



**Ministerio  
de Salud**

Gobierno de Chile

## *Guía Clínica*

# *Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA*

**SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL  
2010**

MINISTERIO DE SALUD. GUÍA CLÍNICA SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA VIH/SIDA.

Santiago: MINSAL, 2010.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN: 978-956-8823-87-0

Fecha 1ª edición: 2006

Fecha de actualización y publicación: Diciembre 2010

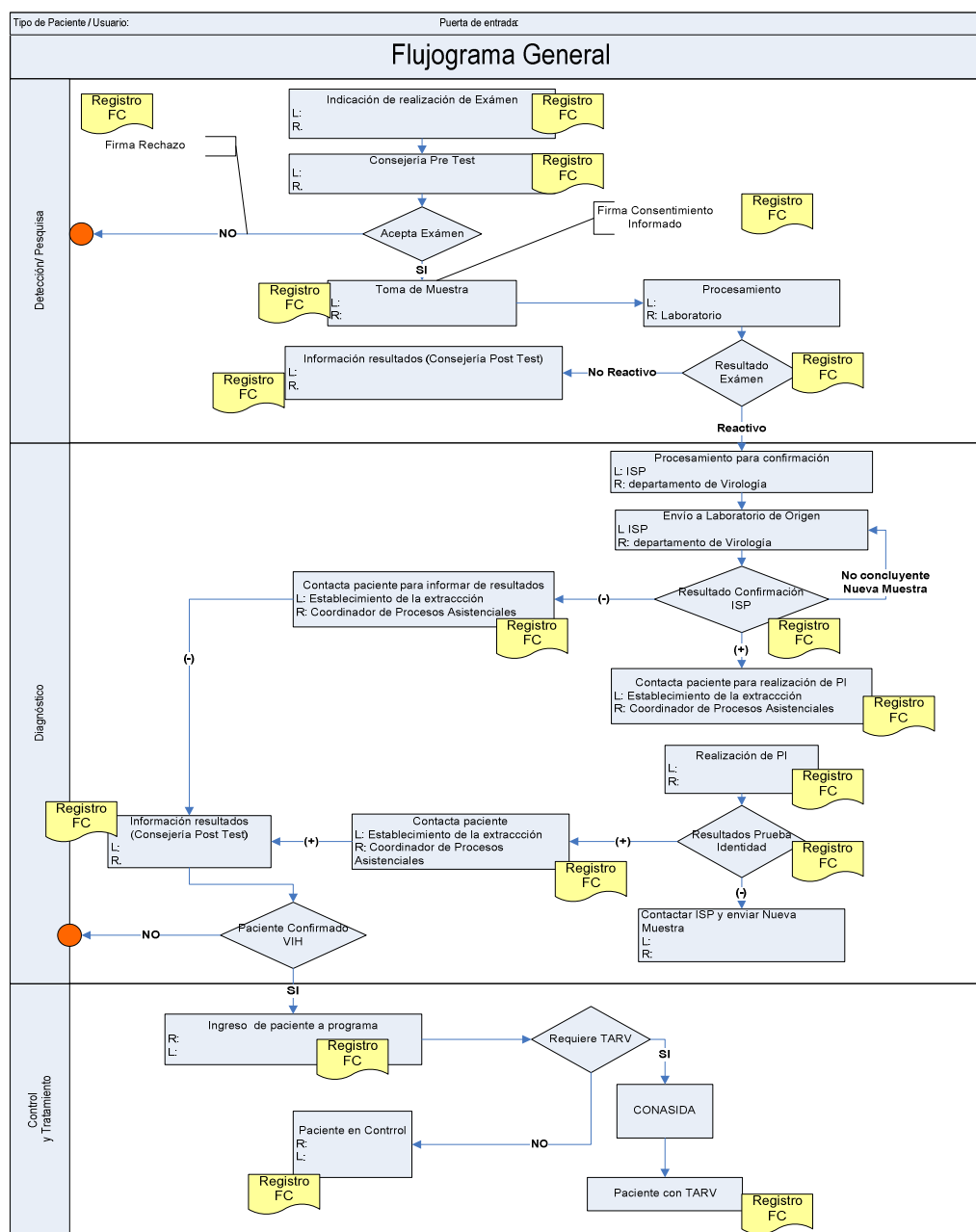
## ÍNDICE

FLUJOGRAMA GENERAL.....	6
RECOMENDACIONES CLAVES.....	7
1.- INTRODUCCIÓN .....	9
1.1. Descripción y Epidemiología .....	9
1.2. Alcance de la Guía .....	12
a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la Guía .....	12
b. Usuarios .....	12
c. Declaración de intención .....	12
2.- OBJETIVOS .....	14
3.- RECOMENDACIONES PARA PERSONAS ADULTAS Y PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL.....	15
3.1. Problemas abordados .....	15
3.1.1. Tratamiento antiretroviral en adultos.....	15
3.1.2. Prevención de la transmisión vertical del VIH.....	15
3.2. Síntesis de la evidencia, recomendaciones y nivel de evidencia.....	15
3.2.1. Tratamiento antiretroviral en adultos.....	15
a. Exámenes basales, monitoreo de pacientes sin TAR y en terapia .....	15
b. Manejo de la infección primaria .....	17
c. Cuándo iniciar TAR .....	18
d. Con qué iniciar TAR.....	21
e. Qué antiretrovirales o combinaciones no usar .....	23
f. TAR en situaciones especiales.....	25
1. Mujeres en edad fértil .....	25
2. Pacientes en tratamiento antituberculoso .....	26
3. Pacientes con coinfección con virus hepatitis .....	27
4. Nefropatía asociada a VIH .....	30
5. Otras condiciones asociadas a VIH.....	30
g. Interrupciones de TAR .....	30
h. Uso de test de resistencia.....	31
i. Cambio de TAR por fracaso.....	33
j. Cambio de TAR por toxicidad .....	36
3.2.2. Prevención de la transmisión vertical.....	40
a) Qué exámenes efectuar en embarazadas y cuándo derivar.....	40
1. Diagnóstico VIH:.....	40
2. Etapificación VIH: .....	41
b) Cuándo iniciar TAR.....	42
c) ¿Con qué iniciar TAR?.....	43
1. ¿Qué combinación de análogos de nucleósidos usar?.....	43
2. ¿Qué tercera droga usar? .....	43
d) Monitoreo de la embarazada en TAR.....	44
e) ¿Qué antiretrovirales o combinaciones no usar durante el embarazo?.....	45
f) Vía del parto.....	46
g) Antiretrovirales durante el parto o cesárea.....	47

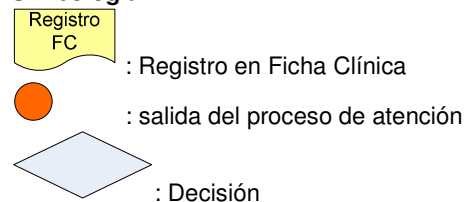
h) Lactancia materna .....	48
i) Antiretrovirales al recién nacido .....	48
j) ¿Qué hacer en diferentes escenarios? .....	49
4. RECOMENDACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES .....	55
4.1. ANTECEDENTES.....	55
4.2. Preguntas clínicas y de preparación .....	56
4.2.1.- Inicio de TAR.....	57
4.2.2.- ¿Con qué esquema iniciar? .....	59
4.2.3.- Monitorización de la TAR (Tabla N° 6). ....	63
4.2.4.- Cambio de TAR.....	64
4.2.4.A.- Causas de cambios de TAR .....	64
4.2.4. A.1.- Cambios por toxicidad a ARVs .....	64
4.2.4.A.2.- Cambios de TAR por Falla de Tratamiento .....	65
4.2.4.A.2.a- Falla Viroológica. ....	66
4.2.4.A.2.b- Falla inmunológica.....	67
4.2.4.A.2.c- Falla Clínica. ....	68
4.2.4.B.- Evaluación de la falla de la TAR .....	70
4.2.4.C.- Manejo subsecuente de la falla de tratamiento .....	70
4.2.4.C.1-Cambio de TAR. ....	71
4.2.4.C.1.a- Objetivos de la nueva TAR:.....	71
4.2.4.C.1.b- Criterios para elegir el nuevo régimen: .....	71
4.2.4.C.2- Recomendaciones para Cambio de TAR ( Tabla N° 7) (156-164).....	71
4.2.4.C.3- Recomendaciones para Cambio de TAR en niños con fracaso a regímenes múltiples (tablas N° 7 y 8).....	72
4.2.5.- Interrupción o suspensión definitiva de la TAR. ....	73
Tabla N°1. Clasificación CDC 1994 Para Menores De 13 Años.....	74
Tabla N° 2. Manifestaciones de etapa B a considerar para inicio de TAR en niños en Chile, 2009.....	76
Tabla N° 3. Parámetros Inmunológicos y Viroológicos decisivos en inicio TAR en Niños, en Chile, 2009 .....	76
Tabla N° 4. Graduación Toxicidades Específicas .....	77
Tabla N° 5. Factores a tomar en cuenta para iniciar o considerar inicio de TAR.....	81
Tabla N° 6. Esquema Mínimo para Monitorear TAR en Niños y Adolescentes.....	81
Tabla N° 7.Recomendaciones para cambio de TAR en caso de Falla de Tratamiento .....	82
Tabla N° 8. Estrategias a Considerar para Tratamiento de Niños Experimentados en TAR con Pocas Opciones de Tratamiento Activos Disponibles.....	83
Tabla N° 9. Listado de ARV disponibles para niños en Sistema Público .....	84
Tabla N° 10. ARV aprobados para terapia VIH en niños y niñas .....	85
5.- IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA.....	86
5.1 Situación de la atención del VIH/ SIDA en Chile y barreras para la implementación de las recomendaciones .....	86
5.1.1 Organización de las redes de atención.....	86
5.1.2 Barreras a la implementación .....	86
5.2 Disseminación .....	87
5.3 Evaluación de cumplimiento .....	87

5.3.1 Indicadores de proceso .....	87
5.3.2 Indicadores de resultados .....	88
6.- DESARROLLO DE LA GUÍA .....	89
6.1 Grupo de trabajo.....	89
Grupo de trabajo VIH/SIDA ADULTOS .....	89
Grupo de trabajo VIH/SIDA Niños y niñas.....	90
6.2 Declaración de conflictos de interés .....	91
6.3 Revisión de la evidencia .....	92
6.4 Formulación de recomendaciones .....	92
6.5 Validación de la Guía.....	92
6.6 Vigencia y actualización .....	93
ANEXO 1. Abreviaturas utilizadas en la guía.....	94
ANEXO 2. Niveles de evidencia y grados de recomendación .....	96
ANEXO 3. PROCESO DIAGNÓSTICO DEL VIH .....	97
Diagnóstico .....	98
Procesos relevantes para la detección, diagnóstico, control y tratamiento de la infección por VIH.....	99
Proceso de atención clínica para la detección, diagnóstico, control y tratamiento del VIH/SIDA. ....	101
Hitos del proceso.....	101
Consentimiento informado .....	103
Consejería asociada al examen de detección del VIH .....	103
ANEXO 4. CLASIFICACIÓN DE LAS ETAPAS DE LA INFECCIÓN POR VIH.....	106
ANEXO 5. CLASIFICACIÓN CDC 1993 .....	107
ANEXO 6. LISTADO DE ARV DISPONIBLES PARA PVVIH ADULTOS EN EL SISTEMA PÚBLICO DE SALUD.....	108
ANEXO 7. PRINCIPALES TOXICIDADES DE LOS ANTIRETROVIRALES.....	109
ANEXO 8. AJUSTE DE DOSIS DE LOS ANTIRETROVIRALES EN INSUFICIENCIA RENAL.....	111
ANEXO 9. CLASIFICACIÓN DE ARV EN EMBARAZO, CONSIDERACIONES Y RECOMENDACIONES DE USO .....	112
ANEXO 10. RED DE ATENCIÓN VIH/ SIDA EN EL SISTEMA PÚBLICO.....	114
BIBLIOGRAFÍA ADULTOS Y PREVENCIÓN DE TRANSMISIÓN VERTICAL .....	115
BIBLIOGRAFÍA PARA CAPÍTULO NIÑOS Y ADOLESCENTES .....	123

## FLUJOGRAMA GENERAL



### Simbología:



**L:** Lugar de realización de la acción. Esto debe ser definido localmente en cada una de las redes  
**R:** Responsable de la acción. Esto debe ser definido localmente en cada una de las redes

## **RECOMENDACIONES CLAVES**

### **PERSONAS ADULTAS Y PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL**

Se recomienda efectuar a todos los pacientes que ingresan a control un batería mínima de determinaciones de laboratorio (Nivel de evidencia AIII):

- En pacientes con recuento de linfocitos CD4 mayor a 350 células/ mm<sup>3</sup>, 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): Hemograma y VHS, pruebas hepáticas, glicemia, estudio de lípidos. Aquellos con insuficiencia renal basal o que reciban Tenofovir deben ser monitorizados con creatininemia y orina completa. Tercer mes: Hemograma y VHS, pruebas hepáticas, glicemia, estudio de lípidos, recuento de linfocitos CD4 y CV.
- En pacientes con TAR exitosa, se debe efectuar cada 4-6 meses: Hemograma y VHS, recuento de linfocitos CD4 y CV y al menos 1 vez al año: pruebas hepáticas, estudio de lípidos, glicemia, creatininemia, orina completa, VDRL o RPR y PAP en las mujeres.
- En pacientes que vayan a iniciar tratamiento con Abacavir se debe determinar HLA-B\*5701.

No se recomienda el inicio de TAR en la infección primaria en forma rutinaria (Nivel de evidencia DI).

Se recomienda el inicio de TAR a todos los adultos con infección crónica VIH que presentan alguna de las siguientes situaciones: enfermedad oportunista etapa C, independientemente del recuento de CD4 (Nivel de evidencia: AII), pacientes asintomáticos o con manifestaciones de etapa B que tengan recuentos de linfocitos CD4 menores de 350 células/ mm<sup>3</sup> (Nivel de evidencia: AI). Con recuentos de CD4 entre 200 y 350 células/ mm<sup>3</sup> se debe contar con 2 mediciones consecutivas bajo 350 células/ mm<sup>3</sup>, mientras que con recuentos inferiores a 200 células/ mm<sup>3</sup> basta con 1 determinación (Nivel de evidencia: BIII). Pacientes con CD4 menor de 200 células/ mm<sup>3</sup> deben además iniciar profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* con Cotrimoxazol o Dapsona y mantenerla hasta que el recuento CD4 supere las 200 células/ mm<sup>3</sup> y la Carga Viral sea indetectable (Nivel de evidencia: AI). Pacientes con CD4 menor de 100 células/ mm<sup>3</sup>, TAR con esquema de primera línea en forma precoz (dentro de 7 días desde la indicación médica) (Nivel de evidencia: AII). Si los recuentos CD4 son inferiores a 50 células/ mm<sup>3</sup>, se debe iniciar, además de la profilaxis de *Pneumocystis jiroveci*, profilaxis de infección por micobacterias atípicas con Azitromicina (Nivel de evidencia: AII).

