral⁸⁰.

En casos de co-infección sin criterios de inicio de TAR en que haya sólo indicación de terapia antihepatitis B se ha evaluado el uso de fármacos de acción exclusiva contra VHB sin acción ARV, como α interferón pegilado, telbivudina, adefovir en dosis de 10 mgs/día o entecavir, y postergar el inicio de TAR, pero se pueden comprometer opciones futuras por aparición de resistencia cruzada⁸¹.



Los criterios tradicionales de inicio de tratamiento para VHB en mono-infectados, basados en niveles de transaminasas, antígeno e y ADN de VHB, son más amplios en co-infectados y, en general, se recomienda tratar en base a los niveles de ADN del VHB, independiente de los parámetros HBe y transaminasas. Se debe considerar el inicio de TAR completa, que incluya al menos dos ARV activos contra VHB, aunque el paciente no reúna criterios clínico-inmunológicos para el inicio de TAR.

La interrupción de la terapia, especialmente de los antivirales de acción mixta, puede asociarse a un deterioro de las pruebas hepáticas y/ o reactivación de hepatitis clínica. La duración del tratamiento de la hepatitis B no está definida, excepto cuando se logra seroconversión y, en general en co-infectados, debe considerarse de por vida. En caso de fracaso de la TAR y resistencia a uno o más de los ARV con acción antihepatitis B, deben introducirse los fármacos nuevos necesarios para tener tres ARV efectivos sin suspender los antivirales activos contra VHB si no están fracasando, lo que puede significar el uso simultáneo de cuatro o cinco fármacos.

El tratamiento actual de la hepatitis C es la asociación de interferón pegilado y ribavirina, análogo de guanósina de baja potencia antiviral. Es prolongado, tiene eficacia subóptima, efectos colaterales importantes, alto costo y requiere administración subcutánea del interferón; sin embargo, los pacientes que logran respuesta virológica sostenida (RVS) logran erradicar el VHC. Desafortunadamente en pacientes co-infectados con VIH los resultados son inferiores⁸²⁻⁸⁴, especialmente con genotipo 1 en que alcanza entre 14 y 29% de RVS, por lo que se han usado dosis más altas de ribavirina y períodos más prolongados de tratamiento. Por otra parte, los efectos colaterales son mayores, en particular la anemia inducida por ribavirina que se ve favorecida por la mayor incidencia de anemia basal o inducida por AZT. Otras interacciones entre la TAR y el tratamiento de la hepatitis C también dificultan el manejo de pacientes co-infectados. El ddI se asocia a mayor incidencia de pancreatitis, acidosis láctica y descompensación hepática en pacientes que reciben ribavirina y los análogos de purinas, en particular ABC, pueden antagonizar la ribavirina conduciendo a menores tasas de RVS^{85,86}.

La ribavirina tiene además efectos teratogénicos durante el embarazo. Este efecto se mantiene pese a la suspensión del fármaco, hasta cuatro meses después de la suspensión y en los hombres se ha observado eliminación del fármaco en el semen hasta siete meses después de suspendido. No hay estudios que demuestren la seguridad de su uso durante la lactancia⁸⁷.

- *En pacientes con co-infección VIH/VHB que cumplen criterios de inicio de TAR, el esquema de tratamiento debe incluir dos ARV activos contra virus hepatitis*

(TDF/FTC), independiente de la presencia de criterios de inicio de tratamiento de VHB. Se debe efectuar monitoreo frecuente de pruebas de función hepática (Nivel de evidencia: AIII).

- *Los pacientes co-infectados en TAR exitosa que incluye 3TC sin otro antiviral activo contra VHB deben cambiar el otro INTR a TDF (Nivel de evidencia: AIII).*
- *En pacientes que sólo requieran tratamiento de la infección por VHB, igualmente se debe considerar el inicio de TAR con tres fármacos activos contra VIH, incluyendo aquellos que se requieren para el tratamiento de VHB (Nivel de evidencia: BIII). No se recomienda el tratamiento de VHB con interferón pegilado, adefovir o entecavir exclusivos (Nivel de evidencia: DIII).*
- *El tratamiento de la hepatitis B, una vez iniciado, debe ser mantenido en forma indefinida, excepto en los casos en que logre seroconversión del antígeno e (Nivel de evidencia: AI).*
- *Los ARV con acción mixta deben mantenerse aunque estén fracasando contra VIH. Los ajustes requeridos a la TAR por fracaso virológico VIH deben considerar siempre la mantención de dos fármacos activos contra VHB si no ha habido seroconversión (Nivel de evidencia: AI).*
- *El manejo de la co-infección VIH-VHB en mujeres embarazadas debe ser en base a los mismos criterios y usando los mismos antivirales recomendados para la co-infección en general (Nivel de evidencia: AIII).*
- *En pacientes co-infectados con VHC que reciben ribavirina, debe evitarse el uso de ddI, d4T y AZT. Abacavir puede usarse con cautela (Nivel de evidencia: DII). Se recomienda la combinación TDF/FTC o TDF/3TC en el tratamiento ARV de estos pacientes (Nivel de evidencia: BII).*
- *Debe evitarse el embarazo en mujeres en tratamiento con ribavirina y hasta cuatro meses después de suspendido. También debe evitarse el embarazo si su pareja sexual está en tratamiento con ribavirina o la ha recibido en los últimos siete meses (Nivel de evidencia AII).*

Nefropatía asociada a VIH. Las alteraciones renales en pacientes infectados por VIH son relativamente frecuentes y pueden deberse a múltiples causas que incluyen drogadicción endovenosa, co-existencia con otras patologías infecciosas como endocarditis, sífilis, hepatitis



B, co-morbilidades crónicas como hipertensión arterial y diabetes mellitus, nefrotoxicidad medicamentosa por aminoglucósidos, TDF o IDV, entre otros. La nefropatía asociada a VIH (NAVIH), patología específica relacionada a la infección por VIH es causa principal de insuficiencia renal crónica en pacientes con infección por VIH con ascendencia africana⁸⁸. No se relaciona estrictamente con el nivel de inmunodepresión sino más bien con la replicación viral activa y se caracteriza fundamentalmente por proteinuria pudiendo llevar a síndrome nefrótico y deterioro de la función renal. La TAR exitosa puede prevenir e incluso aminorar o revertir esta alteración.

También debe tenerse presente la nefrotoxicidad de algunos ARV al elegir el esquema de TAR y, en particular, su grado de excreción renal. La mayoría de los INTR se eliminan por esta vía lo que puede llevar a su acumulación en presencia de insuficiencia renal, requiriendo ajuste de dosis (Anexo 5).

- *Se recomienda que, después del diagnóstico diferencial con otras etiologías de daño renal, se inicie TAR con el objeto de controlar la replicación viral en pacientes con NAVIH, independiente de los recuentos de CD4 (Nivel de evidencia: AI).*

Otras condiciones asociadas a VIH. Pese a que la mayoría de las condiciones no indicadoras de etapa SIDA asociadas a VIH se acompañan de inmunodepresión y tienen por tanto indicación de inicio de TAR, algunas condiciones de significación clínica no necesariamente se presentan con enfermedad avanzada, como por ejemplo endocarditis, sepsis y trombocitopenia. Esta última es consecuencia generalmente de fenómenos autoinmunes asociados a la infección por VIH y puede revertir con TAR exitosa⁸⁹.

- *Se recomienda el inicio de TAR en pacientes con trombocitopenia asociada a VIH de significación clínica, independiente del estado inmune. (Nivel de evidencia: BII).*

Interrupciones de TAR

Dada la frecuente toxicidad de los fármacos antiretrovirales que puede llevar a menor adherencia y fracaso virológico con desarrollo de resistencia, ha habido un número importante de ensayos clínicos tendientes a evaluar si es posible suspender la TAR en forma programada y temporal en aquellos pacientes en quienes se ha logrado supresión de la replicación viral y recuperación significativa de los niveles de inmunodepresión con el objeto de disminuir los efectos colaterales indeseados de la TAR. Incluso se ha postulado que la reaparición de niveles altos de VIH en sangre pudiera estimular la respuesta inmune. Diversos ensayos clínicos mostraron resultados variables;

sin embargo, el estudio SMART, el mayor en abordar este aspecto, con varios miles de pacientes enrolados mostró inequívocamente que la suspensión de TAR, aún con niveles de CD4 alejados de inmunodepresión significativa, es deletérea para los pacientes con mayor morbilidad y mortalidad. Incluso complicaciones hepáticas y cardiovasculares, habitualmente asociadas a la TAR, fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con suspensiones de TAR. Estos eventos fueron atribuidos a la reaparición de replicación viral persistente, a través de inducción de un estado de actividad inflamatoria generalizada, con caída secundaria de CD4^{7,28}.

- *Las interrupciones programadas de la TAR no se recomiendan (Nivel de evidencia: AI). En el caso de interrupciones temporales forzadas por patologías intercurrentes, toxicidades severas, evaluación de causalidades de efectos adversos o alergia, interacciones medicamentosas, se debe hacer el mayor esfuerzo para que la suspensión sea de la menor duración posible.*
- *En casos en que sea inevitable suspender transitoriamente la TAR, debe hacerse de forma tal que no haya suspensión simultánea de fármacos de diferente vida media que pudiera determinar la existencia de “monoterapia encubierta” con el medicamento de mayor vida media (INNTR) y riesgo de desarrollo de resistencia (Nivel de evidencia: AII).*

Uso de test de resistencia

La resistencia a ARV con acción en la transcriptasa y en la proteasa se presenta por la aparición de mutaciones a nivel del gen *pol*, principalmente en el sitio de la transcriptasa reversa y en el de la proteasa viral, que determinan una reducción en la susceptibilidad a los ARV de la cepa viral del paciente, comparado con la cepa salvaje. La emergencia de resistencia es un fenómeno irreversible, por lo que es de gran relevancia considerar el historial de ARV del paciente antes de decidir un cambio terapéutico, ya que las mutaciones se van acumulando, aun cuando no estén presentes en el último estudio genotípico. La acumulación de resistencia a múltiples clases de ARV puede dejar al paciente sin opciones de terapia efectiva, llevando a progresión de la enfermedad y muerte⁹⁰.

Las mutaciones de resistencia aparecen frente a la presión selectiva de los ARV y permanecen en la población viral. Los tests genotípicos de resistencia habituales detectan mutaciones si están presentes en más de 20% de la población viral. Cuando la presión de los ARV es discontinuada, predomina la cepa salvaje con mayor capacidad replicativa, con lo que las mutaciones pueden representar menos de 20% y no ser detectadas por los estudios de genotipificación. Al reinstalar la terapia con los ARV previamente usados o con ARV con resistencia



cruzada con ellas se produce una rápida reaparición de las cepas mutantes y el fracaso de la TAR.