Se recomiendan la combinación de Zidovudina y Lamivudina, Abacavir y Lamivudina, previa determinación de HLA-B\*5701, o bien de Tenofovir con FTC (Nivel de evidencia: AI) o de TDF con 3TC (Nivel de evidencia: BIII) como esquema de inicio de TAR en pacientes sin exposición previa a ARV. La combinación TDF – FTC es de elección en pacientes coinfectados con el virus de la Hepatitis B (VHB) (Nivel de evidencia: AIII).

### **TAR EN SITUACIONES ESPECIALES**

- Los fármacos no recomendados en mujeres en edad fértil sin un método anticonceptivo seguro son: Efavirenz y d4T. (Nivel de evidencia: EII)
- En casos de diagnóstico de tuberculosis en pacientes en TAR, se recomienda mantener la TAR e iniciar tratamiento antituberculoso de inmediato (Nivel de evidencia AI).
- En pacientes con coinfección VIH/ VHB que cumplen criterios de inicio de TAR, el esquema de tratamiento debe incluir 2 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 hepáticas (Nivel de evidencia: AIII).

Las interrupciones programadas de la TAR no se recomiendan (Nivel de evidencia: AI)

Se recomienda considerar fracaso virológico la presencia de 2 CV consecutivas > 1.000 copias/ ml. (Nivel de evidencia: BIII)

### **PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH**

Se debe ofrecer la realización de un test de VIH a toda embarazada a más tardar en su segundo control dentro del primer trimestre de embarazo (Nivel de evidencia; AIII).

En las mujeres que llegan al parto sin que se disponga del resultado del test, aunque éste haya sido tomado, debe ofrecerse la realización, con consejería y consentimiento, de un Test de VIH rápido de diagnóstico de VIH para tomar conductas inmediatas (Nivel de evidencia: AIII).

Se recomienda el inicio de TAR para la prevención de la transmisión vertical del VIH en embarazadas sin tratamiento previo a partir de la semana 24 de gestación (Nivel de evidencia: AI). Se recomienda el uso de AZT coformulado con Lamivudina (Nivel de evidencia: AI).

Se debe controlar CV a las 6 semanas de iniciada TAR durante la gestación y posteriormente en forma mensual hasta la semana 34 (Nivel de evidencia: BII).

Se debe indicar cesárea en las mujeres con infección por VIH sin TAR durante el embarazo, aquellas que no tienen resultado de CV a la semana 34 o bien ésta es  $> 1.000$  copias/ ml (Nivel de evidencia: AII).

Deberá utilizarse AZT intravenoso intraparto, independientemente de la vía escogida de parto (Nivel de evidencia: AII).

Se debe administrar AZT suspensión, vía oral por 6 semanas comenzando desde las 8 a 12 horas desde el nacimiento a todo RN nacido de madre VIH (+). La dosis recomendada de AZT es de 2 mg/ Kg/ dosis c/ 6 horas VO o de 1,5 mg/ Kg/ dosis c/ 6 horas EV en RN de término. Esta misma dosificación debe administrarse c/ 12 horas en RN pretérmino de menos de 35 semanas.

### **TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES**

En hijos de madre VIH (+) que recibieron ARV durante el embarazo (preventivos de TV y/o terapéuticos), solicitar prueba de genotipificación\* en búsqueda de resistencia viral antes de iniciar TAR.

La TAR de la fase Inicial en niños debe ser combinada, con al menos tres fármacos:

TAR de elección contempla:

- 2 INTR más 1 INNTR (A, 1-2).
- 2 INTR más 1 IP reforzado, es decir con la adición de Ritonavir (RTV) en dosis baja para aumentar los niveles plasmáticos (A, 1-2).

El seguimiento frente a regímenes nuevos debe realizarse con controles clínicos a las 2, 4 y 8 semanas del inicio, para revisar la administración de los medicamentos y la adherencia (23-28, 52, 116); tolerancia, posibles efectos colaterales o eventuales reacciones adversas a uno o más de los ARV (117-122), ocurrencia de nuevas enfermedades oportunistas por progresión de la enfermedad (133-135) o por reconstitución inmune (136-137).

Los cambios de TAR se realizarán por fracaso, toxicidad severa o dificultades en la adherencia y según el caso motivarán el cambio de una droga (toxicidad, intolerancia) o del esquema completo (fracaso).

En el caso de toxicidad de la TAR que pone en peligro la vida, todas las drogas debieran suspenderse inmediatamente independiente de su vida media.



## **1.- INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Descripción y Epidemiología**

La pandemia de VIH/SIDA continúa en aumento y el número de casos estimados de personas viviendo con VIH/ SIDA (PVVIH) 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 VIH/ SIDA en el mundo muestra marcadas diferencias regionales. África, que da cuenta sólo del 11% de la población mundial, tiene más de las dos terceras partes del total de casos de VIH/ SIDA del mundo, con cerca de 23 millones de personas viviendo con VIH y el 75% de los casos mundiales de VIH en mujeres. La prevalencia global en adultos en el África sub Sahariana llega al 7,4%, con 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 Caribe (1).

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 VIH y de SIDA notificados hasta el 31 de diciembre de 2008, con 6.102 fallecidos (2). Sin embargo, las estimaciones oficiales indican que alrededor de 2.000 personas contraen anualmente en Chile la infección y hasta 50.000 personas vivirían con VIH, con una prevalencia país entre 0,2 y 0,3% en la población general. El primer caso pediátrico de SIDA, por mecanismo transfusional fue detectado en 1987 y los primeros casos de infección por VIH por mecanismo vertical fueron diagnosticados en 1989 (5-6). Desde entonces y hasta fines de Junio del 2009 se han diagnosticado 309 niños, de los cuales 295 corresponden a transmisión vertical (de un total de 1540 embarazadas VIH (+)) y 14 por otros factores de riesgo (7).

Pese a que la vía más eficiente de transmisión es la endovenosa, la principal vía de transmisión a nivel mundial es la sexual, con un incremento progresivo de la vía heterosexual, lo que explica que en la actualidad, el 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 epidemia. 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 vía (1).

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 SIDA (2).

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, 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 tratamiento (3).

El tratamiento antiretroviral (TAR) con asociaciones de 3 drogas antiretrovirales (ARV) suprime la replicación viral con lo que la CV se hace indetectable en más del 70% de los casos (4), se recupera cualitativa y cuantitativamente la respuesta inmune (5) y se reduce la morbilidad asociada, la progresión y la mortalidad por SIDA (6). 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 clínico (7). Las terapias actuales deben, por tanto, mantenerse de por vida, siendo necesario con frecuencia efectuar cambios de esquema terapéutico por toxicidad de las drogas 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 PVVIH beneficiarias del Sistema Público de Salud, para un universo de 3.649 pacientes sin experiencia previa con antiretrovirales, se demostró una sobrevida actuarial del orden de 95% a 3 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 avanzado (10).

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 estudios (11, 12, 13). Actualmente no se conoce con exactitud por qué algunos hijos de madres 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 del 2% (14). Los periodos de mayor susceptibilidad de 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/ 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.

El esfuerzo se ha concentrado en reducir la transmisión vertical (TV) del virus, que da cuenta del 99% de las infecciones por VIH en niños menores de 13 años (5-6). El primer paso fue apoyar todas las gestiones dirigidas a contar en el país con pruebas de laboratorio capaces de detectar y confirmar la infección VIH en el adulto y también en el niño (4,7).

A fines del año 1994 se inició en Chile, la aplicación del protocolo de prevención de la TV, PACTG-076, aplicado en USA y Francia donde disminuyó en un 68% la TV con la utilización de zidovudina (ZDV o AZT) durante el embarazo, parto y recién nacido (8). Hasta ese año la tasa de TV, en Chile, era superior al 25%. Desde entonces, con el uso de este protocolo, la indicación de cesárea electiva, la suspensión de la lactancia materna y la incorporación de nuevos esquemas de tratamiento antiretroviral (TAR) en embarazadas chilenas, se redujo la tasa de TV a 6% en el año 1998 y a un 2% en el año 2005 en hijos de madre VIH positivas conocidas (9).

La tasa de mortalidad en los 281 casos de niños chilenos VIH (+) por VIH en 20 años de evolución de la epidemia en Chile es del 12.7% (hasta Diciembre 2007). El 58% de los niños infectados se concentra en la región metropolitana. No se observan diferencias en la distribución por sexo (54% niñas y 46% niños). El 90% de los niños vive en situación de familia y el 10% en hogares de acogida. El 66% de los pacientes asiste al colegio (6).

La sobrevivencia general de los niños chilenos viviendo con VIH/SIDA es de 189.8 meses en promedio (15.8 años, P50) y el 75% de los niños ha sobrevivido a sus 188 meses de vida (15,6 años, P75). Al contrario, los pacientes fallecidos alcanzaron un promedio de sobrevivencia de 104.9 meses de vida (8.7 años, P50) (6).

En mayo de 1991 se inicia en Chile el uso de TAR en niños, primero con el uso de AZT de manera exclusiva y desde 1992 asociado a didanosina (ddl) o lamivudina (3TC). Desde 1996 se agrega una tercer ARV, de la familia de las antiproteasas (IP), especialmente ritonavir (RTV) y nelfinavir (NFV). Así hasta 1996 podemos distinguir la primera etapa en el uso de ARV en niños chilenos con la disponibilidad exclusiva de dos inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos. A partir de ese año se inicia una segunda etapa con el uso de dos ITRN asociados y un IP. Desde 1999 se agrega al inicio de tratamiento, la familia de inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN), con la incorporación de nevirapina (NVP) y efavirenz (EFV). De acuerdo al registro del uso de ARV en niños en Chile, el 3.9% de los pacientes inició con un ITRN a comienzos de 1991, 39.5% de los niños comenzó su terapia con dos ITRN y desde 1996, el 56.5% inició el tratamiento con tres fármacos, 2 ITRN asociados a un tercer ARV, ITRNN o un IP. Desde el año 2000 se introduce también el uso de IP bosteados como lopinavir / ritonavir (LPV/r) (6).

A partir del año 2002 se introduce la genotificación de las cepas de VIH, herramienta que ha permitido evaluar mejor los cambios de esquema de los ARV. Entre las causas de cambio de esquema terapéutico podemos destacar en los niños, el deterioro clínico en el 46%, falla inmunológica en el 39% y la falla virológica en el 15% (6).

## 1.2. Alcance de la Guía

**Definición:** La infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) tipo 1 o tipo 2, se caracteriza por el deterioro progresivo del sistema inmune y clínicamente por una infección asintomática o poco sintomática durante un período variable de hasta alrededor de 8 años (actualmente se considera de 10 años), debido al equilibrio entre la replicación viral y la respuesta inmunológica del paciente. Posteriormente se rompe este equilibrio aumentando la carga viral y deteriorándose la función inmune, lo que permite la aparición de diversas infecciones, clásicas y oportunistas, y tumores con lo que se llega a la etapa de SIDA (10).

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

La guía, basada en evidencia científica actualizada, contiene recomendaciones para la atención de adultos (incluyendo la prevención de la transmisión vertical) y de niños y adolescentes en forma separada. Incluye:

- 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 embarazadas con infección confirmada por el ISP o bien detectada durante el embarazo o el parto mediante test rápidos sin confirmación por ISP.
- Atención de los niños y adolescentes con VIH/SIDA I considerados desde el nacimiento y hasta 17 años 11 meses 29 días, independiente de la vía de adquisición de la infección, excepto adolescentes embarazadas.

### b. Usuarios

Las recomendaciones contenidas en esta guía están dirigidas a los profesionales de la salud responsables de la atención de las personas adultas con infección por VIH: médicos, enfermeras, matronas, químico farmacéuticos, 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.

Asimismo, se incluyen a los equipos de salud encargados del Programa VIH/SIDA Infantil: médico encargado, médico tratante, enfermera, químico-farmacéutico, asistente social, psicóloga y sub-especialistas.

### c. 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.

## **2.- OBJETIVOS**

**2.1** 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 que viven con VIH, mediante el acceso universal y oportuno a tratamiento con asociaciones de antiretrovirales de eficacia, durabilidad y seguridad probadas.

**2.2** Disminuir la tasa de transmisión vertical del VIH , mediante la oferta universal del test VIH en la 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.

**2.3.** Colaborar en el manejo integral de menores de 18 años viviendo con VIH/SIDA en Chile, mediante la reducción de la mortalidad y morbilidad asociada al VIH, y la mejora de la calidad de vida de niños y adolescentes, restaurando y preservando la función inmune en forma duradera, suprimiendo la replicación viral en forma máxima (en lo posible llegar a CV indetectables) y duradera, minimizando la toxicidad relacionada a drogas y manteniendo el crecimiento físico y desarrollo neurocognitivo normal

### **3.- RECOMENDACIONES PARA PERSONAS ADULTAS Y PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL**

#### **3.1. Problemas abordados**

##### **3.1.1. Tratamiento antiretroviral en adultos**

- a) Exámenes basales, monitoreo de pacientes sin TAR y en terapia
- b) Manejo de la infección primaria
- c) ¿Cuándo se debe iniciar TAR?
- d) ¿Con qué iniciar TAR?
- e) ¿Qué antiretrovirales o combinaciones no es aconsejable usar según la evidencia?
- f) TAR en situaciones especiales:
  - 1. Mujeres en edad fértil
  - 2. Pacientes en tratamiento antituberculoso
  - 3. Pacientes con coinfección con virus hepatitis
  - 4. Nefropatía asociada a VIH
  - 5. Otras condiciones asociadas a VIH
- g) Interrupciones de TAR
- h) Uso de test de resistencia
- i) Cambio de TAR por fracaso
- j) Cambio de TAR por toxicidad

##### **3.1.2. Prevención de la transmisión vertical del VIH**

- a) ¿Qué exámenes efectuar en embarazadas y cuándo derivar?
- b) ¿Cuándo iniciar TAR en embarazadas?
- c) ¿Con qué iniciar TAR?
- d) Monitoreo de la embarazada en TAR
- e) ¿Qué antiretrovirales o combinaciones no usar durante el embarazo?
- f) Vía del parto
- g) Antiretrovirales durante el parto o cesárea
- h) Lactancia materna
- i) Antiretrovirales al recién nacido
- j) ¿Qué hacer en diferentes escenarios?
- k) ¿Qué hacer con la embarazada VIH+ con amenaza de parto prematuro o con rotura prematura de membranas?

#### **3.2. Síntesis de la evidencia, recomendaciones y nivel de evidencia**

##### **3.2.1. Tratamiento antiretroviral en adultos**

###### **a. 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 posterior confirmación de esta por medio de Inmunofluorescencia, Inmunoblot (LIA) y,

eventualmente reacción de polimerasa en cadena (PCR). Las evaluaciones clínica y de laboratorio están orientadas a determinar el grado de inmunodepresión y nivel de CV, la presencia de co-infecciones 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.

- **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 hepáticas
  - Estudio de Lípidos (Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos)
  - Recuento de linfocitos CD4
  - Carga viral VIH
  - VDRL o RPR
  - HBsAg y de acuerdo a disponibilidad, anticore para virus Hepatitis B (VHB) y serología para virus Hepatitis C (VHC)
  - IgG *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 6 meses con recuento de linfocitos CD4 si su recuento basal es mayor de 500 células/ mm<sup>3</sup>. Si el recuento de linfocitos CD4 es menor de 500 células/ mm<sup>3</sup> se deben monitorizar cada 3 o 4 meses (Nivel de evidencia: AIII).**
- **En pacientes con recuento de linfocitos CD4 mayor a 350 células/ mm<sup>3</sup>, 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 hepáticas, glicemia, estudio de lípidos. Aquellos con insuficiencia renal basal o que reciban Tenofovir deben ser monitorizados con creatininemia y orina completa.
  - Tercer mes: Hemograma y VHS, pruebas hepáticas, glicemia, estudio de lípidos, recuento de linfocitos CD4 y CV.



- En pacientes con TAR exitosa, se debe efectuar cada 4-6 meses: Hemograma y VHS, recuento de linfocitos CD4 y CV y al menos 1 vez al año: pruebas hepáticas, estudio de lípidos, glicemia, creatininemia, orina completa, VDRL o RPR y PAP en las mujeres.
- En pacientes que vayan a iniciar tratamiento con Abacavir se debe determinar HLA-B\*5701.

#### **b. Manejo de la infección primaria**

Un 40-90 % de los pacientes que adquieren VIH tienen, en un plazo de 2 a 6 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 de los exámenes serológicos tradicionales (17). 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 6 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 VIH produce una depleción precoz e irreversible del tejido linfóide 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 beneficiosas (18).

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 severo y prolongado o en aquellos con manifestaciones neurológicas significativas como parte de este cuadro se puede considerar el tratamiento antiretroviral tradicional.

En pacientes con recuentos CD4 persistentemente menores de 350 células/ mm<sup>3</sup> luego de tres meses de evolución también se puede plantear 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).**

### c. 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 morbilidad y mortalidad por VIH/ SIDA y mejoran la calidad de vida de los pacientes (19, 20, 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 células/ mm<sup>3</sup> 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 terapias (10, 21). Además se cuenta con nuevos ARV que permiten suprimir eficazmente la replicación de virus resistentes a las drogas tradicionales y ha surgido evidencia del impacto de la TAR en comorbilidades 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 células/ mm<sup>3</sup> sin TAR y diferentes estudios de cohorte que muestran el impacto de las terapias en reducir la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes constituyen evidencia suficiente para recomendar el inicio de TAR en pacientes con CD4 inferiores a 200 células/ mm<sup>3</sup> y/ o con síntomas de inmunodeficiencia (6, 22, 23). En el subgrupo de pacientes con recuentos inferiores a 100 células/ mm<sup>3</sup> 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 células/ mm<sup>3</sup> 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 células/ mm<sup>3</sup> (26,27). En la Cohorte Chilena de SIDA, con 3.649 pacientes con seguimiento a 3 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 células/ mm<sup>3</sup>, 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 células/ mm<sup>3</sup> y aquellos que lo hacían con recuentos mayores a 200 células/ mm<sup>3</sup>. El estudio SMART 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 células/ mm<sup>3</sup> presentaba mayor mortalidad que el que iniciaba con CD4 mayores de 350 células/ mm<sup>3</sup> (7, 28). En la actualidad diferentes guías clínicas recomiendan el inicio de TAR con recuentos CD4 inferiores a 350 células/ mm<sup>3</sup>, reconociendo que el beneficio de la TAR en pacientes que inician con CD4 entre 200 y 350 células/ mm<sup>3</sup> es menos marcado y la evidencia menos sólida, que en aquellos que lo hacen con menos de 200 células/ mm<sup>3</sup>. Cabe destacar que más importante para el éxito de la TAR es, sin embargo, el diagnóstico oportuno de la infección VIH para evitar casos de infección avanzada, sintomática etapa C y/ o con CD4 menores a 100 células/ mm<sup>3</sup> 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 células/mm<sup>3</sup> 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 células/mm<sup>3</sup> (31).

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 células/mm<sup>3</sup> 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 células/mm<sup>3</sup>, 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 células/mm<sup>3</sup>. El estudio SMART confirmó en forma prospectiva que menos del 10% de las muertes en pacientes con infección 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, 40, 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 células/mm<sup>3</sup> respecto de los pacientes que la inician con CD4 menores de 200 células/mm<sup>3</sup> (42).

La TAR ha demostrado, además, una 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 costo efectividad de la terapia antiretroviral (45).

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 2 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 4 semanas desde la infección. Esta evidencia requiere confirmación por cuanto se trata de un número relativamente pequeño de pacientes y sólo involucra algunas patologías oportunistas (46).

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 antiretrovirales 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 la 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 células/ mm<sup>3</sup> (Nivel de evidencia: AI). Con recuentos de CD4 entre 200 y 350 células/ mm<sup>3</sup> se debe contar con 2 mediciones consecutivas bajo 350 células/ mm<sup>3</sup> (estas mediciones se deben realizar con 1 mes de diferencia) mientras que con recuentos inferiores a 200 células/ mm<sup>3</sup> basta con 1 determinación (Nivel de evidencia: BIII).
- Los pacientes con CD4 menor de 200 células/ mm<sup>3</sup> deben además iniciar profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* con Cotrimoxazol o Dapsona y mantenerla hasta que el recuento CD4 supere las 200 células/ mm<sup>3</sup> y la Carga Viral sea indetectable (Nivel de evidencia: AI)
- En los pacientes con CD4 menor de 100 células/ mm<sup>3</sup>, que son aquellos que presentan el mayor riesgo de progresión y muerte, la TAR con esquema de primera línea debe iniciarse precozmente (dentro de 7 días desde la indicación médica) (Nivel de evidencia: AII). Si los recuentos CD4 son inferiores a 50 células/ mm<sup>3</sup>, se debe iniciar, además de la profilaxis de *Pneumocystis jiroveci*, profilaxis de infección por micobacterias atípicas con Azitromicina (Nivel de evidencia: AII)

#### **d. Con qué iniciar TAR**

En Chile al año 2009 se encuentran disponibles 19 drogas antiretrovirales 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 6 Inhibidores de la enzima transcriptasa reversa (TR) de tipo nucleósidos y nucleótidos (INTR), 3 Inhibidores de la enzima transcriptasa reversa no nucleósidos (INNTR), 7 Inhibidores de la enzima proteasa (IP), 2 Inhibidores de entrada y 1 Inhibidor de la enzima integrasa (II) (Anexo 3). Las combinaciones de drogas antiretrovirales que han demostrado mayor eficacia son aquellas que combinan 2 INTR con 1 INNTR o con 1 IP.

Dentro de los INTR, las drogas más utilizadas como tratamiento inicial son Zidovudina (AZT), Abacavir, Didanosina (ddl), Tenofovir (TDF), Emtricitabina (FTC) y Lamivudina (3TC). Además existen algunas asociaciones de nucleósidos coformulados. Lamivudina y Emtricitabina, además de TDF, comparten actividad antiviral sobre VIH y 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 ddl y Abacavir. La combinación de AZT con 3TC es eficaz y segura (47). AZT 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 Zidovudina (48), pero obliga a una monitorización estrecha de los niveles de hemoglobina/ hematocrito luego del inicio de la TAR. La combinación de Abacavir con 3TC ha demostrado igual eficacia que la de AZT con 3TC, observándose un mayor aumento de linfocitos CD4 en el grupo Abacavir - 3TC (49), sin embargo Abacavir 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 esta droga (50). Estudios recientes mostrarían un mayor riesgo de presentar infarto agudo del miocardio durante los primeros 6 meses de terapia en pacientes que utilizan Abacavir, pero se requiere de mayores estudios para confirmar este hallazgo (37). El estudio Gilead 934 demostró que la combinación de TDF con FTC tiene una mayor eficacia virológica que AZT con 3TC (51). 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 Abacavir y 3TC tiene igual eficacia que TDF y FTC, aunque un estudio reciente mostró menor eficacia de la combinación Abacavir/ 3TC en pacientes con CV basales mayores de 100.000 copias/ ml (ACTG5202). La seguridad cardiovascular de Abacavir se analiza en el punto j) de 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).

La tercera droga 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. 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 tratamiento (52), sin embargo puede ser una alternativa en mujeres en edad fértil o embarazadas con recuentos de CD4 menores a 250 células/ mm<sup>3</sup> o en casos de toxicidad o contraindicación de EFV. Varios estudios han mostrado que Efavirenz tiene eficacia equivalente o superior a los IP. Efavirenz ha demostrado ser superior a Indinavir, Lopinavir/ ritonavir y Nelfinavir e igualmente eficaz que Atazanavir (53, 54). Efavirenz puede producir efectos adversos a nivel del sistema nervioso central, rash cutáneo y en el estudio ACTG 5142 en asociación con INTR se asoció con mayor lipomatofia comparado con Lopinavir/ ritonavir. 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 antiretrovirales, el que puede ser relevante en mujeres que hayan recibido previamente Nevirapina para prevención de transmisión vertical. Efavirenz ha sido utilizado con éxito en Chile como primera línea de tratamiento antiretroviral, demostrando ser una droga segura y durable en el tiempo (29).

Los inhibidores de proteasa disponibles en Chile son Ritonavir (RTV o r), Indinavir (IDV), Lopinavir/ ritonavir (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 esta droga 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 drogas 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 inhibidor de proteasa.

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 mas hiperbilirrubinemia indirecta y los del grupo LPV/r tuvieron niveles más elevados de colesterol y triglicéridos (54). 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 adversos (55). En el estudio ALERT, 106 pacientes fueron randomizados a recibir ATV/r o FPV/r (1400/ 100 mg al día). A las 24 semanas no hubo diferencias en eficacia virológica o inmunológica (56). En el estudio GEMINI, 337 pacientes fueron randomizados a recibir SQV/r (1000/ 100 mgs dos veces al día) o LPV/r. A las 24 semanas no hubo

diferencias en eficacia virológica o inmunológica (57). En el estudio ARTEMIS con 689 pacientes vírgenes a tratamiento randomizados Darunavir demostró no inferioridad respecto de Lopinavir comparando favorablemente en seguridad, en pacientes con CV basal > 100.000 copias/ 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 ARV (60).

También se ha comparado ATV no reforzado con ATV/r, observándose que sin Ritonavir 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 Ritonavir (61).

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

- La combinación de Zidovudina y Lamivudina, Abacavir y Lamivudina, previa determinación de HLA-B\*5701, o bien de Tenofovir 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 tercera droga del esquema antiretroviral. También se puede utilizar como tercera droga (en orden alfabético): Atazanavir/ ritonavir, Fosamprenavir/ ritonavir o Lopinavir/ ritonavir (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 Nevirapina (Nivel de evidencia: EIII). Es contraindicación relativa para el uso de Efavirenz el trabajo en sistema de turnos.
- En pacientes con elevado riesgo cardiovascular se recomienda evitar el uso de Abacavir y de IP reforzados, pudiendo utilizarse EFV, Nevirapina o Atazanavir (Nivel de evidencia: DII).

**e. Qué antiretrovirales o combinaciones no usar**

Existe abundante evidencia que demuestra la elevada eficacia de las combinaciones de 3 ARV, usualmente 2 INTR con 1 INNTR ó 1 IP, en suprimir sostenidamente la replicación viral a niveles indetectables, permitiendo la recuperación inmunológica y clínica de los pacientes, reduciendo la letalidad del VIH (21, 22, 23). Antes del uso generalizado de las terapias con 3 drogas se utilizaron tratamientos con 1 ó 2 ARV con resultados modestos y transitorios en el control de la replicación, la recuperación inmune y la morbilidad (62). Recientemente ciertos esquemas con 1 ó 2 ARV, 1 IP sólo o combinado con 1 INTR o con 1 INNTR, han demostrado eficacia virológica, similar o levemente inferior a la de los esquemas convencionales de 3 ARV, en pacientes sin tratamientos previos, sin embargo se ha observado mayor incidencia de efectos colaterales y mutaciones de resistencia (53) o persistencia de niveles bajos de replicación viral (63, 64). Nº 63 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 3 INTR (65), 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 Ritonavir en dosis baja, 100 a 200 mgs/ día, inhibe la glicoproteína p y el citocromo CYP3A4 con lo que aumenta los niveles plasmáticos de Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir o Saquinavir, 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 1 IP se acompañe de dosis bajas de Ritonavir (66) . En la actualidad sólo Atazanavir en dosis de 400 mgs/ día y Fosamprenavir 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 Ritonavir 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 2 IP ó 2 INNTR en esquemas de primera línea no ha demostrado similar eficacia a los esquemas convencionales y se acompaña con mayor frecuencia de efectos colaterales (52)

Finalmente la utilización conjunta de 2 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 2 análogos de adenosina como Tenofovir y ddl 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 inmunológica (69). Otra combinación de INTR que, en la actualidad no se recomienda es la de d4T – ddl que, a pesar de ser eficaz, se asocia a elevada toxicidad, especialmente mitocondrial con neuropatía periférica, pancreatitis y acidosis láctica (70).