El test de genotipificación es un ensayo basado en la amplificación genética, mediante RPC, de las regiones del genoma del virus implicadas en el desarrollo de resistencia (gen *pol*), para luego analizar su secuencia nucleotídica. De acuerdo al último boletín de la International AIDS Society-E.U.A., las mutaciones de resistencia relevantes son las siguientes⁹¹:

- Para los INTR están las denominadas TAM (mutaciones asociadas a los análogos de timidina): M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219Q, las que son seleccionadas por AZT y d4T, ARV a los que confieren principalmente resistencia, pero también presentan resistencia cruzada con todo el grupo de los INTR, menos intenso para 3TC y FTC. Las TAM presentan un efecto acumulativo, por lo que se requiere la presencia de tres o más de ellas para generar multiresistencia y, en el caso de TDF, incluir mutaciones en las posiciones 41 ó 210.
- Dentro de las mutaciones específicas para INTR son de importancia la mutación K65R, asociada a resistencia TDF pero también a casi todo el grupo, salvo a AZT y d4T; la mutación L74V que confiere resistencia a ddI y ABC, y la mutación M184V que induce resistencia a 3TC, FTC, y tiene un efecto modesto en ABC. Estas tres mutaciones le otorgan hipersusceptibilidad a AZT.
- El complejo de inserción en el codón 69 (69 ins) y el de la Q151M confieren multiresistencia a todo el grupo de los NRTI, excepto el TDF en el caso de la Q151M.
- En la familia de los INNTR, dada su baja barrera genética, se requiere de una sola mutación para conferir multiresistencia: Y181C, Y188L, K103N, entre otras. Etravirina mantiene actividad en presencia de una a dos mutaciones de resistencia a la familia, comprometiéndose su eficacia con la acumulación de tres o más mutaciones. En particular la mutación K103N no confiere resistencia a este ARV.
- Los IP presentan una alta barrera genética por lo que generalmente es necesaria la presencia de más de tres mutaciones para ocasionar multiresistencia. Las mutaciones más importantes son V32I, M46I/L, I47A/V I50V, I54L/M/V, V82A/F/T/S, I84V/A/C y L90M. En cuanto a mutaciones específicas son de especial importancia la mutación I50L con resistencia a ATV, la I50V a FPV, la D30N a NFV, la I47A a LPV y la G48V que confiere resistencia a SQV. Lopinavir y DRV son los IP con mayor barrera genética de resistencia.

Los estudios fenotípicos miden la capacidad del virus de proliferar, frente a diferentes concentraciones de los ARV. Las secuencias de los genes de la proteasa y de la TR, derivado del ARN viral plasmático del paciente, son insertadas en cepas de VIH de laboratorio, ya sea por

clonación o por recombinación *in vitro*. La replicación del virus recombinante, a diferentes concentraciones de ARV, es monitorizada y comparada con la replicación de la cepa VIH de referencia. Se calcula la concentración de ARV capaz de inhibir el 50% de la replicación viral, la que se expresa como IC50, y se interpreta como “*fold change*”, es decir el incremento de la IC50 en caso de resistencia. Estos estudios no están disponibles en Chile, son más costosos, tienen mayor demora en su ejecución y dificultad en su interpretación en comparación con los estudios de genotipificación; sin embargo, en determinadas circunstancias son complementarios a ellos y beneficiosos para el paciente.

El test de resistencia es de máxima utilidad en pacientes que están recibiendo TAR y en falla virológica. Los estudios de genotipificación en pacientes con TAR suspendida no son confiables por cuanto las mutaciones de resistencia pueden no ser detectadas por el examen por el predominio de cepas salvajes. Se requieren más de 1.000 copias/ml de virus para obtener material genético suficiente para su realización. Cargas virales en TAR levemente superiores a este umbral con frecuencia son consecuencia de escapes transitorios de viremia (“blips”)⁹² o de falla en la adherencia a la TAR.

La indicación del test de resistencia en pacientes vírgenes a tratamiento depende de la prevalencia de resistencia primaria en la población, recomendándose su uso rutinario cuando ésta supera al 5%. En la mayoría de las guías internacionales se recomienda el test de genotipificación en pacientes sin exposición previa a ARV hasta dos años después de la seroconversión. La indicación en pacientes con infección crónica es discutida. Es importante señalar que ha habido una tendencia a disminuir la resistencia primaria en países desarrollados, siendo en Europa de 8,5% en promedio⁹³. En Chile existen dos publicaciones que no avalan el uso del test de genotipificación en pacientes sin exposición previa a ARV. El primer estudio fue realizado en 60 pacientes, previo al acceso masivo a TAR en nuestra población en 2001-2002, y no se encontró resistencia primaria; sin embargo, este estudio se realizó en pacientes con infección VIH crónica que pueden ocultar mutaciones de resistencia primaria⁹⁴. El segundo de ellos mostró resistencia en tres pacientes de un universo de 25, los que provenían de un nivel socioeconómico alto y tenían el antecedente de un probable contagio en el extranjero⁹⁵. En la actualidad se está evaluando en Chile la prevalencia de resistencia primaria en pacientes con seroconversión en los últimos 12 meses, lo que pudiera eventualmente determinar un cambio en futuras recomendaciones.

Se recomienda la realización de estudio de genotipificación en:

- *Falla virológica primaria o secundaria en TAR en que la determinación de las mutaciones de resistencia*



asociadas al fracaso permite maximizar el número de ARV sensibles en el nuevo esquema. (Nivel de evidencia: AII).

- *El examen debe realizarse sin suspender la terapia y con dos CV en meses consecutivos superiores a 1.000 copias/ml.* (Nivel de evidencia: AII).

No se recomienda la realización del estudio de genotipificación:

- *Después de cuatro semanas de suspendida la TAR por cuanto la población viral con mutaciones asociadas a resistencia pasan a ser cuasiespecies minoritarias en ausencia de la presión selectiva de los fármacos y el test de resistencia sólo detecta cuasiespecies representativas de más de 20% de la población viral.* (Nivel de evidencia: DII).
- *En pacientes con carga viral menor a 1.000 copias/ml por cuanto el bajo nivel de VIH-ARN no permite el análisis genético. Es relevante por tanto disponer de una carga viral reciente (no más de dos meses) al solicitar la genotipificación.* (Nivel de evidencia: EII).

Cambio de TAR por fracaso

En la actualidad, la mayoría de los pacientes en TAR logra eficacia virológica sostenida con CV indetectable por períodos mayores a cinco años²⁷. En la Cohorte Chilena de SIDA más de 75% de los pacientes tiene CV < 400 copias/ml a tres años, aún en casos con CV basal elevada que pueden tardar más en hacerse indetectables, y el fracaso virológico representa menos de 15% de las causas de término de una TAR²⁹. Sin embargo, los pacientes que fracasan en lograr una supresión sostenida de la replicación viral constituyen un problema clínico relevante por estar más expuestos a deterioro inmunológico y progresión clínica y por la reducción de las posibilidades terapéuticas que implica la frecuente aparición de resistencia viral en ellos, sin contar el riesgo potencial de transmisión de virus resistentes a ARV. El desarrollo de nuevos ARV y nuevas familias de ARV que actúan en blancos virales distintos de los clásicos, ha incrementado las posibilidades de construir esquemas de tratamiento que logren supresión viral completa en estos pacientes, con la consiguiente recuperación inmunológica y clínica.

Es importante, por tanto, definir el fracaso virológico, considerando que en seguimientos exhaustivos de CV en pacientes en TAR exitosa se ha demostrado que aproximadamente 30% de ellos presenta episodios de viremia detectable, generalmente de bajo nivel y transitoria, que no se asocia a resistencia a ARV ni a deterioro inmunológico o clínico y que no constituye fracaso de la TAR⁹⁶. No existe consenso en el nivel de CV detectable en TAR que

defina fracaso virológico y existen enfoques más agresivos que consideran CV > 50 copias/ml como falla virológica y otros que establecen el límite entre 1.000 y 5.000 copias/ml; sin embargo, es claro que se requieren dos mediciones en meses consecutivos con CV detectable para considerar fracaso por cuanto son frecuentes las mediciones aisladas mayores de 50 copias y aún mayores de 1.000 copias/ml que vuelven a ser indetectables en la siguiente medición, probablemente por variaciones en el nivel de adherencia a TAR. El manejo óptimo de la falla virológica requiere realizar estudios de resistencia viral y el nivel de ARN viral en sangre necesario para poder efectuar los estudios convencionales de genotipificación es de 1.000 copias/ml por lo que cargas virales sobre este nivel constituyen un límite razonable para la definición de fracaso virológico y la realización de estudios de resistencia.

El fracaso virológico así definido puede ocurrir en forma primaria, vale decir cuando no se logra la supresión de la replicación y hay CV repetidas mayores de 1.000 copias/ml a los seis meses de TAR, o bien en forma secundaria, cuando reaparece CV > 1.000 copias/ml después de haber logrado la indetectabilidad. La mantención de una terapia en fracaso se asocia definitivamente a la acumulación de nuevas mutaciones de resistencia a las distintas familias de ARV con la consiguiente reducción de las opciones terapéuticas futuras y también se ha asociado a mayor mortalidad⁹⁰. Asimismo la adición de un solo ARV activo o el cambio de un ARV por toxicidad en un esquema en fracaso, constituye monoterapia secuencial y facilita la aparición de resistencia.

En general, es posible construir esquemas de TAR con tres ARV activos en pacientes con una primera falla virológica, especialmente si el cambio de terapia se hace oportunamente, antes que se acumulen más mutaciones de resistencia. Al igual que en la primera TAR, los esquemas con cuatro ARV no han demostrado mayor eficacia que aquellos con tres ARV completamente activos. El inicio de una segunda TAR debe ir acompañado de una evaluación y refuerzo de la adherencia a TAR, factor que incide de manera significativa en el fracaso y la resistencia. Se deben preferir los ARV de más fácil administración en cuanto al número de tabletas y de tomas diarias. El escenario más frecuente es el fracaso de un primer esquema con dos INTR y un INNTR con mutaciones que dan resistencia cruzada para INNTR y resistencia selectiva para ciertos INTR. En estos casos se deben seleccionar dos INTR a los cuales el virus es sensible en base al estudio de genotipificación, asociados a un IP reforzado con RTV. En los fracasos de esquemas con IP reforzados es menos frecuente y extensa la resistencia a INTR y con frecuencia no hay mutaciones mayores de resistencia a IP^{51,97}, por lo que en estos pacientes se pueden construir esquemas con dos INTR y un IP reforzado diferente del primero o con un INNTR.



En pacientes con más de una terapia previa, la construcción del mejor esquema de tratamiento es más compleja y debe considerar la historia de toxicidades previas y la acumulación de mutaciones de resistencia en las distintas genotipificaciones. Algunas mutaciones pueden estar ocultas en el último estudio; sin embargo, permanecen archivadas en los reservorios virales y reaparecen rápidamente con la presión selectiva de los ARV. Antes de la introducción de las nuevas familias de ARV, frecuentemente era necesario recurrir a la utilización de ARV parcialmente activos o a la mantención de ciertos ARV como 3TC o FTC en presencia de la mutación M184V para mantener la presión selectiva sobre un virus con capacidad replicativa disminuida y evitar el rebote viral y deterioro inmunológico asociado a su suspensión⁹⁸. De esta manera se construían esquemas de cuatro o más ARV para lograr un *score* cercano a 3, asignando *score* 1 a los ARV completamente activos y *score* 0,5 a los parcialmente activos. También se han utilizado esquema con dos IP reforzados exclusivos o asociados a un solo ARV activo en la TR que, en general, han mostrado mayor toxicidad, potencia menor y respuesta virológica más lenta⁹⁹.

Recientemente se ha introducido en Chile darunavir (DRV), un nuevo IP activo frente a virus resistentes a los IP tradicionales, que ha demostrado alta eficacia en pacientes experimentados con múltiples ARV en conjunto con otros ARV activos^{60,100}. Otra innovación disponible es etravirina (ETR), un nuevo INNTR activo contra virus resistentes a otros INNTR, que demostró mayor eficacia que placebo en los estudios DUET 1 y 2 en lograr CV < 50 copias/ml en 1.203 pacientes experimentados, usado conjuntamente con DRV y un tratamiento de base optimizado¹⁰¹⁻¹⁰³. En el estudio TRIO en desarrollo, en asociación con DRV y raltegravir, logró eficacia de 90% a semana 24 en 103 pacientes muy experimentados¹⁰⁴. Además se cuenta con nuevas familias de ARV que actúan sobre blancos virales diferentes de la TR y la proteasa y por tanto son activos contra virus que presentan mutaciones en los genes que codifican estas enzimas. Entre ellos destaca raltegravir, antagonista de la integrasa viral, de gran potencia y baja toxicidad e interacciones farmacológicas, con eficacia superior a 60% en pacientes con fracasos previos^{105,106}. También se encuentra disponible en Chile el primer antagonista de los co-receptores CCR5, maraviroc, con eficacia del orden de 50% en pacientes con fracasos previos con virus con tropismo R5¹⁰⁷. Desafortunadamente cerca del 50% de los pacientes experimentados tienen tropismo viral dual mixto o X4 y no son candidatos para el uso de maraviroc. El uso de este ARV requiere la determinación previa del tropismo viral. Hace algún tiempo se encuentra disponible enfuvirtida (T-20), antagonista de fusión de uso subcutáneo, que fue el primer ARV que mostró eficacia significativa en pacientes experimentados¹⁰⁸.

Cuando los nuevos ARV son usados en conjunto por

primera vez en pacientes con fracasos previos, se han logrado eficacias comparables a la primera TAR, lo que ha llevado al concepto de que los pacientes multitratados son nuevos “naive” en los cuales la utilización de tres ARV activos puede llevar a eficacia similar a la de la TAR en pacientes sin exposición previa a ARV. Por lo tanto, la meta en ellos no es otra que lograr la indetectabilidad duradera. En pacientes con extensa resistencia a ARV se debe procurar la construcción de un esquema de TAR con tres ARV activos en base al análisis conjunto de los distintos estudios de resistencia. La combinación de ARV tradicionales y nuevos a utilizar debe ser analizada caso a caso y basarse en la recomendación de médicos expertos en el tema de la resistencia viral.

- *Se recomienda considerar fracaso virológico la presencia de dos CV consecutivas > 1.000 copias/ml.* (Nivel de evidencia: BIII).
- *Frente al fracaso virológico se debe construir un nuevo esquema de TAR que contenga tres ARV completamente activos en base al estudio de resistencia viral, los estudios previos de resistencia si los hubiere y la recomendación de expertos* (Nivel de evidencia: AI). *Los tres ARV deben ser de familias diferentes, excepto si hay dos INTR activos y, en lo posible, el nuevo esquema debe contener un IP reforzado* (Nivel de evidencia: BII).
- *Frente al fracaso, no debe retrasarse el estudio de resistencia y el cambio de TAR, especialmente si el esquema en fracaso contiene un INNTR* (Nivel de evidencia: AII).
- *El inicio de un nuevo esquema de TAR después del fracaso siempre debe ir precedido del refuerzo de la adherencia a TAR* (Nivel de evidencia: AII).
- *Cuando una TAR está en fracaso, no debe agregarse un solo nuevo ARV activo ni cambiarse un solo ARV por toxicidad* (Nivel de evidencia: AI).
- *El objetivo de la nueva TAR después del fracaso es lograr CV < 80 copias/ml y no se recomienda el uso de ARV contra los cuales hay resistencia con el objeto de mantener presión selectiva, salvo que no haya posibilidad de construir un régimen supresor* (Nivel de evidencia: BII).

Cambio de TAR por toxicidad

Efectos adversos han sido reportados para todos los ARV disponibles; constituyen la principal causa de falta de adherencia a TAR y son más importantes que el fracaso virológico como motivo de suspensión o cambio de tratamiento. En Chile, 15,9% de los pacientes requiere cambio de su primer esquema de TAR por toxicidad,



siendo ésta la causa de 47% de las suspensiones de tratamiento. Se observa principalmente en los primeros meses de tratamiento. Las principales toxicidades causantes de suspensión de tratamiento en Chile son la toxicidad hematológica, rash cutáneo y toxicidad gastrointestinal²⁹. Factores como género, medicamentos concomitantes, abuso de alcohol o co-infección con virus de hepatitis B o C predisponen a ciertas toxicidades; las mujeres son más susceptibles a la toxicidad hematológica, hepática, cutánea y mitocondrial; los pacientes con abuso de alcohol o co-infección con virus de hepatitis B o C son más susceptibles a toxicidad hepática. También deben considerarse las interacciones entre ARV y con otros fármacos como factores favorecedores de toxicidad.

Reacciones de hipersensibilidad: Prácticamente todos los ARV pueden asociarse a reacciones de hipersensibilidad; sin embargo, los INNTR y el INTR ABC son los que con mayor frecuencia producen este efecto adverso. Dentro de los INNTR, NVP y con menor frecuencia EFV, pueden producir reacciones de hipersensibilidad cutáneas. Rara vez producen un síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica. Cuando aparece rash cutáneo por EFV o NVP, si éste es leve, se puede intentar manejo con antihistamínicos H1, pero si persiste o progresa, se debe suspender el fármaco. La mayoría de los pacientes que desarrollan rash cutáneo con NVP no lo hacen con EFV, por lo que puede intentarse este cambio, pero no se recomienda probar NVP cuando ocurrió rash cutáneo con EFV.

La reacción de hipersensibilidad a ABC se ha sospechado en 4% de la población chilena infectada con VIH y expuesta al fármaco. Es un cuadro sistémico y grave que aparece como promedio a los nueve días del inicio del ARV y que se caracteriza por la aparición de fiebre, rash cutáneo, náuseas, vómitos, mialgias, diarrea, dolor abdominal y, si no es reconocido y tratado a tiempo, puede evolucionar al *shock*, distress respiratorio y eventualmente la muerte. Se asocia con la presencia del HLA B* 5701, por lo que se recomienda su determinación antes de iniciar ABC. Pacientes sin HLA B* 5701 no tienen riesgo de presentar esta reacción. En pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad, la re-exposición desencadena el cuadro de inmediato y puede producir la muerte. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad con mucha menor frecuencia con APV, FosAPV, DRV, AZT, ddI, IDV, LPV/r y ATV.

Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP)

Efectos sobre el SNC: El uso del INNTR EFV se asocia, en más del 50% de los casos, con la aparición de somnolencia, insomnio, sueños vívidos, mareos, alteración de la capacidad de concentración y ocasionalmente

síntomas depresivos, alucinaciones o agravación de cuadros psiquiátricos pre-existentes. Los síntomas aparecen dentro de los primeros días desde el inicio de EFV y en la mayoría de los casos se atenúan o desaparecen dentro de dos a cuatro semanas. Los pacientes con mayor riesgo de presentarlos son aquellos con patología psiquiátrica de base o de raza negra. Se recomienda tomar el ARV al momento acostarse y con estómago vacío lo que disminuye las concentraciones del mismo en plasma y SNC. Muy rara vez es necesario cambiar EFV por esta causa.

Efectos sobre SNP: El uso de d4T y, con menor frecuencia de ddI, se puede asociar con la aparición de una polineuropatía periférica que aparece semanas a meses luego del inicio de TAR y que se manifiesta por adormecimiento y parestesias de pies pudiendo evolucionar a neuropatía dolorosa de pies y pantorrillas. Rara vez se comprometen las extremidades superiores, puede ser muy invalidante y en ocasiones irreversible. Los factores de riesgo más importantes son neuropatía preexistente e infección avanzada por VIH. El tratamiento incluye el reemplazo del fármaco causal por un ARV sin riesgo de toxicidad mitocondrial y el uso de tratamiento farmacológico con gabapentina, amitriptilina, pregabalina y/o analgésicos.

Hepatotoxicidad: Se ha descrito en relación al uso de NVP, d4T y varios IP incluyendo tipranavir (no disponible en Chile), DRV y RTV. Varios otros ARV pueden producir aumento asintomático de transaminasas o bilirrubina indirecta como en el caso de IDV y ATV. El cuadro más grave es la insuficiencia hepática aguda asociada a NVP que se presenta con mucho mayor frecuencia en mujeres con recuentos de CD4 antes del inicio de NVP mayores a 250 céls/mm³ (11% versus 0,9% con recuentos < 250 céls/mm³) o en hombres con recuentos de CD4 > 400 céls/mm³ (6,3% versus 2,3% con recuentos < 400 céls/mm³). El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de náuseas, vómitos, mialgias, dolor abdominal, rash cutáneo en 50% de los casos y puede progresar a insuficiencia hepática fulminante con encefalopatía.

Dislipidemia: Todos los IP con la excepción de ATV y los ITR (INTR e INNTR), excepto TDF y NVP, pueden producir elevación de niveles de lípidos séricos. Los IP se asocian con aumento de colesterol total y LDL y de triglicéridos. Los ITR producen predominantemente hipertrigliceridemia. El factor de riesgo conocido más importante es la presencia de dislipidemia antes del inicio de TAR. Cuando se observa esta complicación, se debe evaluar e intentar modificar los factores de riesgo cardiovascular. Se debe efectuar modificaciones en el estilo de vida por medio de dieta, ejercicio y suspensión de tabaquismo cuando existe. Si no se logran cambios significativos en el nivel de lípidos, se debe adicionar terapia



farmacológica. Si el riesgo cardiovascular es elevado o el manejo de la dislipidemia es difícil, se debe considerar el cambio a ARV que no produzcan dislipidemia. En el caso en que predomine la hipercolesterolemia, se debe utilizar estatinas como atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina. No se debe utilizar lovastatina ni simvastatina, porque los niveles plasmáticos de estos se elevan en forma considerable al utilizarlos en combinación con IP. Si no hay respuesta satisfactoria a estatinas, se debe considerar el uso de ezetimibe y ácido nicotínico. Si lo que predomina es la hipertrigliceridemia, se debe utilizar fibratos como gemfibrozilo o fenofibrato. Cuando se inician estos medicamentos se debe controlar la respuesta al tratamiento dentro de las próximas cuatro a ocho semanas con estudio de lípidos, pruebas hepáticas y niveles de CPK por el riesgo de rhabdomiolisis asociado a estos fármacos.