**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 3 INTR (Nivel de evidencia: DI)
- El uso de IP no acompañados de Ritonavir en dosis bajas, con excepción de Atazanavir o Fosamprenavir en situaciones especiales (Nivel de evidencia: EI)
- En ningún caso el uso de Ritonavir como ARV en dosis completa (Nivel de evidencia: EIII)
- En ningún caso el uso de 2 IP o 2 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 – ddl
- d4T – ddl



## f. 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.

### *1. Mujeres en edad fértil*

A fines de 2007, las mujeres representan el 50% de todos los adultos que viven con VIH en el mundo y el 59% en África Subsahariana. En Latinoamérica, cerca del 30 por ciento de los adultos que viven con 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, el sexo heterosexual representa la principal vía de transmisión del VIH (1). En nuestro país las mujeres representan el 16,1% del total de casos (2).

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 preconcepcional 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 deben hacer 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 las distintas drogas antiretrovirales 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: Efavirenz y d4T. (Nivel de evidencia: EII)**
- **Los fármacos con poca evidencia de seguridad en embarazo son: Tenofovir, Enfuvirtida, Atazanavir, Fosamprenavir, Darunavir, Raltegravir, Etravirina, 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)**
- **Los fármacos sin riesgo demostrado en embarazo son: Zidovudina, Lamivudina, Abacavir, Nevirapina (con CD4 menor a 250 células por mm<sup>3</sup>), Lopinavir/ritonavir, Saquinavir/ritonavir. En mujeres en edad fértil las combinaciones recomendadas son: AZT – 3TC o Abacavir – 3TC con Lopinavir/ritonavir, Nevirapina o Saquinavir/ ritonavir. (Nivel de evidencia: AII)**

## **2. Pacientes en tratamiento antituberculoso**

Entre las comorbilidades de mayor trascendencia en pacientes con VIH está la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. La infección tuberculosa latente tiene alrededor de un 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% anual (72). 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 VIH, esta progresión es mucho más frecuente. Estudios de la Cohorte Chilena de SIDA han establecido que la tasa de tuberculosis en pacientes VIH atendidos en el sistema público es 100-200 veces mayor que en la población general (73). Se observó que el 10 a 12% de la población VIH tenía enfermedad tuberculosa, ya sea 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 Isoniacida 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 9 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 la Rifampicina, droga 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 muchas drogas y, en el caso particular de los ARV, esto afecta a los IP, reforzados o no con ritonavir, los INNTR e incluso a miembros de las nuevas familias de ARV, como por ejemplo Raltegravir y Maraviroc (74). 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 Rifabutina que produce menos inducción enzimática pero no está disponible en Chile. Con INNTR la interacción es menor y es posible usar Rifampicina y Efavirenz o Nevirapina con o sin modificar la dosis de los últimos.

Finalmente, en tuberculosis 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 coexistencia de tuberculosis, incluso con tratamiento antituberculoso. A mayor inmunodepresión inicial y mayor recuperación inmune inducida por TAR, mayor frecuencia y severidad del fenómeno (75). 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 coinfección activa debe primar el inicio a la brevedad del tratamiento de la

tuberculosis. El momento de la iniciación de la TAR no está completamente definido y es tema de controversia.

- **El tratamiento de la tuberculosis debe ajustarse a los mismos principios generales que en el resto de la población (Nivel de evidencia: AI).**
- **En casos de diagnóstico de tuberculosis en pacientes en TAR, se recomienda mantener la TAR e iniciar tratamiento antituberculoso de inmediato. Dado que la 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 Efavirenz o Nevirapina en dosis habitual. De no ser posible el cambio del IP, Rifampicina debe ser sustituida por Rifabutina (Nivel de evidencia: AII).**
- **En pacientes sin TAR al momento del diagnóstico de tuberculosis, 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 ( $CD4 > 200$  células/ $mm^3$ ) pueden iniciar TAR luego de 8 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 2 semanas de tratamiento antituberculoso, con estricto control clínico para detectar precozmente SRI (Nivel de evidencia: BI).**

### ***3. Pacientes con coinfección con virus hepatitis***

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

La coinfección VIH aumenta el riesgo de desarrollar infección crónica por ambos virus hepatitis disminuyendo la probabilidad de clearance espontáneo y se asocia a mayor replicación de los virus 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 hepatitis en la historia natural de la infección por VIH es menos claro, sin embargo hay más incidencia de hepatotoxicidad por antiretrovirales y de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en coinfectados 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 VHB, mejoran 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 Lamivudina, Emtricitabina y Tenofovir tienen acción tanto contra VHB como VIH. En pacientes coinfectados que requieran inicio de TAR, el esquema de

antirretrovirales debe incluir Tenofovir junto con Lamivudina o Emtricitabina más una tercera droga antirretroviral, de manera de tener triple acción antirretroviral 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 coinfectados tienen un riesgo mayor de fibrosis y cáncer. La inclusión de una sola droga con acción contra VHB tiene eficacia similar pero se asocia a una tasa mayor de aparición de resistencia de VHB, independiente de la eficacia antirretroviral (80).

En casos de coinfección sin criterios de inicio de TAR en que haya sólo indicación de terapia antihepatitis B se ha evaluado el uso de drogas de acción exclusiva contra VHB sin acción antirretroviral, como Interferón alfa 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 cruzada (81). Los criterios tradicionales de inicio de tratamiento para VHB en monoinfectados, basados en niveles de transaminasas, antígeno e y ADN – VHB, son más amplios en coinfectados y en general se recomienda tratar en base a los niveles de ADN – VHB, independiente de HBe y transaminasas. Se debe considerar el inicio de terapia antirretroviral completa, que incluya al menos 2 drogas activas contra VHB, aunque el paciente no reúna criterios clínico – inmunológicos de 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 coinfectados, 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 las drogas nuevas necesarias para tener 3 drogas ARV efectivas sin suspender los antivirales activos contra VHB si no están fracasando, lo que puede significar el uso simultáneo de 4 o 5 drogas.

El tratamiento actual de la hepatitis C es la asociación de Interferon pegilado y Ribavirina, análogo de guanosina de baja potencia antiviral. Es prolongado, tiene eficacia subóptima, efectos colaterales importantes, alto costo y requiere administración subcutánea del Interferon, sin embargo los pacientes que logran respuesta virológica sostenida (RVS) logran erradicar el VHC. Desafortunadamente en pacientes coinfectados con VIH los resultados son inferiores (82, 83, 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 coinfectados. El ddl se asocia a mayor incidencia de pancreatitis, acidosis láctica y descompensación hepática en pacientes que reciben Ribavirina y los análogos de purinas, en particular Abacavir, 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 4 meses después de la suspensión y en los hombres se ha observado eliminación del fármaco en el semen hasta 7 meses después de suspendido. No hay estudios que demuestren la seguridad de su uso durante la lactancia (87).

- **En pacientes con coinfección VIH/ VHB que cumplen criterios de inicio de TAR, el esquema de tratamiento debe incluir 2 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 hepáticas (Nivel de evidencia: AIII)**
- **Los pacientes coinfectados 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 3 drogas activas contra VIH, incluyendo aquellas que se requieren para el tratamiento de VHB (Nivel de evidencia: BIII). No se recomienda el tratamiento de VHB con Peginterferon, 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 de 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 2 drogas activas contra VHB si no ha habido seroconversión (Nivel de evidencia: AI)**
- **El manejo de la coinfección VIH –VHB en embarazadas debe ser en base a los mismos criterios y usando los mismos antivirales recomendados para la coinfección en general (Nivel de evidencia: AIII)**
- **En pacientes coinfectados con VHC que reciben Ribavirina, debe evitarse el uso de ddl, d4T y AZT. Abacavir puede usarse con cautela (Nivel de evidencia: DII). Se recomienda la combinación TDF/ FTC o TDF/ 3TC en el tratamiento antiretroviral de estos pacientes (Nivel de evidencia: BII).**
- **Debe evitarse el embarazo en mujeres en tratamiento con Ribavirina y hasta 4 meses después de suspendido. También debe evitarse el embarazo si el hombre está en tratamiento con Ribavirina o la ha recibido en los últimos 7 meses (nivel de evidencia AII)**

#### **4. 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, coexistencia con otras patologías infecciosas como endocarditis, sífilis, hepatitis B, comorbilidades crónicas como hipertensión arterial y diabetes mellitus, nefrotoxicidad medicamentosa por aminoglucósidos, Tenofovir o Indinavir, 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 VIH con ascendencia africana (88). 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: A1).**

#### **5. 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 VIH y puede revertir con TAR exitosa (89).

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

#### **g. Interrupciones de TAR**

Dada la frecuente toxicidad de las drogas 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: A1). 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 drogas de diferente vida media que pudiera determinar la existencia de “monoterapia encubierta” con la droga de mayor vida media (INNTR) y riesgo de desarrollo de resistencia (Nivel de evidencia: AII).**

#### **h. 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 las drogas 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 drogas puede dejar al paciente sin opciones de terapia efectiva, llevando a progresión de la enfermedad y muerte (90).

Las mutaciones de resistencia aparecen frente a la presión selectiva de drogas y permanecen en la población viral. Los tests genotípicos de resistencia habituales detectan mutaciones si están presentes en más del 20% de la población viral. Cuando la presión de las drogas es discontinuada, predomina la cepa salvaje con mayor capacidad replicativa, con lo que las mutaciones pueden representar menos del 20% y no ser detectadas por los estudios de genotipificación. Al reinstalar la terapia con las drogas previamente usadas o con drogas 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 PCR, 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-USA las mutaciones de resistencia relevantes son las siguientes (91):

- 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, drogas a las 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 3 ó más de ellas para generar multirresistencia y, en el caso de TDF, incluir mutaciones en las posiciones 41 o 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 Abacavir, y la mutación M184V que induce resistencia a 3TC, FTC, y tiene un efecto modesto en Abacavir. Estas tres mutaciones le otorgan hipersusceptibilidad a AZT.

El complejo de inserción en el codón 69 (69 ins) y el de la Q151M confieren multirresistencia 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 multirresistencia: Y181C, Y188L, K103N, entre otras. Etravirina mantiene actividad en presencia de 1 a 2 mutaciones de resistencia a la familia, comprometiéndose su eficacia con la acumulación de 3 ó más mutaciones. En particular la mutación K103N no confiere resistencia a esta droga.
- Los IP presentan una alta barrera genética por lo que generalmente es necesaria la presencia de más de tres mutaciones para ocasionar multirresistencia. 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 Atazanavir, la I50V a Fosamprenavir, la D30N a Nelfinavir, la I47A a Lopinavir y la G48V que confiere resistencia a Saquinavir. Lopinavir y Darunavir son los IP con mayor barrera genética de resistencia.

Los estudios fenotípicos, miden la capacidad del virus de proliferar, frente a diferentes concentraciones de las drogas ARV. Las secuencias de los genes de la proteasa y de la TR, derivado del RNA viral plasmático del paciente, son insertadas en cepas VIH de laboratorio, ya sea por clonación o por recombinación in vitro. La replicación del virus recombinante, a diferentes concentraciones de drogas, es monitorizada y comparada con la replicación de la cepa VIH de referencia. Se calcula la concentración de droga 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 promedio (93). 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 primaria (94). El segundo de ellos mostró resistencia en 3 pacientes de un universo de 25, los que provenían de un nivel socioeconómico alto y tenían el antecedente de un probable contagio en el extranjero (95). 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 drogas 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 4 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 las drogas y el test de resistencia sólo detecta cuasiespecies representativas de más del 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 HIV-RNA no permite el análisis genético. Es relevante por tanto disponer de una carga viral reciente (no más de 2 meses) al solicitar la genotipificación. (Nivel de evidencia: EII)**

**i. 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 5 años (27). En la Cohorte Chilena de SIDA más del 75% de los pacientes tiene CV < 400 copias/ ml a 3 años, aún en casos con CV basal elevada que pueden tardar más en hacerse indetectables, y el fracaso virológico representa menos del 15% de las causas de término de una TAR (29). 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 drogas 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 el 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 TAR (96). 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 2 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 6 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 mortalidad (90). Asimismo la adición de una sola droga activa 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 3 drogas activas 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 4 drogas no han demostrado mayor eficacia que aquellos con 3 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 2 INTR y un INNTR con mutaciones que dan resistencia cruzada para INNTR y resistencia selectiva para ciertos INTR. En estos casos se deben seleccionar 2 INTR a los cuales el virus es sensible en base al estudio de genotipificación, asociados a un IP reforzado con Ritonavir. 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 2 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 suspensión (98). De esta manera se construían esquemas de 4 ó más ARV para lograr un Score cercano a 3, asignando Score 1 a las drogas completamente activas y Score 0,5 a las parcialmente activas. También se han utilizado esquema con 2 IP reforzados exclusivos o asociados a una sola droga activa en la transcriptasa reversa que, en general, han mostrado mayor toxicidad, potencia menor y respuesta virológica más lenta (99).

Recientemente se ha introducido en Chile Darunavir, 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 otras drogas activas (60, 100). Recientemente está disponible Etravirina, 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 Darunavir y un tratamiento de base optimizado (101, 102, 103). En el estudio TRIO en desarrollo, en asociación con Darunavir y Raltegravir, logró eficacia del 90% a semana 24 en 103 pacientes muy experimentados (104). Además se cuenta con nuevas familias de ARV que actúan sobre blancos virales diferentes de la transcriptasa 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 correceptores CCR5, Maraviroc, con eficacia del orden del 50% en pacientes con fracasos previos con virus con tropismo R5 (107). 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, antagonista de fusión de uso subcutáneo, que fue el primer ARV que mostró eficacia significativa en pacientes experimentados (108).

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 3 drogas activas 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 3

drogas activas 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 2 CV consecutivas > 1.000 copias/ ml . (Nivel de evidencia: BIII)**

- **Frente al fracaso virológico se debe construir un nuevo esquema de TAR que contenga 3 drogas completamente activas 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 3 ARV deben ser de familias diferentes, excepto si hay 2 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 sola nueva droga activa 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)**

#### **j. Cambio de TAR por toxicidad**

Efectos adversos han sido reportados para todos los antiretrovirales 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 el 15,9% de los pacientes requiere cambio de su primer esquema de TAR por toxicidad, siendo ésta la causa del 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 gastrointestinal (29). Factores como género, medicamentos concomitantes, abuso de alcohol o coinfección con virus hepatitis predisponen a ciertas toxicidades; las mujeres son más susceptibles a la toxicidad hematológica, hepática, cutánea y mitocondrial; los pacientes con abuso de alcohol o coinfección con virus hepatitis son más susceptibles a toxicidad hepática. También deben considerarse las interacciones entre ARV y con otras drogas como factores favorecedores de toxicidad.

**Reacciones de hipersensibilidad:** Prácticamente todos los antiretrovirales pueden asociarse a reacciones de hipersensibilidad, sin embargo los INNTR y el INTR Abacavir son lo que con mayor frecuencia producen este efecto adverso. Dentro de los INNTR Nevirapina y con menor frecuencia Efavirenz, pueden producir reacciones de hipersensibilidad cutáneas. Rara vez producen un

síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Cuando aparece rash cutáneo por Efavirenz o Nevirapina, si éste es leve, se puede intentar manejo con antihistamínicos H1, pero si persiste o progresa, se debe suspender la droga. La mayoría de los pacientes que desarrollan rash cutáneo con Nevirapina no lo hacen con Efavirenz, por lo que puede intentarse este cambio, pero no se recomienda probar NVP cuando ocurrió rash cutáneo con EFV.

La reacción de hipersensibilidad a Abacavir se ha sospechado en el 4% de la población chilena infectada con VIH y expuesta a la droga. Es un cuadro sistémico y grave que aparece como promedio a los 9 días del inicio de la droga 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 Abacavir. 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, FPV, DRV, AZT, ddI, IDV, LPV/r y ATV.

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

**Efectos sobre SNC:** El uso del INNTR Efavirenz 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 2 a 4 semanas. Los pacientes con mayor riesgo de presentarlos son aquellos con patología psiquiátrica de base o de raza negra. Se recomienda tomar la droga al momento acostarse y con estómago vacío lo que disminuye las concentraciones de la droga 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 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 de la droga 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 Nevirapina, Estavudina y varios IP incluyendo Tipranavir (no disponible en Chile), DRV y Ritonavir. 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 Nevirapina que se presenta con mucho mayor frecuencia en mujeres con recuentos de CD4 antes del inicio de NVP mayores a

250 células/mm<sup>3</sup> (11% versus 0.9% con recuentos < 250 células/mm<sup>3</sup>) o en hombres con recuentos de CD4 > 400 células/mm<sup>3</sup> (6.3% versus 2.3 % con recuentos < 400 células/mm<sup>3</sup>). El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de náuseas, vómitos, mialgias, dolor abdominal, rash cutáneo en el 50 % de los casos y puede progresar a insuficiencia hepática fulminante con encefalopatía.

**Dislipidemia:** Todos los inhibidores de proteasa con la excepción de ATV y los ITR (INTR e INNTR), excepto Tenofovir y Nevirapina, 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 estas drogas se debe controlar la respuesta al tratamiento dentro de las próximas 4-8 semanas con estudio de lípidos, pruebas hepáticas y niveles de CPK por el riesgo de rhabdomiólisis asociado a estas drogas.

**Resistencia insulínica/ diabetes mellitus:** Los inhibidores de proteasa 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 tercera droga 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, Abacavir y Tenofovir no se asocian con esta complicación. El manejo incluye cambio a drogas 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 ("tunga") y en 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 DNA polimerasa gama mitocondrial por acción de INTR, especialmente d4T, ddl 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 bilirrubina y de amilasas y lipasa en pacientes con pancreatitis. Tiene una mortalidad de hasta un 50 %. Las drogas ARV o combinaciones más frecuentemente asociadas con este efecto son d4T+ddl  $>$  d4T  $>$  AZT  $>$  ddl. 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 ddl+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 según lo indicado en el punto a) para la detección oportuna de eventuales reacciones adversas a uno o más de los ARV, especialmente en los primeros 6 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 según los criterios definidos en el punto i), 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 Abacavir en pacientes con HLA B\* 5701 positivo por el riesgo de reacción de hipersensibilidad. En pacientes con sospecha de reacción previa de hipersensibilidad a Abacavir, 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 células/mm<sup>3</sup> y en hombres con CD4  $>$  400 células/mm<sup>3</sup> por el riesgo de toxicidad hepática grave (Nivel de evidencia: EII). Además todos los pacientes que inician NVP deben tener monitorización de pruebas hepáticas frecuentes hasta el 6º mes de tratamiento.**

### 3.2.2. Prevención de la transmisión vertical

#### a) Qué exámenes efectuar en embarazadas y cuándo derivar

##### *1. Diagnóstico VIH:*

El diagnóstico de VIH en la embarazada y la aplicación del protocolo completo de prevención de transmisión vertical permite reducir la tasa de transmisión desde 13 a 48% hasta menos de 1%. Además tiene beneficios para la madre conocer su condición de VIH para una adecuada evaluación de su estado inmunológico y eventual requerimiento de TAR cuya eficacia es mayor cuando se inicia oportunamente que en estados avanzados de la enfermedad.

Las intervenciones probadas para prevenir la transmisión vertical tiene máxima eficacia cuando se aplican durante el embarazo parto y al recién nacido, sin embargo la aplicación de protocolos incompletos, en caso de diagnóstico tardío también tiene impacto en reducir la transmisión.

El valor predictivo positivo del test de ELISA es más bajo en el embarazo, al ser aplicado a una población de baja prevalencia, alcanzando aproximadamente al 50%, por lo que se requieren los estudios de confirmación para asegurar la condición de VIH de la madre. Sin embargo, en situaciones de embarazo avanzado o parto en que los resultados confirmatorios no se obtendrán en forma oportuna, el beneficio de la aplicación de los protocolos supera ampliamente los riesgos de su uso en caso de falsos positivos. Estas consideraciones aplican también para los test rápidos.

Debido a las implicancias individuales y sociales que tiene el diagnóstico de infección por VIH, especialmente durante el embarazo, es recomendable que el test de ELISA VIH cumpla con 3 pre-requisitos éticos:

- consentimiento informado para la realización del examen,
- garantía de confidencialidad, si el resultado es positivo y
- disponibilidad de consejería adecuada pre y post test.

En la consejería se debe explicitar a la paciente las intervenciones disponibles para disminuir la TV y se debe entregar información clara y concisa permitiendo a la paciente aclarar dudas y temores así como valorar la necesidad de interconsultar a otros profesionales o especialistas como por ejemplo psiquiatra, psicólogo, asistente social u otro.

- **Se debe ofrecer la realización de un test de VIH a toda embarazada a más tardar en su segundo control dentro del primer trimestre de embarazo (Nivel de evidencia; AIII)**
- **Las embarazadas con test de VIH positivo confirmado por el ISP deben ser derivadas a un Centro de Atención VIH. Aquellas que se realizan el test por primera vez desde la semana 24 en adelante y resultan positivas deben ser derivadas de inmediato al Centro de Atención VIH sin esperar la confirmación del ISP para la aplicación del protocolo de TV ( Nivel de evidencia: AII)**



- **En las mujeres que llegan al parto sin que se disponga del resultado de un Test de VIH, aunque éste haya sido tomado, debe ofrecerse la realización, con consejería y consentimiento, de un Test de VIH urgente o de un test rápido de diagnóstico de VIH para tomar conductas inmediatas (Nivel de evidencia: AIII)**
- **En todos los casos con algún resultado reactivo de un test VIH en que no alcance a recibirse la confirmación antes del parto, deberá aplicarse el protocolo completo en la sala de partos incluyendo suspensión de la lactancia (Nivel de evidencia: AI)**

## ***2. Etapificación VIH:***

La etapificación clínica e inmunológica de la infección VIH en la embarazada permite determinar sus propios requerimientos de TAR y eventualmente modificar el momento de inicio y el tipo de TAR en beneficio del binomio.

Se ha demostrado el beneficio para la embarazada y para el recién nacido cuando la atención del embarazo, el parto y del recién nacido es otorgada por un equipo multidisciplinario experto en el manejo de la infección VIH y que conste de un médico tratante de VIH, un obstetra, un pediatra así como profesionales de salud mental y de apoyo social en caso que fuera necesario.

- **Se recomienda que, una vez que la paciente es derivada a los Centros de Atención VIH, sea manejada en conjunto por un equipo multidisciplinario (Nivel de evidencia: AI)**
- **Los controles de embarazo deberán ser hechos por un ginecólogo en una unidad de Alto Riesgo Obstétrico, debido a la complejidad del manejo y por considerarse un embarazo de esta condición (Nivel de evidencia: AI)**
- **Se debe realizar anamnesis, examen físico completo y exámenes complementarios para etapificar la infección VIH. Se deben efectuar los siguientes exámenes (Nivel de evidencia: AIII)**
  - CD4 y CV a la madre para definir necesidad de tratamiento por su propia condición.
  - Genotipificación viral en caso de protocolo previo de prevención de TV, primoinfección VIH durante el embarazo, pareja VIH (+) conocido en TAR. La realización de la genotipificación no debe retrasar el inicio de TAR, la cuál debe ajustarse a las recomendaciones nacionales sin esperar el resultado de este examen.
- **Se deben realizar estudios complementarios para determinar edad gestacional e identificar comorbilidades: (Nivel de evidencia: AIII)**
  - Exámenes complementarios generales al ingreso:
    - Hemograma
    - Perfil bioquímico (PBQ) que incluya pruebas hepáticas y creatininemia
    - Perfil lipídico
    - Grupo y Rh, test de Coombs indirecto
    - Orina completa y urocultivo
    - VDRL o RPR
    - Ecografía para determinar EG y FUR operacional

- Exámenes complementarios específicos al ingreso:
  - o Pesquisa de ITS
  - o Toma de PAP
  - o Antígeno de superficie para hepatitis B y anticuerpo anticore de virus hepatitis B
  - o Serología para virus hepatitis C
  - o Serología para *Toxoplasma gondii* IgG e IgM
  - o Serología de enfermedad de Chagas
- Exámenes en los siguientes controles:

Al control obstétrico estándar, se debe agregar:

  - o Énfasis en la pesquisa de síndrome hipertensivo del embarazo, incluyendo medición de proteinuria en muestra de orina aislada con cinta reactiva
  - o Evaluación ecográfica similar que embarazada seronegativa excluyendo procedimientos invasivos:
    - a) Ecografía de primer trimestre para precisar edad gestacional.
    - b) Ecografía morfológica de segundo trimestre.
    - c) Ecografía 32-34 semanas para control de crecimiento fetal.
    - d) Ecografía extra según evolución clínica
  - o En el control de 28 semanas solicitar:
    - a. Prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) con 75 gramos de glucosa y mediciones basal y a los 120 minutos para evaluar efectos metabólicos de los IP. Si resultara normal pero se evidencia feto creciendo sobre percentil 90 o evidencias de polihidroamnios deberá repetirse la PTGO.
    - b. Perfil lipídico y PBQ
    - c. Sedimento de orina
  - o En el control de 34 semanas se debe tomar CD4 y CV cuyo resultado determinará la conducta obstétrica.

## **b) Cuándo iniciar TAR**

Los períodos de mayor susceptibilidad de 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%) (4). 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/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 RN. Ciertas 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.

La mayoría de los casos de TV se producen en el periparto y especialmente durante el parto por lo cual se debe alcanzar una CV indetectable en la última fase del embarazo y parto, lo que se mide en la semana 34 sin embargo frente a CV muy altas incluida la primoinfección el riesgo de TV aumenta así como los tiempos necesarios para lograr una disminución de la CV a niveles inferiores a 1.000 copias/ml.

Por otra parte, debido a la toxicidad de los ARV, se intenta limitar su uso al período de máxima eficacia, considerando riesgos y beneficios de exponer a la madre y al feto a estos fármacos por un plazo de tiempo mayor.

- **Se recomienda el inicio de TAR para la prevención de la transmisión vertical del VIH en embarazadas sin tratamiento previo a partir de la semana 24 de gestación (Nivel de evidencia: AI)**
- **La TAR debe iniciarse en la semana 14 cuando la CV es mayor de 100.000 copias/ ml (Nivel de evidencia: AII)**
- **La TAR debe iniciarse de inmediato si la embarazada tiene criterios clínicos o inmunológicos de inicio de TAR (Nivel de evidencia: AI)**
- **Si la seroconversión se produce durante la gestación deberá iniciarse TAR de inmediato (Nivel de evidencia: AII)**

### c) ¿Con qué iniciar TAR?

#### *1. ¿Qué combinación de análogos de nucleósidos usar?*

La elección de la combinación de INTR a utilizar para la prevención de TV depende de su eficacia en reducir la TV, su toxicidad en la embarazada y el recién nacido así como el riesgo teratogénico. La FDA clasifica los medicamentos de acuerdo al riesgo de teratogenicidad en 5 categorías (Anexo 6), encontrándose los INTR en categorías B o C. La mayor experiencia de uso de INTR en embarazo se tiene con AZT (categoría C) que ha demostrado alta eficacia en reducir la TV del VIH, incluso usado como monoterapia y con efectos protectores de la transmisión que van mas allá de su acción reduciendo la CV materna. La resistencia a AZT es baja por su alta barrera genética por lo que en general no existen limitaciones importantes para su uso en relación a eficacia. En lo que respecta a toxicidad, el uso de AZT durante el embarazo no ha sido asociado a una mayor incidencia de anemia severa o neutropenia como tampoco su asociación con otros INTR, excepto ddl. Sobre 3.000 embarazos expuestos a AZT y 3TC no se ha demostrado una mayor incidencia de malformaciones en los fetos expuestos.

Lamivudina, en combinación con AZT, ha demostrado mayor eficacia en prevenir la TV que AZT en monoterapia. No hay suficiente evidencia comparativa de la eficacia de otras combinaciones de INTR en la prevención de la TV. En particular con Tenofovir existe poca evidencia de su seguridad en embarazo y preocupación por sus potenciales efectos óseos en el feto.

#### *2. ¿Qué tercera droga usar?*

Lopinavir – Ritonavir ha demostrado elevada actividad antiretroviral intrínseca y hay estudios que comprueban su eficacia y seguridad en el embarazo. Existe también amplia evidencia con el uso de Saquinavir reforzado con Ritonavir, que también es de eficacia probada. Existen diferencias en la farmacocinética de los IP en la embarazada especialmente durante el último trimestre, sin embargo la evidencia de eficacia virológica de estos ARV en embarazo no avalan variaciones en la dosificación (109).