Resistencia insulínica/diabetes mellitus: Los IP se han asociado con el desarrollo de intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus (DM). El factor de riesgo más importante es la presencia de hiperglicemia basal o historia familiar de DM. Se presenta luego de semanas o meses del inicio de TAR. Se manifiesta por los síntomas clásicos de la DM (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso) y se trata con dieta, ejercicio y terapia farmacológica cuando no hay respuesta a las medidas antes mencionadas. Se utiliza en primer lugar metformina y, si no hay respuesta, se puede adicionar sulfonilureas o eventualmente cambiar a insulina si es necesario. También se puede considerar el cambio de IP a INNTR, como tercer fármaco del esquema antiretroviral.

Redistribución de tejido graso: La alteración más frecuente es la pérdida de tejido graso o lipoatrofia asociado al uso de los INTR d4T, ddI y, con menos frecuencia, AZT. Afecta al tejido adiposo de la cara, región temporal, extremidades y nalgas. Se presenta meses después del inicio de TAR. Lamivudina, ABC y TDF no se asocian con esta complicación. El manejo incluye cambio a ARV que no producen esta complicación como ABC o TDF. No existen tratamientos farmacológicos efectivos para esta complicación. Si existe disponibilidad se pueden efectuar procedimientos cosméticos que consisten en la inyección de polímeros en las áreas de lipoatrofia. Con menos frecuencia puede aparecer acumulación de grasa en la región dorsocervical (“tungo”) y en las mamas con el uso de d4T. El uso de IP se ha asociado con lipoacumulación visceral abdominal, pero existen dudas del rol patogénico de éstos *versus* lo que se ha denominado la “vuelta a la normalidad” de estos pacientes que reciben TAR exitosa y se comportan como la población general de la misma edad y sexo. En este caso se debe indicar dieta y ejercicio y tratar los factores de riesgo cardiovascular que se identifiquen.

Acidosis láctica: Es consecuencia de toxicidad mitocondrial grave, debida a la inhibición de la ADN polimerasa gama mitocondrial por acción de INTR, especialmente d4T, ddI y, mucho menos frecuentemente, AZT. Se asocia con esteatosis hepática y ocasionalmente con pancreatitis aguda. Se presenta meses después del inicio de TAR y se manifiesta por náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga y baja de peso y puede evolucionar a un cuadro más grave con taquicardia, taquipnea, hiperventilación, ictericia, compromiso de conciencia y finalmente falla multiorgánica. Del punto de vista de laboratorio, existe aumento de niveles de lactato > 5 mmol/L, pH arterial y niveles de bicarbonato bajos, aumento de anion gap, enzimas hepáticas y bilirrubinemia y de amilasemia y lipasemia en pacientes con pancreatitis. Tiene una mortalidad de hasta 50%. Los ARV o combinaciones más frecuentemente asociadas con este efecto son d4T+ddI $>$ d4T $>$ AZT $>$ ddI. Ante la sospecha o confirmación diagnóstica del cuadro se debe ingresar al paciente a una Unidad de Cuidados Intensivos para manejo y utilizar tiamina y/o riboflavina ev que pueden acelerar la recuperación del cuadro. Para evitar esta complicación no se debe utilizar como esquema ARV la combinación de ddI+d4T y se debe evitar el uso de d4T cuando existan otras opciones. No se recomienda la monitorización rutinaria de niveles de lactato luego del inicio de TAR. Raramente en pacientes que reciben d4T, puede ocurrir un cuadro de acidosis láctica junto con debilidad neuromuscular ascendente que remeda a un síndrome de Guillain-Barré y que requiere suspensión inmediata de este ARV y medidas de apoyo similares a las mencionadas en el párrafo anterior.

- *Se recomienda el monitoreo clínico y de laboratorio de la TAR para la detección oportuna de eventuales reacciones adversas a uno o más de los ARV, especialmente en los primeros seis meses de tratamiento (Nivel de evidencia: BIII).*
- *Se recomienda el cambio del ARV causante o más probablemente causante de una reacción adversa grado 3 ó 4 (Anexo 4) con o sin suspensión transitoria de la TAR según el tipo y gravedad del evento adverso. Reacciones adversas grado 1 ó 2 pueden ser seguidas y tratadas (Nivel de evidencia: AII).*
- *Si la TAR está en fracaso virológico al momento de la toxicidad, se recomienda la realización inmediata de un estudio de genotipificación para evitar la monoterapia secuencial (Nivel de evidencia: AI).*
- *No se recomienda el uso de ABC en pacientes con HLA B* 5701 positivo por el riesgo de reacción de hipersensibilidad. En pacientes con sospecha de reacción previa de hipersensibilidad a ABC, éste no debe volver a usarse por el riesgo de reacciones potencialmente fatales (Nivel de evidencia: EI).*



- Se recomienda evitar el inicio de NVP en mujeres con $CD4 > 250$ céls/ mm^3 y en hombres con $CD4 > 400$ céls/ mm^3 por el riesgo de toxicidad hepática grave (Nivel de evidencia: EII). Además todos los pacientes que inician NVP deben tener monitorización de pruebas de función hepática frecuentes hasta el sexto mes de tratamiento.

Implementación de la guía

Situación de la atención de la infección por VIH/ SIDA en Chile y barreras para la implementación de las recomendaciones

Organización de las redes de atención

La atención de las PIVIH/SIDA se otorga principalmente en Centros de Atención VIH radicados en el nivel de atención ambulatoria de especialidades de acuerdo al modelo de atención, sin perjuicio de una integración en red con los demás niveles como se indica en el Anexo 7.

Los Centros de Atención VIH deben reunir características físicas específicas que permitan la adecuada atención de las personas infectadas con VIH/SIDA y el resguardo de la confidencialidad. La dotación y capacitación del recurso humano de los Centros de Atención debe garantizar la calidad de la atención integral de los pacientes con infección por VIH. El modelo de atención establece los estándares de infraestructura, conectividad, tiempos de atención y dotación de profesionales de la salud según el número de personas en control y en tratamiento¹⁴⁰. Asimismo establece la especialización médica requerida y la capacitación continua de los profesionales de la salud de los centros.

Las funciones de los miembros de los Centros de Atención VIH están debidamente especificadas y su organización debe estar familiarizada con elementos de gestión: presupuestos, eficacia, eficiencia y oportunidad en la atención. Su quehacer debe ser permanentemente evaluado mediante un programa de control, registro de reclamos, monitoreo de indicadores de impacto y control de calidad, centrado en la toma de decisiones a nivel asistencial y de gestión, la evaluación de los procesos y el monitoreo de los resultados. La implementación y monitoreo de los indicadores de resultados son de responsabilidad de la Autoridad Sanitaria.

La variedad de las patologías relacionadas y no relacionadas a VIH que afectan a las personas afectadas por VIH requiere un manejo multidisciplinario por parte de las diversas especialidades de la medicina y la cirugía como también de otras profesiones de la salud por lo que se deben establecer redes formales de consulta y derivación al interior de los Servicios de Salud que garanticen a estas personas la atención por profesionales calificados y tiempos máximos entre solicitud y asignación de horas,

el acceso expedito y oportuno a estudios de imágenes, hospitalización de baja complejidad y en unidades de cuidados intensivos.

El rol de la Atención primaria de salud es fundamental en la detección, consejería y derivación oportuna de los casos positivos al nivel de atención ambulatoria de especialidades.

Barreras a la implementación

Las principales barreras que se han identificado para la implementación de la Guía son:

- Infraestructura y conectividad: persisten deficiencias de infraestructura en los Centros de Atención VIH y algunos carecen de la conectividad necesaria para la instalación de sistemas en línea que permitan la gestión, registro y monitoreo.
- Dotación, rotación y capacitación de RR HH: es la principal limitante para el cumplimiento de esta Guía. En los Centros de atención existen dotaciones de RR.HH. heterogéneas cuantitativa y cualitativamente, pero en general se ha objetivado un déficit de dotación de profesionales.
- Gestión y descentralización: la gestión de los tratamientos anti-retrovirales es realizada en forma centralizada por la Comisión Nacional del SIDA y, si bien es necesaria una asesoría en línea desde el nivel central, se requiere un traspaso progresivo de responsabilidad en la gestión a los centros de atención.
- Registro: existen deficiencias significativas en los sistemas de registro y en su informatización.
- Funcionamiento integrado y expedito de la red: si bien hay mejorías importantes en los niveles de coordinación con la atención primaria y con la red multidisciplinaria, se requieren nuevos progresos en la formalización de estas instancias de derivación.
- Monitoreo y control de calidad: existen positivos indicadores de impacto de la atención integral de personas con infección por VIH; sin embargo, las instancias de monitoreo y de medición de indicadores de proceso es rudimentaria.

En paralelo a la difusión de la Guía se requieren acciones concretas y coordinadas para la superación de las barreras existentes para su implementación efectiva en los Centros de Atención VIH.

Diseminación

Los contenidos íntegros de esta Guía, así como el resumen de recomendaciones se encontrarán disponibles en el sitio web del Ministerio de Salud en <http://www.minsal.cl>

No se planifica la edición de una versión para pacientes ni la edición de la Guía en formato de bolsillo.

Evaluación de cumplimiento

La evaluación del cumplimiento de las recomenda-



ciones, la adherencia a la Guía y los desenlaces de los pacientes se realizará mediante indicadores de proceso.

Se controlarán algunos de los siguientes indicadores:

- N° de Centros de Atención VIH que disponen de la Guía en forma fácilmente accesible/ Total de Centros de Atención VIH * 100.
- N° de profesionales de la salud que han sido capacitados en los contenidos de la Guía por Centro de Atención VIH/N° total de profesionales de la salud que se desempeñan en el Centro * 100.
- N° de prescripciones de TAR que se ajustan a la Guía/ N° total de prescripciones de TAR del Centro * 100.
- N° de Protocolos completos de TV de acuerdo a la Guía/N° de embarazadas por Centro * 100.