Nevirapina ha sido ampliamente usada en la prevención de la TV pero su uso se ha asociado con la aparición de resistencia viral, tanto en la madre como en los niños que nacieron con infección por VIH a pesar de la profilaxis, limitando las opciones terapéuticas futuras del binomio. Por otra parte en mujeres tiene una mayor incidencia de toxicidad, hepática e hipersensibilidad, en particular cuando los recuentos CD4 maternos son mayores de 250 células/ mm<sup>3</sup>. En mujeres con recuentos inferiores a 250 células/ mm<sup>3</sup> y que no han recibido Nevirapina previamente, podría considerarse su uso, en particular si existe contraindicación relativa para el uso de inhibidores de proteasa.

- **Se recomienda el uso de AZT coformulado con Lamivudina en la prevención de la transmisión vertical del VIH (Nivel de evidencia: AI).**
- **Si existe anemia o neutropenia basales o secundarias a toxicidad moderadas a severas (grados 3 y 4 en el Anexo 4), se recomienda cambiar Zidovudina por Abacavir (Nivel de evidencia: AII), previa realización del test de HLA-B\*5701. En mujeres con HLA-B\*5701 positivo no se debe iniciar Abacavir y se recomienda la asociación de Tenofovir con Lamivudina o Emtricitabina (Nivel de evidencia: AIII).**
- **Como tercera droga se recomienda Lopinavir/ ritonavir o Saquinavir/ ritonavir (Nivel de evidencia: AII). El uso de Nevirapina como tercera droga se puede considerar en pacientes con recuentos CD4 menores a 250 células/ mm<sup>3</sup> (Nivel de evidencia: AII).**

#### **d) Monitoreo de la embarazada en TAR**

La eficacia de la TAR se mide con la disminución de la Carga Viral. Una TAR se considera eficaz si hay una disminución de alrededor de 1 logaritmo de la CV a las 2 semanas de iniciada la TAR y 1,5 log a las 4 semanas. Para ser considerada eficaz, la TAR debe lograr una disminución de 2 logaritmos de la CV entre las 28 y 34 semanas de embarazo.

A las 6 semanas de iniciada la terapia deberá controlarse CV y posteriormente en forma mensual hasta que se haga indetectable. En la semana 34 debe realizarse una CV para definir conducta obstétrica, eventualmente TAR adicionales y la TAR del recién nacido.

En pacientes que inician TAR antes de la semana 24 se recomienda hacer una CV cada 2 meses (8 semanas) y la de semana 34

- **Se recomienda efectuar CV a la madre a la semana 34 de gestación para definir conducta obstétrica y TAR adicional al binomio (Nivel de evidencia: AI)**
- **Se debe controlar CV a las 6 semanas de iniciada TAR durante la gestación y posteriormente en forma mensual hasta la semana 34 (Nivel de evidencia: BII)**

**e) ¿Qué antiretrovirales o combinaciones no usar durante el embarazo?**

La infección VIH por sí misma no aumenta el riesgo de malformaciones congénitas (110). El riesgo de teratogenicidad de los diferentes ARV ha sido evaluado en estudios observacionales y en un registro colaborativo de embarazadas expuestas a TAR. El “Antiretroviral Pregnancy Registry International” (APRI), con datos de más de 5.000 pacientes expuestas a TAR entre 1989 y 2007 encuentra una prevalencia de 2,6% de defectos congénitos por 100 recién nacidos vivos entre las pacientes que recibieron TAR en cualquier momento del embarazo (111). En las embarazadas que recibieron TAR en el primer trimestre del embarazo la prevalencia fue de 3,0% y en las que lo hicieron en el segundo y tercer trimestre fue de 2,2%. Estas cifras no difieren del 3,1% de defectos congénitos de la población general para Estados Unidos. De acuerdo a la FDA, los ARV están clasificados mayoritariamente en categorías B o C, es decir que su seguridad no está demostrada en humanos y los estudios en animales no muestran riesgos para el feto o no son concluyentes (Anexo 6). Cabe destacar que Efavirenz, un INNTR de uso frecuente en TAR de primera línea, es el único ARV en categoría D de la FDA en base a evidencia en animales de un significativo mayor riesgo de malformaciones del tubo neural, pese a que una revisión de la base de datos de APRI no mostró un riesgo mayor de malformaciones en RN expuestos a EFV en el primer trimestre respecto de la población general. Sin embargo existen 4 casos retrospectivos de malformaciones del tubo neural en RN expuestos a EFV durante la organogénesis. También la APRI ha registrado una incidencia de malformaciones congénitas de 5,8% en RN de embarazadas que recibieron ddl durante el primer trimestre en comparación con un 1% en embarazadas expuestas más tardíamente durante la gestación, pero no se demostró un patrón definido que hiciera sugerir restringir su uso (112).

La probabilidad de que el uso de TAR, especialmente con IP, se asocie a parto prematuro ha sido ampliamente investigada, sin embargo la evidencia actual no sugiere un riesgo mayor de parto pretérmino por el uso de ARV (113).

Otra consideración a tener en cuenta al usar ARV durante el embarazo es la potencial toxicidad materna. Los INTR tienen afinidad variable por la DNA polimerasa gamma mitocondrial lo que puede determinar una depleción del ADN y disfunción de la mitocondria. Se ha observado que esta forma de toxicidad es más frecuente en mujeres. Clínicamente se puede presentar con neuropatía, miopatía, cardiomiopatía, pancreatitis, esteatosis hepática o acidosis láctica. Se han descrito de acidosis láctica fatal en mujeres que han recibido d4T o la combinación d4T-ddI, los 2 INTR en uso con mayor impacto en la DNA polimerasa. Esta complicación es similar e indistinguible del hígado graso agudo y el síndrome HELLP en el embarazo, que se correlacionarían con predisposición genética recesiva que se traduce en una disminución de la actividad mitocondrial en su función oxidativa de los ácidos grasos (114). Nevirapina, un INNTR de amplio uso en la prevención de la transmisión vertical del VIH, se asocia a riesgo de hepatotoxicidad y rash inmunomediados. El riesgo se ha correlacionado con su uso en mujeres con CD4 mayores de 250 células/ mm<sup>3</sup> al momento de recibirlo. No es claro que el embarazo aumente el riesgo de hepatotoxicidad pero se han descrito casos fatales en embarazadas (115).

Nelfinavir ha sido ampliamente usado durante el embarazo para prevenir la transmisión vertical del VIH, sin embargo el registro sanitario para su uso fue retirado en Chile y otros países, debido a la presencia, en concentraciones superiores a las permitidas, de Etilmetanosulfonato (EMS), una sustancia teratogénica y carcinogénica originada en la etilación del mesilato.

- **No se recomienda el uso de Efavirenz, Nelfinavir y la asociación de d4T-ddl en embarazadas (Nivel de evidencia: AII). Se sugiere el cambio de estas drogas en mujeres en TAR previa que se embarazan.**

#### f) Vía del parto

La cesárea electiva a las 38 semanas de gestación, antes de una eventual rotura de membranas o del inicio del trabajo de parto espontáneo, reduce sustancialmente el riesgo de transmisión del VIH. La cesárea electiva reduce por sí sola en un 50% el riesgo de transmisión del VIH y, asociada a la terapia antiretroviral durante el período prenatal, el parto y al recién nacido, logra reducciones cercanas al 90% con tasas finales de transmisión vertical menores al 2% (116).

Los fundamentos científicos avalados por la evidencia actual indican que para las mujeres que tienen <1.000 copias /mL los beneficios de la cesárea son insuficientes para sacar conclusiones definitivas sobre la vía del parto y por lo tanto este debería ser individualizado. Sabiendo que la tasa de TV es muy baja en usuarias de TAR los beneficios de la cesárea son muy difíciles de evaluar sin embargo, datos obtenidos de estudios con grandes números de pacientes no mostraron beneficios a favor de la cesárea en las mujeres en TAR con CV< 1.000 copias/ ml. Por otra parte se ha visto que la cesárea aumenta la morbilidad, principalmente infecciosa, en 7-10 veces con respecto a parto vaginal (117).

Considerando lo expuesto, la vía del parto (vaginal o cesárea) debe ser evaluada considerando los criterios que permitan disminuir los riesgos tanto para el feto como la madre.

Los procedimientos obstétricos que aumentan el riesgo exposición del feto a la sangre materna tales como amniocentesis, biopsia de vellosidades y monitoreo invasivo han sido implicados por algunos, pero no todos, los investigadores como factores de riesgo de transmisión (118). En el manejo obstétrico no hay contraindicación para el uso de Oxitocina pero los derivados del ergot se acumulan en pacientes que reciben inhibidores de proteasa por la acción inhibitoria de éstos sobre el citocromo 3A4 y se ha descrito vasoconstricción exagerada e isquemia con el uso asociado (119).

- **Se debe indicar cesárea en las mujeres con infección por VIH sin TAR durante el embarazo, aquellas que no tienen resultado de CV a la semana 34 o bien ésta es > 1.000 copias/ ml (Nivel de evidencia: AII)**
- **Puede permitirse parto vaginal en madres en TAR desde las 24 semanas de gestación o antes, con CV < 1.000 copias/ ml en la semana 34 y que además cumplan con las siguientes condiciones (Nivel de evidencia: BII)**
  - Edad gestacional mayor de 37 semanas



- Feto único en presentación cefálica
- Condiciones obstétricas favorables
- Atención por médico especialista
- Información a la madre que en su situación particular la cesárea no tiene beneficios demostrados en relación a tasa de TV y por el contrario existe mayor morbilidad asociada a la cirugía y aceptación por parte de ella.
- **Deberán evitarse maniobras invasivas (amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales, monitorización interna, rotura artificial de membranas) y de parto instrumental (fórceps, espátulas) (Nivel de evidencia: EIII).**
- **Puede utilizarse Oxitocina para la conducción del trabajo de parto (Nivel de evidencia: BIII).**
- **En el manejo de la inercia uterina se debe evitar el uso de Metilergonovina si la paciente utiliza inhibidores de proteasa (Nivel de evidencia: DII).**

#### g) Antiretrovirales durante el parto o cesárea

El uso de AZT EV durante el parto permite niveles plasmáticos fetales efectivos los cuales debido a su paso placentario generando una profilaxis preexposición. Esto, acompañado del uso de AZT en suspensión, vía oral al RN por 6 semanas permite una profilaxis postexposición que en su conjunto tiene impacto en la TV independientemente de si al paciente recibió AZT dentro de su esquema ARV durante el embarazo o incluso la eventualidad de resistencia a AZT.

- **Deberá utilizarse AZT intravenoso intraparto en las dosis que se indican, independientemente de la vía escogida de parto (Nivel de evidencia: AII).**
  - Dosis de carga 2 mg / kg, a pasar en 1 hora ( si es cesárea 4 horas antes de la cirugía).
  - Dosis de mantención: 1 mg / kg / hr durante la cesárea (3 horas siguientes a la dosis de carga) o el trabajo de parto, hasta la ligadura del cordón.
  - En caso de no disponer de AZT 200 mg se recomienda la utilización de AZT/ 3TC vía oral al inicio del trabajo de parto o 4 horas antes de la cesárea programada.
- **Deberá asociarse Nevirapina en dosis de 200mg por 1 vez antes de la cesárea en cualquiera de las siguientes situaciones (Nivel de evidencia: AI).**
  - Inicio tardío del protocolo (más allá de las 34 semanas y que no alcanzan a tener 4 semanas de TAR al parto).
  - CV semana 34 > 1.000 copias/ ml.
  - Diagnóstico de VIH(+) intraparto que no recibió TAR.
- **Cuando se usa NVP intraparto, se le debe asociar AZT/ 3TC por 7 días post-parto para reducir el riesgo de desarrollar resistencia a NVP (Nivel de evidencia: AII).**

## h) Lactancia materna

La suspensión de la lactancia materna reduce la tasa adicional de transmisión del VIH a los niños que es variable dependiendo de una serie de factores tanto virales como maternos y de la duración del amamantamiento. La transmisión por lactancia obedece a la presencia de virus libre y asociado a células en la leche materna lo que ha sido detectado tanto por cultivo viral como por PCR. Como el calostro y la leche emitida tempranamente post-parto son más ricas en células y por otra parte el sistema inmune en el recién nacido es más inmaduro, la posibilidad de transmisión del VIH por la alimentación a pecho es mayor durante el primer mes de vida.

En Chile las condiciones de saneamiento ambiental y acceso a agua potable permiten la sustitución segura de la lactancia materna por la artificial por lo tanto deberá suspenderse la lactancia materna a todos los hijos de madre VIH (+).

Deberá suspenderse farmacológicamente la lactancia materna en TODAS las mujeres VIH + aún cuando este resultado sea sólo el del test rápido intraparto y que no se confirme con posterioridad. Dado que los riesgos potenciales a lo que se expone un RN hijo de madre VIH +, especialmente al calostro, superan ampliamente las desventajas de la suspensión de la lactancia materna.

1ª línea Cabergolina inmediatamente post-parto (0,25 mg cada 12 hrs por dos días); Droga alternativa: Bromocriptina (2,5 mg cada 12 horas por 7 – 10 ds).

### Recomendación:

- **Se debe suspender la lactancia materna en mujeres con infección por VIH (Nivel de evidencia: AII) y prescribir leche maternizada al RN.**
- **Para la interrupción de la lactancia se debe administrar como 1ª línea Cabergolina 0,25 mg cada 12 hrs por dos días inmediatamente post-parto (Nivel de evidencia: BII). La droga alternativa es Bromocriptina en dosis de 2,5 mg cada 12 horas por 7 – 10 ds.**

## i) Antiretrovirales al recién nacido

Los RN de madres que reciben el protocolo completo de prevención de la transmisión vertical durante el embarazo y el parto y llegan con CV indetectable tienen un riesgo muy bajo de adquirir el VIH, a diferencia de aquellos expuestos al VIH especialmente durante el parto. La mayoría de los estudios que demuestran la eficacia de la administración de ARV a RN como prevención post exposición han sido realizados en RN expuestos a CV detectables durante el embarazo, el parto y aún durante lactancia materna en situaciones de aplicación insuficiente o nula del protocolo de prevención y de mantención de la lactancia materna (120).

La administración de ARV al RN debe considerar no solamente la potencia del fármaco sino especialmente la evidencia existente en cuanto a la toxicidad en el RN y los aspectos farmacocinéticos complejos que resultan del metabolismo más lento de drogas en RN, especialmente si son prematuros. En general se recomienda la administración de AZT a todos los RN nacidos de madres VIH +



aunque hayan recibido el protocolo completo de prevención de la transmisión vertical, en base a la evidencia existente de eficacia de la profilaxis post exposición. El antecedente de resistencia materna a AZT no limita esta indicación por las existencia de subpoblaciones virales sensibles, sin embargo en estos casos y en situaciones de administración de protocolos maternos incompletos o insuficientes para la supresión de la viremia se recomienda el uso de combinaciones de ARV al RN.