Indicadores de resultados

Se controlarán algunos de los siguientes indicadores:

- N° de pacientes en TAR fallecidos atendidos en el Centro de Atención VIH/ N° total de pacientes en TAR en el Centro de Atención VIH * 100.
- N° de pacientes en TAR atendidos en el Centro de Atención VIH que progresan a SIDA/ N° total de pacientes en TAR en el Centro de Atención VIH * 100.
- N° de pacientes con fracaso de TAR en el Centro de Atención VIH/ N° total de pacientes en TAR en el Centro de Atención VIH * 100.
- N° de pacientes con cambio de TAR por toxicidad en el Centro de Atención VIH/ N° total de pacientes en TAR en el Centro de Atención VIH * 100.

Desarrollo de la Guía

La primera Guía de Tratamiento Antiretroviral fue editada y difundida el año 2001, siendo reemplazada por la Guía Clínica VIH/ SIDA GES el año 2005.

Grupo de trabajo

Carlos Pérez C.

Médico Internista Infectólogo

Jefe Programa de Enfermedades Infecciosas y Profesor Asociado de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

Director Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica.

Ex Presidente Sociedad Chilena de Infectología.

Miembro Comité Consultivo SIDA de la Sociedad Chilena de Infectología.

Patricia Vásquez T.

Médico Internista Infectóloga.

Jefa Unidad de Infectología Hospital San Juan de Dios.

Profesora agregada Facultad de Medicina Universidad de Chile.

Miembro Comité Consultivo SIDA de la Sociedad Chilena de Infectología.

Marcelo Wolff R.

Médico Internista Infectólogo.

Jefe Unidad de Infectología Hospital San Borja-Arriarán.

Profesor Titular Facultad de Medicina Universidad de Chile.

Miembro Comité Consultivo SIDA Sociedad Chilena de Infectología.

Presidente Fundación Arriarán.

Alejandro Afani S.

Médico Internista Inmunólogo.

Director del Centro de VIH Hospital Clínico Universidad de Chile.

Profesor Titular Facultad de Medicina Universidad de Chile.

Ex Presidente de la Sociedad Chilena de Inmunología.

Coordinador Comité Consultivo SIDA de la Sociedad Chilena de Infectología.

Elba Wu H.

Médico Pediatra Infectóloga.

Docente Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile Hospital San Juan de Dios.

Presidenta Comité Nacional de SIDA Pediátrico, de la Sociedad Chilena de Pediatría.

Presidenta Rama de Infectología de la Sociedad Chilena de Pediatría.

Carlos Beltrán B.

Jefe Departamento Infectología Complejo Asistencial Barros Luco.

Profesor Titular Facultad de Medicina Universidad de Santiago.

Médico Asesor Comisión Nacional del SIDA, Coordinador Guía Clínica.

Director de la Sociedad Médica de Santiago.

Miembro Sociedad Chilena de Infectología.

Carlos Pilasi M.

Médico Cirujano, Ginecólogo Obstetra.

Master en SIDA Universidad de Barcelona.

Consejero técnico Médicos sin Fronteras Francia.

EU Sra. Gloria Berríos

Enfermera Universitaria.

Encargada Area Atención Integral Comisión Nacional del SIDA.

DIPRECE, Subsecretaría de Salud Pública.

EU Sra. Edith Ortiz

Egresada de Magister en Políticas Públicas en Salud, Universidad de Chile.

Coordinadora Ejecutiva Comisión Nacional del SIDA (2005-2008).

DIPRECE Subsecretaría de Salud Pública.

Anibal Hurtado P.

Médico-Cirujano, Dermatólogo.

Instructor Facultad de Medicina Universidad de Chile.

Socio titular, Sociedad Chilena de Dermatología.

Servicio de Dermatología Hospital del Salvador.

Coordinador Ejecutivo Comisión Nacional del SIDA (2009-).

DIPRECE. Subsecretaría Salud Pública.



El grupo de trabajo incluye médicos y enfermeras universitarias de las siguientes áreas:

Atención VIH/ SIDA adultos

Dres. Carlos Pérez C, Patricia Vásquez T, Marcelo Wolff R, Alejandro Afani S, Carlos Beltrán B.

Atención VIH/ SIDA niños

Dres. Elba Wu H, Carmen Larrañaga L.

Prevención de la transmisión vertical

Dres. Carlos Pilasi M, Patricia Vásquez T, Elba Wu H, Carmen Larrañaga L.

Comisión Nacional del SIDA, MINSAL

EU Gloria Berríos, EU Edith Ortiz, Dr. Anibal Hurtado P.

Esta Guía se enviará para su conocimiento a la Coordinadora Nacional de Personas Viviendo Con VIH Vivopositivo.

Declaración de conflictos de interés

Los participantes en la redacción de esta Guía han declarado los siguientes conflictos de interés:

Carlos Pérez C., ha declarado los siguientes conflictos de interés:

- Honorarios por participación en reuniones científicas de los laboratorios Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, y Abbott.
- Participación en protocolos de investigación financiados por los laboratorios Bristol Myers Squibb, Abbott y Tibotec.

Patricia Vásquez T., ha declarado los siguientes conflictos de interés:

- Asesoría a Laboratorio Abbott.
- Apoyo financiero para asistencia a eventos científicos por parte de los laboratorios Abbott, Bristol, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme y Roche.
- Honorarios por participación en reuniones científicas de los laboratorios Abbott, Merck Sharp & Dohme y Pfizer

Marcelo Wolff R., ha declarado los siguientes conflictos de interés:

- Miembro de consejo asesor latinoamericano de Merck, Sharp & Dohme.
- Apoyo educacional para asistencia e invitación a eventos científicos en el país y el extranjero por parte de los laboratorios Merck Sharp & Dohme, Abbott, Bristol-Myers-Squibb y GlaxoSmithKline.
- Apoyo financiero de Merck Sharp & Dohme para proyecto institucional de creación de base de datos de pacientes VIH en control.
- Director del programa de formación en Infectología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile que tiene apoyo financiero para el pago del arancel universitario para becarios por parte de los laboratorios Abbott y Merck Sharp & Dohme.

Alejandro Afani S., ha declarado los siguientes conflictos de interés:

- Apoyo educacional para asistencia e invitación a eventos científicos en el país y el extranjero por parte de los laboratorios Roche, Merck Sharp & Dohme, Abbott, Bristol-Myers-Squibb, Pfizer y GlaxoSmithKline.
- Apoyo financiero de los laboratorios Merck Sharp & Dohme, GlaxoSmithKline y Abbott para proyectos institucionales de docencia de postgrado en VIH a través de cursos locales y visitas itinerantes en terreno para la revisión de casos clínicos.
- Participación en protocolos de investigación clínica con los laboratorios GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme y Schering Plough.

Carlos Beltrán B., ha declarado los siguientes conflictos de interés:

- Apoyo educacional para asistencia e invitación a eventos científicos en el país y el extranjero por parte de los laboratorios Merck Sharp & Dohme, Abbott, Bristol-Myers-Squibb y GlaxoSmithKline.
- Director del programa de formación en Infectología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago que tiene apoyo financiero para el pago del arancel universitario para becarios por parte del laboratorio Merck Sharp & Dohme. Honorario por participación en reunión científica de Bristol Myers Squibb en el extranjero.
- Participación en protocolos de investigación clínica con los laboratorios GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Bristol Myers Squibb, Tibotec y Schering Plough.

Carlos Pilasi M., ha declarado no poseer conflictos de interés.

Revisión de la evidencia

Esta Guía está basada en la mejor evidencia disponible hasta marzo de 2009, identificando las intervenciones más efectivas y en lo posible las más costo-efectivas y está desarrollada sistemáticamente para apoyar las decisiones clínicas en circunstancias específicas. La búsqueda se organizó en torno a preguntas que dieran respuesta a cada uno de los puntos abordados.

Para la confección de esta Guía se efectuó una revisión completa de todas las Guías Clínicas publicadas hasta marzo de 2009 que contuvieran una definición explícita de la calidad de la evidencia que respaldara las recomendaciones. También se revisaron los artículos más relevantes que constituyen la evidencia citada en las guías revisadas y otros artículos considerados relevantes por el grupo de trabajo. Se consultaron además documentos oficiales del Ministerio de Salud tales como boletines epidemiológicos y el documento del Modelo de Atención Integral VIH/ SIDA. Finalmente se consideró en su elaboración la experiencia nacional evaluada mediante el “Estudio de Evaluación del Impacto de las TAR en PVVIH beneficiarias del Sistema Público de Salud Chileno” que da cuenta



Tabla 2.	
Grado de evidencia	Tipo de diseño de investigación
I	Evidencia obtenida de un meta-análisis o de al menos un estudio randomizado controlados
II	Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado no randomizado con resultados de laboratorio
III	Evidencia obtenida de expertos, opinión y/o experiencia clínica de autoridades reconocidas

Tabla 3.	
Grado de recomendación	Fortaleza de las recomendaciones
A	Evidencia fuerte a favor
B	Evidencia moderada a favor
C	Opcional
D	No debe ofrecerse en forma rutinaria
E	No debe usarse bajo ninguna condición

del seguimiento prospectivo de eficacia y toxicidad de los pacientes en TAR en el Sistema Público de Salud de Chile.

Las recomendaciones se han analizado en su validación externa (generalización de resultados) mediante el trabajo colaborativo de un grupo de expertos provenientes de establecimientos de la red pública, sociedades científicas, comisiones nacionales, del mundo académico y sector privado.

El grado de la evidencia que respalda las recomendaciones se indica en la Tabla 2.

El grado de la recomendación se indica en la Tabla 3.

Formulación de recomendaciones

La formulación de estas recomendaciones se efectuó por consenso simple. En los puntos en que no se obtuvo consenso se procedió a una nueva revisión de la evidencia

hasta el logro de este consenso. Se consideró la perspectiva de los usuarios, mediante el análisis de los estudios que evalúan los factores asociados a la adherencia a los tratamientos, así como la eficacia y perfiles de seguridad de los ARV recomendados.

Validación de la Guía

No se considera la validación previa de la Guía en usuarios diana mediante una aplicación piloto; sin embargo, se procederá a una estricta evaluación de su aplicación y de los indicadores de proceso y de impacto.

Vigencia y actualización

Se considera un plazo de vigencia no inferior a dos años. Sin embargo, esta Guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante que haga aconsejable la revisión de las recomendaciones.



Anexo 1. Clasificación de las etapas de la infección por VIH. Enfermedades oportunistas en infección por VIH/ SIDA

A.-	Infección asintomática Infección aguda Linfadenopatía generalizada persistente
B.-	Infección crónica sintomática, sin condiciones definitorias de SIDA. Incluye: <ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis orofaríngea o vaginal > 1 mes • Síndrome diarreico crónico > 1 mes • Síndrome febril prolongado > 1 mes • Baja de peso < 10 kg • Leucoplaquia oral vellosa • Herpes zoster > 1 episodio o > 1 dermatoma • Listerosis • Nocardiosis • Angiomatosis bacilar • Endocarditis, meningitis, neumonía, sepsis • Proceso inflamatorio pelviano • Polineuropatía periférica • Púrpura trombocitopénico idiopático • Displasia cervical
C.-	Condiciones clínicas indicadoras de SIDA. Incluye: <ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar • Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> • Criptococosis meníngea o extrapulmonar • Toxoplasmosis cerebral • Enfermedad por micobacterias atípicas • Retinitis por citomegalovirus (CMV) • Candidiasis esofágica, traqueal o bronquial • Encefalopatía por VIH • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Criptosporidiasis crónica > 1 mes • Isosporosis crónica > 1 mes • Úlceras mucosas o cutáneas herpéticas crónicas > 1 mes • Neumonía recurrente • Bacteremia recurrente por <i>Salmonella</i> spp • Sarcoma de Kaposi • Linfoma no Hodgkin y/o linfoma de Sistema Nervioso Central • Cáncer cérvico-uterino invasor • Síndrome consuntivo



Anexo 2. Clasificación CDC 1993

Linfocitos CD4	Etapa A * Infección 1° * Asintomático * LGP	Etapa B Infecciones y tumores no definitorios	Etapa C Infecciones y tumores definitorios
1 (> 499)			xxx
2 (200-499)			xxx
3 (< 200)	xxx	xxx	xxx

XXX: SIDA

Anexo 3. Listado de ARV disponibles para adultos con infección por VIH en el Sistema Público de Salud

Zidovudina (AZT) 300 mg, 10 mg/ml
Lamivudina (3TC) 150 mg
Abacavir (ABC) 300 mg
Didanosina (ddl) 100 mg, 250 mg EC y 400 mg EC
Estavudina (d4T) 15 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg
Zidovudina+Lamivudina (AZT/3TC) 300/150 mg
Zidovudina+Lamivudina+Abacavir (AZT/3TC/ABC) 300/150/300 mg
Tenofovir (TDF) 300 mg
Tenofovir + Emtricitabina (TDF/FTC) 300/200 mg
Indinavir (IDV) 400 mg
Ritonavir (RTV) 100 mg
Saquinavir (SQV) 500 mg
Fosamprenavir (FPV) 700 mg
Lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg (LPV/r)
Atazanavir (ATV) 150 mg, 200 mg, 300 mg
Darunavir (DRV) 300 mg
Efavirenz (EFV) 200 mg y 600 mg
Nevirapina (NVP) 200 mg
Etravirina (ETR) 100 mg
Raltegravir 400 mg
Enfuvirtida 90 mg (vial)
Maraviroc 150 mg, 300 mg



Anexo 4. Principales toxicidades de los antiretrovirales

ARV	Toxicidad principal	Otras toxicidades
Zidovudina	Anemia, neutropenia	Gastrointestinal, cefalea, rash
Estavudina	Polineuropatía, lipoatrofia, acidosis láctica	Pancreatitis, esteatosis hepática
Lamivudina	--	Gastrointestinal, cefalea
Didanosina	Pancreatitis, polineuropatía	Gastrointestinal, hiperuricemia
Abacavir	Reacción de hipersensibilidad	Gastrointestinal
Tenofovir	--	Gastrointestinal, renal
Efavirenz	SNC: Vértigo, psicosis	Rash, hepatotoxicidad, dislipidemia
Nevirapina	Rash, hepatotoxicidad	
IP (excepto atazanavir)	Lipodistrofia, dislipidemia, diabetes mellitus	Hepatotoxicidad, gastrointestinal, osteonecrosis
Indinavir	Metabólicas, hiperbilirrubinemia, litiasis renal	Gastrointestinal
Atazanavir	Hiperbilirrubinemia, rash	Gastrointestinal

- La toxicidad mitocondrial por inhibición de la ADN polimerasa gamma es común a todos los INTR siendo máxima para d4T y mínima para ABC.
- La toxicidad metabólica: lipodistrofia, dislipidemia, intolerancia a los hidratos de carbono y aumento del riesgo cardiovascular es común a todos los IP, excepto ATV.

Graduación de las principales toxicidades	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hematocrito (%)	28,5 – 31,4	24 – 28,4	19,5 – 23,9	< 19,5
Hemoglobina (grs/100 ml)	9,5 – 11	8,0 – 9,4	6,5 – 7,9	< 6,5
Leucocitos (/mm ³)	2.500 – 3.999	1.000 – 2.499	800 - 999	< 800
Recuento de neutrófilos (/mm ³)	1.000 – 1.499	750 - 999	500 - 749	< 500
Recuento de plaquetas (/mm ³)	75.000 – 99.000	50.000 – 74.999	20.000 – 49.999	< 20.000 o petequias
Hiperglicemia (mg/100 ml)	116 – 160	161 - 250	251 - 500	> 500 o cetoacidosis
Hipertrigliceridemia (mg/100 ml)	250 – 400	401 - 750	751 – 1.250	> 1.250
Acidosis metabólica (HCO ₃ :mEq/lt)	19 – 21	15 - 18	10 - 14	< 10
Creatininemia (x límite máx normal)	1,1 – 1,5	1,6 – 3,0	3,1 – 6,0	> 6 o diálisis
Bilirrubinemia (x límite máx normal)	1,1 – 1,5	1,6 – 2,5	2,6 – 5,0	> 5
GOT (x límite máx normal)	1,25 – 2,5	2,6 – 5,0	5,1 – 10,0	> 10
GPT (x límite máx normal)	1,25 – 2,5	2,6 – 5,0	5,1 – 10,0	> 10
GGT (x límite máx normal)	1,25 – 2,5	2,6 – 5,0	5,1 – 10,0	> 10
Fosfatasas alcalinas (x lím máx n)	1,25 – 2,5	2,6 – 5,0	5,1 – 10,0	> 10
Lipasemia (x límite máx normal)	1,1 – 1,39	1,4 – 2,09	2,1 – 5,0	> 5 o pancreatitis
Amilasemia (x límite máx normal)	1,1 – 1,39	1,4 – 2,09	2,1 – 5,0	> 5 o pancreatitis
Vómitos	Aislados	Frecuentes	Hipotensión o hidratación ev	Hipotensión grave y/o hospitalización
Diarrea	3 – 4 x día	5 – 7 y/o nocturna	> 7, hipotensión, hidratación ev	Hipotensión grave y/o hospitalización
Litiasis renal	Grado 4: Hematuria grave y/o insuficiencia renal obstructiva			
Polineuropatía	Leve	Requiere tratamiento	Interfiere con el sueño	Limita la marcha
Alteración del SNC	Ansiedad o depresión leve	Moderada	Grave, requiere asistencia	Psicosis aguda y/o hospitalización
Alergia	Rash leve y/o prurito	Máculas o máculo-pápulas difusas	Generalizadas	Anafilaxis, Stevens Johnson o exfoliación
Hipersensibilidad a abacavir	Grado 4: Rash con fiebre y/o síntomas digestivos o respiratorios			



Anexo 5. Ajuste de dosis de los antiretrovirales en insuficiencia renal

Antiretroviral	Dosis diaria	Dosis en insuficiencia renal
Zidovudina	300 mgs c/ 12 horas	< 30 ml/ min: 300 mgs/ día
Lamivudina	150 mgs c/ 12 horas	30 – 49 ml/ min: 150 mgs/ día 15 – 29 ml/ min: 600-750 mgs/ semanales HDC – 14 ml/ min: 150 – 300 mgs/ semanales
Didanosina	250 – 400 mgs/ día	30 – 49 ml/ min: 125 - 200 mgs/ día 10 – 29 ml/ min: 100-125 mgs/ día HDC: 75-125 mgs/ día
Abacavir	300 mgs c/ 12 horas	Sin ajuste de dosis
Tenofovir*	300 mgs/ día	30 – 49 ml/ min: 300 mgs c/ 48 horas 10 – 29 ml/ min: 600 mgs/ semanales HDC: 300 mgs/ semanales
Efavirenz	600 mgs/ día	Sin ajuste de dosis
Nevirapina	200 mgs c/ 12 horas	Sin ajuste de dosis
Inhibidores de proteasa	Varía según IP	Sin ajuste de dosis
Enfuvirtida	90 mgs c/ 12 horas sbc	Sin ajuste de dosis
Raltegravir	400 mgs c/ 12 horas	Sin ajuste de dosis

*Tenofovir debe usarse con precaución y monitoreo continuo de función renal en pacientes con insuficiencia renal (Peso < 60 kgs y edad > 50 años se asocia a riesgo aumentado de deterioro adicional de función renal).



Anexo 6. Clasificación de antiretrovirales en embarazo, consideraciones y recomendaciones de uso