#### **Recomendación:**

- **Se debe administrar AZT suspensión, vía oral por 6 semanas comenzando desde las 8 a 12 horas desde el nacimiento a todo RN nacido de madre VIH (+). La dosis recomendada de AZT es de 2 mg/ Kg/ dosis c/ 6 horas VO o de 1,5 mg/ Kg/ dosis c/ 6 horas EV en RN de término. Esta misma dosificación debe administrarse c/ 12 horas en RN pretérmino de menos de 35 semanas.**
- **A los RN nacidos de madres que recibieron NVP como parte de la prevención de la transmisión vertical, se debe agregar al AZT la administración de 2 dosis de 2 mg/Kg de NVP solución oral al RN, la primera lo más precozmente posible post parto y la segunda a las 48 a 72 horas de vida.**
- **A los RN de madres que no recibieron protocolo de prevención de la transmisión vertical o que sólo recibieron profilaxis intraparto se les debe administrar AZT según protocolo y 1 a 2 dosis de NVP.**
- **A los RN de madres con viremia persistente a pesar de la administración de ARV o de madres con resistencia conocida a ARV se les deben administrar ARV adicionales en base a los antecedentes clínico – virológicos, la disponibilidad de formulaciones pediátricas y la evaluación de expertos.**

#### **j) ¿Qué hacer en diferentes escenarios?**

##### **¿Qué hacer en mujeres embarazadas vírgenes a TAR con diferentes niveles de CD4?**

A las mujeres asintomáticas que no requieren TAR por su propia salud se les debe ofrecer un tratamiento acortado que pueda ser suspendido post parto. Es importante considerar un esquema adecuado de tres drogas que permita una buena supresión viral y no tenga mayor riesgo de inducir resistencia una vez que se suspenda esta terapia postparto.

Por los beneficios que se obtienen debido al buen pasaje transplacentario y su seguridad durante el embarazo se recomienda en mujeres sin exposición previa a TAR incluir Zidovudina dentro del esquema terapéutico. El otro análogo de nucleósido recomendado es la Lamivudina.

En este escenario se recomienda en esta Guía el inicio de la TAR en la semana 24, una vez finalizado el período de organogénesis. En los casos de CV > de 100.000 copias/ ml, se puede adelantar el inicio de TAR a la semana 14. Sin embargo, las mujeres vírgenes a TAR con indicación de TAR por su condición

clínica y/o inmunológica deben seguir las recomendaciones de TAR para adultos, vale decir que con recuentos de CD4 iguales o menores a 350 células/ mm<sup>3</sup> se debe iniciar TAR independientemente de la CV y la semana de gestación, teniendo en cuenta las drogas recomendadas para embarazo.

En los casos con CD4 < 250 células/ mm<sup>3</sup> se puede usar Nevirapina que ha demostrado gran eficacia en la prevención de transmisión vertical. Los casos descritos de hepatotoxicidad se han observado con recuentos mayores a 250 células/ mm<sup>3</sup>. En caso de reacción adversa severa se deberá reemplazar por un IP.

**Recomendación:**

- **En mujeres sin exposición previa a ARV se recomienda el uso de la coformulación AZT/ 3TC junto con Lopinavir/ ritonavir o bien con Saquinavir/ ritonavir y la administración de AZT EV durante el trabajo de parto o cesárea (Nivel de evidencia: AII).**
- **El inicio de la TAR para la prevención de la TV se recomienda a partir de la semana 24 en mujeres sin indicación de TAR por su condición clínica o inmunológica (Nivel de evidencia: AI). En casos de CV > 100.000 copias/ ml, se recomienda el inicio de la TAR para prevención de la TV desde la semana 14 (Nivel de evidencia: AII)**
- **Si la mujer tiene indicación clínica o inmunológica de inicio de TAR, ésta debe iniciarse de inmediato, independientemente de la CV o semana de gestación (Nivel de evidencia: AI).**
- **Se puede incluir Nevirapina en lugar de un IP reforzado en mujeres que inician con CD4 < 250 células/ mm<sup>3</sup> (Nivel de evidencia: AII).**

**¿Qué hacer con mujeres que han recibido TAR previa y actualmente están sin TAR?**

En estas pacientes se debe obtener una historia completa de las terapias usadas y de estudios genotípicos previos, hacer CV y recuento de linfocitos CD4 al ingreso, realizar genotipo aún estando sin TAR e iniciar terapia basada en todos estos antecedentes considerando las drogas recomendadas como seguras en el embarazo y el recuento de linfocitos en el caso de usar Nevirapina.

Se debe incluir Zidovudina si es posible y adecuar luego el esquema de acuerdo al resultado del estudio genotípico teniendo en consideración que la interpretación de un test de genotipo en pacientes con terapia suspendida es complejo y puede ocultar mutaciones. Por esto mismo se recomienda una carga viral a las 4-6 semanas de iniciado el esquema y si está fallando debe repetirse la genotipificación.

En las embarazadas que han usado previamente Nevirapina en dosis única en el parto, se recomienda iniciar un esquema con Lopinavir/ ritonavir (121).

**Recomendación:**

- **En mujeres con exposición previa a ARV y sin TAR actual se recomienda la realización de un estudio de genotipificación y diseñar la TAR en base a los antecedentes y el genotipo actual (Nivel de evidencia: ¿BIII?)**

- **Se debe CV a las 4 a 6 semanas de iniciada la TAR y un nuevo estudio genotípico si hay fracaso, para ajuste de TAR (Nivel de evidencia: AII)**
- **Se debe incluir en lo posible Zidovudina en el esquema de TAR (Nivel de evidencia: AI)**
- **Si ha habido uso previo de Nevirapina, aún en dosis única intraparto, se recomienda utilizar Lopinavir/ ritonavir en lugar de Nevirapina en el esquema (Nivel de evidencia: AII).**

### **¿Qué hacer con mujeres en TAR que se embarazan?**

En estos casos se recomienda continuar TAR si está con carga viral indetectable, revisar esquema de tratamiento y cambiar drogas con riesgos teratogénicos (Efavirenz) y las que aumentan toxicidad (d4T), incluyendo Zidovudina en el esquema si es posible. Si está recibiendo Nevirapina y está con CV indetectable, la mantención del esquema, independiente del recuento de linfocitos CD4, no se ha asociado a hepatotoxicidad.

Si la embarazada en TAR tiene CV detectable > 1.000 copias/ ml, la realización de un estudio de genotipificación permitirá adecuar la TAR según los resultados de resistencia. Cualquier embarazada en TAR con una CV > 1.000 copias/ ml en semana 34, debe realizarse un examen de genotipo y adicionar una dosis de Nevirapina en el momento del parto. No se ha demostrado hepatotoxicidad con dosis única de Nevirapina en pacientes con CD4 mayores de 250 células/ mm<sup>3</sup>. Los resultados del estudio de resistencia ayudan a seleccionar la TAR para el RN.

#### **Recomendación:**

- **En mujeres en TAR que se embarazan se recomienda mantener la TAR si están con CV indetectable (Nivel de evidencia: AI). Si el esquema en uso contiene Efavirenz se debe cambiar por Lopinavir/ ritonavir o por Saquinavir/ ritonavir (Nivel de evidencia: AI).**
- **Se debe realizar estudio de genotipificación en embarazadas en TAR con CV > 1.000 copias/ ml (Nivel de evidencia: AII) y se puede adicionar dosis única de Nevirapina en el momento del parto (Nivel de evidencia: BIII).**

### **¿Qué hacer con embarazada que llega en semana 32 o más sin TAR?**

En estos casos aún se puede lograr una buena respuesta a TAR ya que, si bien la transmisión puede haber ocurrido durante el embarazo, el período de mayor susceptibilidad es periparto. Es fundamental tomar CD4 y CV basal urgente e iniciar TAR con Inhibidores de Proteasa sin esperar los resultados de los exámenes. Si se logra obtener rápidamente el recuento de linfocitos CD4 y éstos son menores de 250 células/ mm<sup>3</sup> es posible iniciar TAR con Nevirapina.

Si se inicia TAR con IP y no se obtiene una CV cercana al parto o la CV es mayor de 1.000 copias/ ml puede considerarse agregar una dosis única de Nevirapina en el parto.

La suspensión de la TAR post parto dependerá de la etapificación de cada caso.

**Recomendación:**

- **En embarazadas que llegan semana 32 o más sin TAR se recomienda tomar CD4 y CV e iniciar de inmediato TAR con AZT/ 3TC coformulados acompañados de un IP reforzado. Si se obtiene resultado de CD4 y es inferior a 250 células/ mm<sup>3</sup> se puede usar Nevirapina en lugar de un IP reforzado (Nivel de evidencia: All).**
- **Se puede adicionar dosis única de Nevirapina en el momento del parto (Nivel de evidencia: BIII).**

**¿Qué hacer con embarazada que llega al parto sin TAR previa?**

Si es posible debieran tomarse muestras basales para CD4 y CV e iniciar inmediatamente Zidovudina endovenosa según esquema más una dosis única de 200 mg de Nevirapina. También se recomienda usar AZT/3TC coformulados por 1 semana para reducir el riesgo de resistencia futura a Nevirapina que tiene una vida media prolongada. Eventualmente puede ser necesario por indicación de tratamiento a la madre continuar con TAR por lo que se puede iniciar un IP postparto y mantener este esquema (AZT/ 3TC) hasta obtener los resultados de CD4 y CV. En estos casos la única resolución del parto recomendable es la cesárea.

**Recomendación:**

- **En embarazadas que llegan al parto sin TAR se recomienda:**
  - Zidovudina endovenosa según esquema (Nivel de evidencia: All).
  - Dosis única de Nevirapina (Nivel de evidencia: AI).
  - Resolución del parto por cesárea (Nivel de evidencia: All).

**¿Qué hacer con la embarazada VIH+ con amenaza de parto prematuro o rotura prematura de membranas?**

Estas dos situaciones, junto con el momento del parto, son consideradas de riesgo para la TV por lo que merecen una especial atención dentro de los cuidados médicos durante el embarazo en la mujer con VIH.

▪ **Amenaza de parto prematuro (APP)**

La prematuridad es la principal causa de morbi-mortalidad perinatal en el mundo desarrollado (122) suponiendo hasta el 70% de las muertes neonatales y siendo causa del 75% de la morbilidad (123). Es decir, pese a una prevalencia de entre 5-10% en los países occidentales concentra la gran mayoría de la morbimortalidad neonatal (124, 125). Se le considera un síndrome cuyas causas son múltiples y que incluyen patologías placentarias, infecciosas, distensión uterina aumentada, etc. En el caso del VIH algunos autores encuentran una asociación entre el parto de pretérmino y la infección por el VIH (126). Las causas y mecanismos de la prematuridad en la infección por VIH son desconocidos y por tanto no existe ninguna estrategia preventiva que nos pueda garantizar la ausencia de prematuridad.

El riesgo de una APP es que se produzca un parto antes de las 37 semanas. Su diagnóstico se basa en la presencia de contracciones uterinas y la aparición de modificaciones cervicales antes de esta fecha. Distintos autores han observado tasas significativamente superiores de prematuridad en la población de

embarazadas seropositivas (127), aunque los trabajos suelen resaltar la presencia de factores confundentes en este grupo de embarazadas (128) que hacen aumentar dicha prevalencia, tales como la adicción a drogas o la ausencia de control prenatal. Otros aspectos más específicos de la infección por el VIH que harían aumentar la prevalencia del parto pretérmino serían el deterioro del estado inmune materno (129, 130) o el tratamiento antirretroviral (131, 132, 133) sobre todo en el caso de pacientes que reciben TAR previa al embarazo (134).

Debido a que el problema del parto prematuro es aún un tema que no está resuelto, deberán adoptarse todas las medidas necesarias para prevenirlo.

#### **Recomendaciones:**

- **Se debe ofrecer un adecuado control prenatal a las embarazadas con infección por VIH (Nivel de evidencia: AIII). Durante el control prenatal se recomienda:**

- La realización de un screening de infecciones ginecológicas, dado el mayor riesgo de parto pretérmino que presentan, aunque dicha medida no se ha mostrado eficaz en la población general. (Nivel de evidencia: CII).
- La reducción del consumo de tóxicos como tabaco, alcohol y drogas. (Nivel de evidencia: BII).
- Procurar un buen estado nutricional durante la gestación (Nivel de evidencia: BII).
- En caso de cirugía previa en el cuello uterino, frecuente por la alta incidencia de displasia en VIH, evaluar su competencia en el primer trimestre de la gestación y la necesidad de un cerclaje. (Nivel de evidencia: CIII).
- Un inicio más precoz de los controles semanales, mediante monitorización fetal y tacto vaginal, comenzando desde las 34 semanas (Nivel de evidencia: CIII).

- **El diagnóstico y tratamiento de la amenaza de parto prematuro seguirá las pautas habituales para la población general según normas del MINSAL incluido el uso de corticoides para reducir la morbi-mortalidad por prematuridad (Nivel de evidencia: BI).**

- Sólo se administra profilaxis antibiótica si está indicado por presencia de rotura prematura de membranas, colonización vaginal por estreptococo grupo B o cuadros infecciosos específicos. (Nivel de evidencia: BI).
- En presencia de contracciones regulares, aunque las modificaciones cervicales sean escasas, se recomienda la administración, junto con el tratamiento tocolítico, de AZT EV 2 mg/ kg/ hora durante la primera hora seguida de 1 mg/ kg/ hora hasta que ceda la dinámica de acuerdo a la norma de administración de ARV durante el parto de esta guía (Nivel de evidencia: AII).
- Si no se consigue frenar el cuadro y se desencadena el parto y/o se produce la rotura de las membranas, se deberá realizar una cesárea con la suficiente antelación. (Nivel de evidencia: AII).

- **Rotura prematura de membranas**

La rotura prematura de membranas (RPM) es la pérdida de la integridad de las membranas ovulares antes del inicio del parto, con la consiguiente salida de líquido amniótico y la comunicación de la cavidad amniótica con el canal

endocervical y la vagina (135). Es uno de los más frecuentes fenómenos obstétricos, apareciendo en el 3 a 30% de las gestaciones y en un 25% de los casos se produce sin haber alcanzado el término. Puede dar lugar a una serie de complicaciones como infecciones maternas y fetales o neonatales, parto prematuro, etc, por lo cual requiere de un manejo específico.