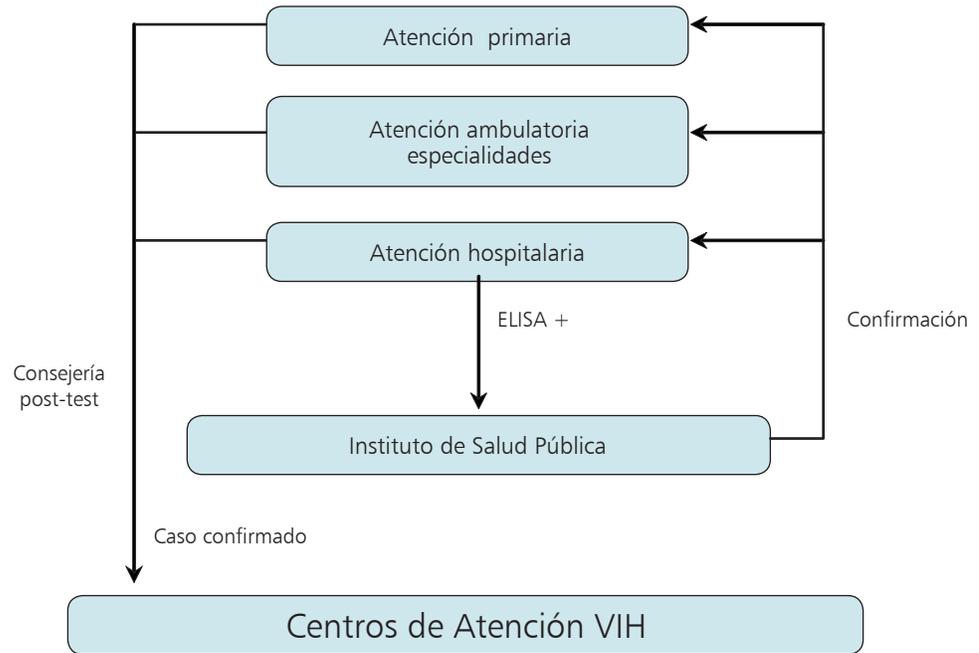
Antiretroviral	Clasificación FDA	Consideraciones	Recomendaciones
Zidovudina	C	Sin evidencia de teratogenicidad. Bien tolerado, seguridad a corto plazo demostrada para madre e hijo	INTR preferido para usar en combinaciones de ARV basado en estudios de eficacia y amplia experiencia
Lamivudina	C	Sin evidencia de teratogenicidad. Si existe co-infección con VHB puede producir reactivación si se suspende postparto	Debido a amplia experiencia en su uso, en combinación con AZT es el régimen recomendado
Didanosina	B	Puede producir acidosis láctica fatal si se combina con d4T	INTR alternativo
Abacavir	C	Sin evidencia de teratogenicidad Hipersensibilidad en 5-8% en mujeres no embarazadas; se desconoce datos en embarazo	INTR alternativo
Tenofovir	B	Sin evidencia de teratogenicidad Desmineralización ósea en uso crónico de significado clínico incierto	INTR alternativo después de haber considerado otros ARV. Monitorizar función renal por toxicidad renal
Efavirenz	D	Malformaciones significativas	Debe evitarse en 1 ^{er} trimestre. Después deberá considerarse sólo después de haber analizado otras alternativas
Nevirapina	B	Sin evidencia de teratogenicidad Aumento de toxicidad hepática potencialmente letal en mujeres con CD4 > 250 céls/mm ³ al inicio de terapia	Si la mujer se embaraza utilizando NVP y es bien tolerada puede continuarse independiente de los CD4
Atazanavir	B	Sin evidencia de teratogenicidad Riesgo de aumento de bilirrubina en RN no observado clínicamente	IP alternativo. Indicar potenciado con ritonavir
Lopinavir/ ritonavir	C	Bien tolerado. Seguridad a corto plazo demostrada en estudios fase I / II	IP de elección. Se han descrito hiperglicemia o exacerbación de DM y cetoacidosis diabética
Saquinavir	B	Sin evidencia de teratogenicidad Bien tolerado. Seguridad a corto plazo demostrada para madre e hijo	IP alternativo. Indicar potenciado con ritonavir
Ritonavir	B	Sin evidencia de teratogenicidad. Experiencia limitada en dosis completa en embarazo	Se recomienda su uso asociado a otro IP para aumentar los niveles del 2 ^o IP
Fosamprenavir	C	Limitada experiencia en humanos	Datos insuficientes para recomendar su uso
Darunavir	C	Sin experiencia en humanos	Datos insuficientes para recomendar su uso
Enfuvirtida	B	Limitada experiencia en humanos	Datos insuficientes para recomendar su uso
Raltegravir	C	Sin experiencia en humanos	Datos insuficientes para recomendar su uso

INTR: inhibidor nucleósido TR. DM: diabetes mellitus. IP: inhibidor de proteasa.



Anexo 7. Red de atención VIH/ SIDA en el sistema público

Consejería, detección y derivación





Bibliografía para Infección por VIH/SIDA en adultos y prevención de transmisión vertical

- 1.- WHO-UNAIDS. Global summary of the AIDS epidemics, December 2007. Disponible en http://www.who.int/hiv/data/2008_global_summary_AIDS_ep.png (Acceso el 23 de mayo de 2009).
- 2.- Ministerio de Salud Chile. Departamento de Epidemiología. Evolución del VIH-SIDA Chile 1984 – 2007. Agosto 2008. Disponible en http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/VIH-SIDA/Pais_84-07VIH_SIDA.pdf (Acceso el 23 de mayo de 2009).
- 3.- Mellors J, Muñoz A, Giorgi J, Margolick J, Tassoni C, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 983-5.
- 4.- Moore R, Keruly J, Gebo K, Lucas G. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 195-8.
- 5.- Gras L, Kesselring A, Griffin J, van Sighem A, Fraser C, Ghani A, et al. ATHENA Cohort Study. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 183-92.
- 6.- Palella F, Deloria-Knoll M, Chmiel J, Moorman A, Wood K, Greenberg A, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003; 138: 620-6.
- 7.- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr W, Lundgren J, Neaton J, Gordin F, Abrams D, Arduino R, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355: 2283-96.
- 8.- d'Arminio Monforte A, Lepri A, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips A, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. *AIDS* 2000; 14: 499-507.
- 9.- Petersen M, van der Laan M, Napravnik S, Eron J, Moore R, Deeks S. Long-term consequences of the delay between virologic failure of highly active antiretroviral therapy and regimen modification. *AIDS*. 2008; 22: 2097-106.
- 10.- Beltrán C, Gallardo D, Wolff M, Arancibia J, Gallo C, Ayala M, et al, for the ChiAC Study Group. Learning curve: Increasing benefit of HAART according to year of initiation in a middle-income country. Program and Abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008; Boston, USA. Abstract 818.
- 11.- The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8 (5): 506-10.
- 12.- Adjorlolo-Johnson G, de Cock K, Ekpini E, Vetter K, Sibailly T, Brattegaard K, et al. Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. *JAMA* 1994; 272: 462-73.
- 13.- Comisión Nacional del SIDA, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud Chile. Norma de Prevención de la Transmisión Vertical del VIH. Agosto 2005.
- 14.- Public Health Service Task Force Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States, April 29; 2009 <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf> (Acceso el 23 de mayo de 2009).
- 15.- Dunn D, Newell M, Ades A, Peckham C. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992; 340: 585-8.
- 16.- Schacker T, Collier A, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiological features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 125: 257-64.
- 17.- Hecht F, Busch M, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16: 1119-29.
- 18.- Sankaran S, George M, Reay E, Guadalupe M, Flamm J, Prindiville T, et al. Rapid onset of intestinal epithelial barrier dysfunction in primary human immunodeficiency virus infection is driven by an imbalance between immune response and mucosal repair and regeneration. *J Virol* 2008; 82: 538-45.
- 19.- Egger M, May M, Chene G, Phillips A, Ledergerber B, Dabis F, et al for the ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 119-29.
- 20.- Phillips A, Pezzotti P. CASCADE Collaboration. Short term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004; 18: 51-8.
- 21.- Bartlett J, Fath M, De Masi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral –naïve HIV– infected adults. *AIDS* 2006; 20: 2051-64.
- 22.- Hogg R, Yip B, Chan K, Wood E, Craib K, O'Shaughnessy M, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*. 2001; 286: 2568-77.
- 23.- Mocroft A, Vella S, Benfield T, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1998; 352: 1725-30.
- 24.- Wolff M, Beltrán C, Vásquez P, Ayala M, Valenzuela M, Berrios G, et al. The Chilean AIDS Cohort: A model for evaluating the impact of an expanded access program to antiretroviral therapy in a middle income country-Organization and preliminary results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 551-7.
- 25.- Vásquez P, Beltrán C, Gallardo D, Bustos M, Chilean AIDS Study Group. Conasida. Efficacy of HAART in patients with extremely advanced HIV disease in a middle income country Chilean AIDS Cohort[®], 9th European AIDS Conference Polonia 2003, LB.
- 26.- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 607-15.
- 27.- May M, Sterne J, Sabin C, Costagliola D, Justice A, Thiébaud R, et al for the Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1 infected patients up to 5 years after initiation of HAART: Collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007; 21: 1185-97.
- 28.- Emery S for the SMART Study Group and INSIGHT. Major clinical outcomes in patients not treated with antiretroviral therapy (ART) at baseline in SMART: A rationale for a trial to examine early treatment of HIV disease. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract WePeB018.
- 29.- Ministerio de Salud Chile. Comisión Nacional del SIDA y Grupo SIDA Chile Evaluación de impacto del programa de acceso expandido a tratamiento antiretroviral. Cohorte chilena de SIDA. Diciembre 2007 publicado con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud.
- 30.- Moore RD, Keruly J, Bartlett J. Person-years lost by late presentation for HIV care in Maryland. Program and Abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2008. Abstract 805.
- 31.- Kitahata M, Gange S, Abraham A, Merriman B, Saag M, Justice A, et al; NA-ACCORD Investigators. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009; 360: 1815-26.



- 32.- Baker J, Peng G, Rapkin J, Abrams D, Silverberg M, Cavert W, et al. Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) Program and Abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2007. Abstract 37. Non AIDS en CD4 200-350.
- 33.- Zoufaly A, Stellbrink H, an der Heiden M, Kollan C, van Lunzen J, Hamouda O and CLINSURV Study group. Insufficient virus suppression during HAART Is a strong predictor for the development of AIDS-related lymphoma: German CLINSURV Cohort. Program and Abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2008. Abstract 16.
- 34.- Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al for the Data Collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. AIDS 2008; 22: 2143-53.
- 35.- Patel P, Hanson D, Sullivan P, Novak R, Moorman A, Tong T, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. Ann Intern Med 2008; 148: 728-36.
- 36.- Silverberg M, Neuhaus J, Bower M, Gey D, Hatzakis A, Henry K, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. AIDS 2007; 21 (14): 1957-63.
- 37.- DAD Study Group, Sabin C, Worm S, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. Lancet 2008; 371: 1417-26.
- 38.- Phillips A, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman W, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. Antivir Ther 2008; 13: 177-87.
- 39.- Mocroft A, Phillips A, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, EuroSIDA study group, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. Lancet 2007; 370 (9585): 407-13.
- 40.- Moore R, Keruly J. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. Clin Infect Dis 2007; 44: 441-6.
- 41.- Cortés C, Beltrán C, Muñoz R, Daube E, Wolff M por el grupo SIDA Chile: Impacto de la inmunopresión basal y su grado de recuperación al año de terapia antiretroviral en sobrevida, complicaciones oportunistas y reacción de recuperación inmune. Rev Méd Chile 2008; 136: 1503-10.
- 42.- Lichtenstein K, Armon C, Buchacz K, Chmiel J, Moorman A, Wood K, et al. Initiation of antiretroviral therapy at CD4 cell counts > 350 cells/mm³ does not increase incidence or risk of peripheral neuropathy, anemia, or renal insufficiency. J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 47: 27-35.
- 43.- Quinn T, Wawer M, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. N Engl J Med 2000; 342: 921-9.
- 44.- Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marinovich B, García S, Rodríguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40: 96-101.
- 45.- Lima V, Johnston K, Hogg R, Levy A, Harrigan R, Anema A, et al. Expanded access to highly active antiretroviral therapy: a potentially powerful strategy to curb the growth of the HIV epidemic. J Infect Dis 2008; 198: 59-67.
- 46.- Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS ONE 2009; 4: e5575.
- 47.- Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima K, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infected adults. N Engl J Med 1999; 341: 1865-73.
- 48.- Pérez C, Fuentes G, Zañartu C, Rabagliati R, Labarca J, Acuña G, et al. ¿Es la anemia una contraindicación para iniciar zidovudina en pacientes que inician terapia antiretroviral?. Libro de resúmenes XXIII Congreso Chileno de Infectología 8-10 noviembre, 2006. Viña del Mar.
- 49.- DeJesus E, Herrera G, Teófilo E, Gerstoft J, Beltrán C, David J, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. Clin Infect Dis 2004; 39: 1038-46.
- 50.- Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J, Workman C, Tomazic J, et al for the PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med 2008; 358: 568-79.
- 51.- Pozniak A, Gallant J, DeJesus E, Arribas J, Gazzard B, Campo R, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 43: 535-40.
- 52.- van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al for the 2NN Study Team. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. Lancet 2004; 363: 1253-63.
- 53.- Riddler S, Haubrich R, DiRienzo A, Peeples L, Powderly W, Klingman K, et al for the AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2008; 358: 2095-106.
- 54.- Molina J, Andrade-Villanueva J, Echevarría J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al for the CASTLE Study Team. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. Lancet 2008; 372: 646-55.
- 55.- Eron J, Yeni P, Gathe J, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al for the KLEAN study team. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2006; 368: 476-82.
- 56.- Smith K, Weinberg W, DeJesus E, Fischl M, Liao Q, Ross L, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. AIDS Research and Therapy 2008; 5: 5-9.
- 57.- Raffi F, Ward D, Ruxrungtham K, Brunetta J, Schütz M. Saquinavir/r BID vs lopinavir/r BID plus emtricitabine/ tenofovir QD as initial therapy in HIV-1 infected patients: the GEMINI study. Program and Abstracts of the 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2007; Sydney, Australia. Abstract WEPEB027.
- 58.- Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ ritonavir versus lopinavir/ ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. AIDS 2008; 22: 1389-97.
- 59.- Nelson M, Yeni P, Sension M, Ive P, Chen L, Hill A, et al. Factors affecting virological response to darunavir/ ritonavir and lopinavir/ ritonavir in treatment-naïve HIV patients: ARTEMIS at 96 weeks. Program and Abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and



- Opportunistic Infections; 2009; Montréal, Canada. Abstract 575.
- 60.- Madruga J, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al for the TITAN study group. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 49-58.
- 61.- Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D; 089 Study Group. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47 (2): 161-7.
- 62.- Wolff M, Diomedí A, Morales O, Bidart T, Dabanch J, Bustamante et al. Seguimiento prospectivo de una población infectada por VIH con y sin posibilidades de terapia antiretroviral: impacto en sobrevida y complicaciones. *Rev Méd Chile* 2001; 129 (8): 886-94.
- 63.- Gathe Jr. J, Yeh R, Mayberry C, et al. Single-agent therapy with lopinavir/ritonavir suppresses plasma HIV-1 viral replication in HIV-1 naïve subjects: IMANI-2 48-week results. Program and Abstracts of the 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2007, Sydney, Australia. Abstract WEPEB034.
- 64.- Delfraissy J, Flandre P, Delaugerre C, Ghosn J, Horban A, Girard P, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS* 2008; 22: 385-93.
- 65.- Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, Smaill F, Soto-Ramírez L, Carosi G, et al. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/ zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/ (COM) in antiretroviral therapy – naïve adults: results of a 48 – week open – label, equivalence trial (CNA 3014). *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1103-14.
- 66.- Malan N, Krantz E, David N, Mathew M, Rightmire A, Wirtz V, et al for the BMS AI424089 Study Group. Efficacy and safety of atazanavir-based therapy in antiretroviral naïve HIV-1 infected subjects, both with and without ritonavir: 96-week results from AI424089. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: Abstract no. WEPEB024.
- 67.- Havlir D, Tierney C, Friedland G, Pollard R, Smeaton L, Sommadossi J, et al. *In vivo* antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000; 182: 321-5.
- 68.- Bethell R, Adams J, DeMuys J, et al. Pharmacological evaluation of a dual deoxycytidine analogue combination: 3TC and SPD754. Program and Abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004; San Francisco, USA. Abstract 138.
- 69.- Badía X, Podzamczar D, Moral I, Roset M, Arnaiz JA, Loncà M, et al; BestQoL Study Group. Health-related quality of life in HIV patients switching to twice-daily indinavir/ritonavir regimen or continuing with three-times-daily indinavir-based therapy. *Antivir Ther* 2004; 9 (6): 979-85.
- 70.- Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1931-7.
- 71.- Finer L, Henshaw S. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2006; 38: 90-6.
- 72.- Girardi E, Sabin C, d'Arminio Monforte A, Hogg B, Phillips A, Gill M, et al for the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Incidence of tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1772-82.
- 73.- Wolff M, Beltrán C, de Andraca M for the ChiAC Study Group and Conasida. Tuberculosis in the general and the HIV population in Chile. Clinical and epidemiological comparison and the effect of antiretroviral therapy. Program and Abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004; San Francisco, USA. Abstract 758.
- 74.- CDC. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. 2007. http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs.htm (Acceso el 23 de mayo de 2009).
- 75.- French M, Price P, Stone S. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 1615-27.
- 76.- Beltrán C, Gallardo D, Arancibia J, Wolff M, Morales O, Carrasco A para el grupo SIDA Chile. Coinfección VIH-VHB: Prevalencia, factores de riesgo e impacto en elección de TAR. Libro de Resúmenes XXIV Congreso Chileno de Infectología. Noviembre 2007.
- 77.- Pérez C, Cerón I, Fuentes G, Zañartú C, Balcells E, Ajenjo C, et al. Coinfecciones por virus hepatitis B, virus hepatitis C, *Trypanosoma pallidum* y *Toxoplasma gondii* en la cohorte de pacientes VIH positivos en control en la Pontificia Universidad Católica de Chile. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 641-8.
- 78.- Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw Y, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130: 2039-49.
- 79.- Sorrell M F, Belongia E A, Costa J, et al. National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009; 150: 104-10.
- 80.- Lee Y, Suh D, Lim Y, Jung S, Kim K, Lee H, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006; 43: 1385-91.
- 81.- Marcellin P, Lau G, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg - negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-17.
- 82.- Torriani F, Rodríguez-Torres M, Rockstroh J, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa –2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV – infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-50.
- 83.- Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alpha – 2b vs standard interferon alpha – 2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV – infected patients: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 2839-48.
- 84.- Chung R, Andersen J, Volberding P, Robbins G, Liu T, Sherman K, et al. Peginterferon alfa –2a plus ribavirin versus interferon alfa – 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-9.
- 85.- Lai A R, Tashima K T, Taylor L E. Antiretroviral medication considerations for individuals co-infected with HIV and HCV. *AIDS Patient Care STDS* 2006; 20: 678-92.
- 86.- Bani-Sadr F, Denoel L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, et al. Early virologic failure in HIV-co-infected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 123-5.
- 87.- Disponible en <http://www.ema.europa.eu>
- 88.- Lucas G, Mehta S, Atta M, Kirk G, Galai N, Vlahov D, et al. End-stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of African-American HIV-infected and at-risk HIV-seronegative participants followed between 1988 and 2004. *AIDS* 2007; 21: 2435-43.
- 89.- Aboulafla D, Dundow D, Waide S, Bennet C, Kerr D. Initial observations on the efficacy of highly active antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated autoimmune thrombocytopenia. *Am J Med Sci* 2000; 320: 117-23.
- 90.- Cozzi-Lepri A, Phillips A, Clotet B, Mocroft A, Ruiz L, Kirk O, et al for the



- EuroSIDA Study Group. Detection of HIV drug resistance during antiretroviral treatment and clinical progression in a large European cohort study. *AIDS* 2008; 22: 2187-98.
- 91.- Johnson V, Brun-Vézinet F, Clotet B, Günthard H, Kuritzkes D, Pillay D, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Spring 2008. *Top HIV Med* 2008; 16: 62-8.
- 92.- Nettles R, Kieffer T, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, et al. Intermittent HIV-1 viremia (blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA* 2005; 293: 817-29.
- 93.- Ross L, Lim M, Liao Q, Wine B, Rodríguez A, Weinberg W, et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance-associated mutations in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected individuals from 40 United States cities. *HIV Clin Trials* 2007; 8: 1-8.
- 94.- Afani A, Ayala M, Meyer A, Acevedo W, Cabrera R. Resistencia primaria a terapia antirretroviral en pacientes con infección por VIH/SIDA en Chile. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 295-301.
- 95.- Acevedo W, Gallardo A, Galaz J, Afani A, Cortés E. Detección de resistencia primaria en chilenos infectados por VIH. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 1406-13.
- 96.- van Sighem A, Zhang S, Reiss P, Gras L, van der Ende M, Kroon F, et al. Immunologic, virologic, and clinical consequences of episodes of transient viremia during suppressive combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 104-8.
- 97.- Young B, Smith K, Patel P, Markowitz M, Berger D, Wannamaker P, et al. Characterization of virologic failure over 96 weeks by drug resistance and antiviral response in ART naive patients receiving abacavir/ lamivudine (ABC/3TC) or tenofovir/ emtricitabine (TDF/FTC) each with lopinavir/ ritonavir QD in the HEAT study. Program and Abstracts of the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; 2008; Washington DC, USA. Abstract H-1233.
- 98.- Fox Z, Dragsted U, Gerstoft J, Phillips A, Kjaer J, Mathiesen L, et al for The COLATE study group. A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. *Antivir Ther* 2006; 11: 761-70.
- 99.- Petersen M, Wang Y, van der Laan M, Rhee S, Shafer R, Fessel W. Virologic efficacy of boosted double versus boosted single protease inhibitor therapy. *AIDS* 2007; 21: 1547-54.
- 100.- Clotet B, Bellos N, Molina J, Cooper D, Goffard J, Lazzarin A, et al. for the POWER 1 and 2 study groups. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007; 369: 1169-78.
- 101.- Madruga J, Cahn P, Grinsztajn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al, for the DUET-1 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 29-38.
- 102.- Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. for the DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 39-48.
- 103.- Haubrich R, Eron J, Thompson M, Reiss P, Weber R, Peeters M, et al. Reduction in AIDS defining events/death (ADE/D) with etravirine (ETR) compared to placebo (PL): pooled DUET 48 week results. In: Program and Abstracts of the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 25-28, 2008; Washington, D.C. Abstract H-1239.
- 104.- Fagard C, Descamps D, Dubar V, Colin C, Taburet A, Roquebert B, et al. Efficacy and safety of raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: 48-week results from the ANRS 139 TRIO trial. Program and Abstracts of the 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. 2009 Cape Town, South Africa Abstract TUPDB204.
- 105.- Steigbigel R, Cooper D, Kumar P, Eron J, Schechter M, Markowitz M, et al. for the BENCHMRK Study Teams. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 339-54.
- 106.- Cooper D, Steigbigel R, Gatell J, Rockstroh J, Katlama C, Yeni P, et al for the BENCHMRK Study Teams. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 355-65.
- 107.- Gulick R, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al for the MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1429-41.
- 108.- Lalezari J, Henry K, O'Hearn M, Montaner J, Piliero P, Trottier B for the TORO 1 Study Group. Enfuvirtida, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348: 2175-85.