Antes del uso de TAR en el embarazo, varios estudios encontraron una relación entre la duración de la rotura de bolsa y la TV, sobre todo si dicha duración es superior a cuatro horas (136, 137). El riesgo de transmisión vertical aumenta en un 2% por cada hora que la bolsa permanece rota en mujeres con menos de 24 horas de rotura (138). Al desconocerse el riesgo de infección fetal en pacientes con RPM y carga viral plasmática muy baja y/o que reciben TAR, el tratamiento de la RPM en estas pacientes no ha sido bien aclarado (139). El manejo dependerá fundamentalmente, de la edad gestacional.

**Recomendaciones:**

**Frente a la Rotura Prematura de Membranas en embarazadas con VIH, la conducta recomendada según la edad gestacional es la siguiente:**

- **Menor de 26 semanas:** se recomienda el tratamiento conservador por el riesgo de secuelas severas secundarias a la prematuridad y la alta mortalidad neonatal. Todas las pacientes deben recibir TAR y llevar a cabo las medidas habituales de control y tratamiento como administración de antibióticos profilácticos y corticoides. (Nivel de evidencia: CII).
- **Entre 26 y 30 semanas:** deberá evaluarse cada caso según el estado materno y fetal, la situación virológica de la madre, si ha recibido o no tratamiento y los resultados neonatales del centro (Nivel de evidencia: CIII).
- **Entre 30 y 34 semanas:** la conducta general recomendada será poner término a la gestación. Dada la mayor tendencia al aumento de la TV reportada en partos prematuros con RPM incluso recibiendo TAR, la vía preferida será la cesárea (Nivel de evidencia: CII).
- **En embarazos de término con RPM** se aconseja llevar a cabo una inducción inmediata del parto si el índice de Bishop es favorable y si no está contraindicado el parto vaginal (Nivel de evidencia: CII?).

## **4. RECOMENDACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES**

### **4.1. ANTECEDENTES**

El tratamiento antiretroviral (TAR) de la infección por VIH con asociaciones de 3 ó más drogas ARVs suprime, en la mayoría de los casos, la replicación viral con lo que la CV puede llegar a hacerse indetectable, se detiene el deterioro del sistema inmunológico y se recupera cualitativa y cuantitativamente la respuesta inmune, observándose una significativa disminución de la morbilidad asociada, de la progresión de la enfermedad y la mortalidad por SIDA, siendo la TAR una intervención de gran costo–efectividad (13-20).

Desafortunadamente con los tratamientos ARVs no se logra erradicar el genoma viral de las células no activadas del sistema inmune que se establecen en tejidos reservorios, principalmente durante los estadios iniciales de la infección. Por la existencia de estos reservorios, estos virus establecen infecciones persistentes crónicas, donde cada día ocurre replicación viral, a pesar de la supresión sostenida de la viremia con la TAR. Cuando se suspende la TAR reaparece virus circulante que determina nuevo deterioro inmunológico y clínico (10, 21). Las terapias actuales deben, por tanto, considerarse de por vida. Además en muchas oportunidades es necesario efectuar cambios de esquemas terapéuticos por toxicidad de las drogas o aparición de resistencia viral, la cual puede ser caracterizada mediante estudios de genotipificación viral. En niños por las CVs muy altas que pueden alcanzar, especialmente en el primer año de vida, muchas veces no se logra CV indetectable aún con TAR altamente agresivas. Además de CVs más altas en esta etapa de la vida, la dificultad de alcanzar CVs indetectables se debe a otros factores como los de TAR previa en la madre, adherencia dependiente de terceros, presentaciones de ARV poco apropiadas para niños, menor opción de ARV que en adultos, farmacocinética variable, menor experiencia acumulada en niños y menor cantidad de estudios en Pediatría (22-29).

La progresión de la infección VIH en lactantes puede ser muy rápida. Sin TAR, un 15-20% suelen progresar a SIDA o a la / muerte por el año de edad (progresores rápidos) (9-10, 30-33). El mayor riesgo de muerte y progresión a enfermedad es si los niños no se detectan a tiempo y no se les hace un seguimiento con un estudio / evaluación y manejo preventivo y terapéutico adecuado (7, 20, 34-35). Con el diagnóstico temprano de rutina, utilizando las medidas instaladas en nuestro país, como también las profilaxis óptimas actualmente disponibles, y chequeos frecuentes en centros especializados, la progresión o muerte pueden ser evitadas o reducidas en gran medida (7, 36-37).

Las enfermedades oportunistas son marcadoras del deterioro inmunológico. Las enfermedades que definen la etapa C habitualmente se presentan con recuentos CD4 bajos (menores de 200 células/ mm<sup>3</sup> en > 5-6 años de edad o los recuentos equivalentes a < de 15% en menores de 5-6 años), con excepción de la Tuberculosis (TBC) y algunos tumores (Sarcoma de Kaposi, Linfoma no Hodgkin, poco frecuentes en niños) que suelen presentarse con recuentos más altos. Ciertas enfermedades de la etapa B, como la neumonitis intersticial linfocítica (NIL), enfermedad indicadora de SIDA sólo en niños, y otras como la candidiasis orofaríngea, el síndrome diarreico crónico, el síndrome febril prolongado y la baja de peso, que suelen asociarse a un deterioro inmune más importante que las demás enfermedades de la etapa B, deberán ser tomadas en cuenta al decidir el inicio de TAR en etapa B (13, 15, 17, 19-20, 32-33, 38-43 y 43a).

Los niños, especialmente los lactantes, tienen valores más altos de CD4 y de CV que los adultos (alcanzan los niveles del adulto a la edad de 5-6 años). Por el número muy alto y la alta variabilidad que presenta el recuento de CD4, especialmente en lactantes, y preescolares, cuando se quiere iniciar / cambiar TAR en ellos, es preferible guiarse en los de < 4 años de edad por el porcentaje de CD4, entre 4-5 años, idealmente, por el porcentaje y el recuento de CD4, y en los > 5 años, al igual que en adultos, por el recuento absoluto de CD4. Sin embargo, en lactantes, especialmente < 6 meses de edad, la progresión a SIDA puede ocurrir con valores normales de recuentos y % de CD4 y así a esta edad el porcentaje o número absoluto de CD4 es menos predictivo de mortalidad, pudiendo haber muerte incluso con valores > 25% ó 1500 cels / mm<sup>3</sup>.

En niños, los CD4 predicen mejor el riesgo a corto plazo de evolucionar a SIDA o muerte y cuando los recuentos y porcentajes de CD4 son utilizados apropiadamente según la edad, permiten tomar las decisiones adecuadas de TAR. La CV de VIH-ARN, en cambio, parece ser el predictor más fuerte para progresión a largo plazo, especialmente en los mayores de un año. Cuando se interpreta el riesgo de progresión de la enfermedad basado en el porcentaje o recuento de CD4 y en la CV de VIH ARN se debe considerar la edad (44-48). La probabilidad de corto plazo de progresar a SIDA es siempre > 10% para niños < 1 año de edad, aun con porcentajes muy altos de CD4. En niños, porcentajes bajo 15% indican inmunosupresión severa (etapa inmunológica 3) y alta posibilidad de progresión de la enfermedad. Los niños de 5 años y más tienen un menor riesgo de progresión que los niños más pequeños, con el aumento en el riesgo de SIDA o muerte ocurriendo en niveles de recuento absoluto de CD4 más similares a la de los adultos jóvenes. En el HIV Pediatric Prognostic Marker Collaborative Study no hubieron muertes en niños de ≥ 5 años con recuentos sobre 350 células/mm<sup>3</sup>, mientras que los niños más pequeños estuvieron en un significativo riesgo de muerte aún con un recuento sobre 500 células/mm<sup>3</sup> (49-51).

Cuando se combinan, CV más altas y valores de CD4 más bajos, los niños tienen el mayor riesgo de progresión de la enfermedad. El recuento de CD4 y la CV son menos predictivos de progresión de enfermedad en lactantes pequeños.

## 4.2. Preguntas clínicas y de preparación

- ¿Cuándo iniciar TAR en niños infectados por el VIH?
- ¿Con qué esquema iniciar la terapia?
- ¿Cómo monitorizar la TAR?
- ¿Cuándo cambiar la TAR?
- ¿Qué hacer frente a fracaso a regímenes múltiples?
- ¿En qué situaciones realizar interrupción o suspensión definitiva de la TAR?



## Síntesis de Evidencia

### 4.2.1.- Inicio de TAR

#### Criterios de Inclusión de Población Objetivo (Niños)

Niños y adolescentes < 18 años de edad que reúnan las siguientes condiciones:

- Infección por VIH confirmada por el Instituto de Salud Pública.
- Sin uso previo de ARVs.

#### Deben iniciar TAR:

- Todos los niños con infección VIH diagnosticada, de cualquier edad:
  - Con manifestaciones clínicas de enfermedad severa (etapa C) independiente de la carga viral y recuentos o porcentajes de, y/o
  - Con evidencias de deterioro inmunológico severo (etapa 3) independiente de clínica y/o CV.
  - Que presenten ciertas manifestaciones clínicas de enfermedad moderada (etapa B, Tabla N° 2), y que tengan:
    - CD4 < 30%, < 25%, < 20% según edad, y
    - CV alta según edad.
 (Tablas N° 2- 3)

Se debe considerar iniciar TAR en:

- Todos los niños con infección VIH diagnosticada, de cualquier edad:
  - Que presenten ciertas manifestaciones clínicas de enfermedad leve (etapa A) o moderada (etapa B), y que tengan:
    - Evidencias de deterioro inmunológico moderado (etapa 2, ó < 30%, 25%, ó < 20% según edad, Tabla N° 3), y
    - CV alta (valor depende de edad, Tabla N° 3).

En lactantes menores de 1 año se debe considerar la existencia de factores a tomar en cuenta para iniciar o considerar el inicio de TAR (Tabla N° 5).

La decisión de inicio de TAR nunca debe basarse en una medición aislada de CD4 y/o CV y debe considerar el análisis integral del paciente en un Centro de Atención VIH y una pre-evaluación de la adherencia a la terapia.

Independiente de la edad, no existen dudas para indicar TAR cuando se cumplen los criterios clínicos de SIDA y/o hay inmunosupresión severa. En cambio continúan las controversias en niños asintomáticos o poco sintomáticos y no inmunocomprometidos o con inmunodepresión leve, especialmente si se trata de lactantes menores (inicio temprano, antes de los 3 meses, versus inicio diferido). En estos niños no existe absoluto consenso respecto de cuándo iniciar y con qué TAR iniciar para lograr éxito a largo plazo, dada la complejidad del régimen, la duración de la terapia y los problemas de adherencia. Todos los lactantes tienen un muy alto riesgo de progresión a la enfermedad independiente de su CV o recuento o porcentaje de CD4, pero este es un tratamiento para toda la vida con toxicidades potenciales y significativas y riesgo de desarrollar resistencia (52-56).

El manejo terapéutico de la infección por VIH en niños requiere de un fino balance entre iniciar TAR tarde, corriendo el riesgo de daño permanente de órganos (no sólo del sistema inmune) y aún muerte, pero que presenta menos problemas de adherencia y menos efectos colaterales, o iniciar tratamiento temprano que aunque podría prevenir la progresión de la enfermedad / muerte, presenta un mayor potencial de toxicidades significativas y de desarrollo de resistencia (56).

Esto es importante ya que la mayoría de los niños VIH (+) no presentan síntomas la mayor parte del tiempo (30-31, 38). Esto fue corroborado en una revisión de la política seguida en 10 centros europeos (en 3 se iniciaba TAR precoz, apenas diagnosticada la infección por VIH y en 7 TAR diferida para cuando se cumplían criterios clínicos, inmunológicos y virológicos). El seguimiento de 5 años de 84 niños, (73 tratados y 11 no tratados) reveló que los niños sin TAR estuvieron sin síntomas el 94% de estos 5 años mientras que los niños tratados estuvieron casi un tercio de este tiempo con síntomas leves o moderados. (15).

En la TAR temprana se estaría tratando una infección primaria. Las ventajas del inicio temprano serían retardar la destrucción del sistema inmune, preservando la función inmune, prevenir la progresión clínica disminuyendo el riesgo de daño permanente de órganos y sistemas, y de la función cognitiva, prevenir la muerte, prevenir el desarrollo de cepas virales heterogéneas o mutantes y potencialmente reducir el riesgo de resistencia a drogas.

Como desventajas están la toxicidad potencial, el riesgo de resistencia asociados con los tratamientos antiretrovirales actualmente disponibles y más escasos en niños que en adultos, altas tasas de fallas virológicas (parten con CV más altas que en adultos) y fallas de adherencia, especialmente en lactantes (53-60).

Las ventajas del inicio tardío son la reducción de la aparición de virus resistente a drogas debido a falta de presión de selección de drogas ejercida por el uso temprano de ARV. Además, como la TAR se inicia con CV más bajas aumenta la posibilidad de alcanzar CVs indetectables y por mayor tiempo, que si se inicia a menor edad. También se alcanza mayor adherencia cuando se es sintomático y se reduce o retardan los efectos adversos de los ARVs (54, 56). Un estudio en niños tratados después de los 3 meses mostró una adecuada y duradera respuesta específica a VIH-1 (61). Sólo a partir del año 2007 se presentaron estudios (CHER y otros) que avalarían el inicio precoz de la TAR en niños (62).

En niños es importante considerar la edad, pues los niños más pequeños están en mayor riesgo de progresión rápida de la enfermedad y en ellos los marcadores clínicos y de laboratorio son pobres indicadores del riesgo de progresión rápida (48, 59, 63). Durante el primer año de vida los niños VIH (+) pueden desarrollar enfermedad severa aún si el recuento de linfocitos CD4+ es > a 1500 células /mm<sup>3</sup>; en < 6 meses el porcentaje o número absoluto de CD4 es menos predictivo de mortalidad, pudiendo haber muerte incluso con valores > 25% ó 1500 células / mm<sup>3</sup>. El riesgo es de > 10% con cualquier CV para niños de 6 meses de edad y con CV de 1.000.000 de copias para niños de 1 año. En cambio, en los niños > 12 meses el riesgo de progresión es menor que para lactantes menores. Con CVs de ≥ 1 millón de copias /ml el riesgo de desarrollar SIDA es de 10% para niños de todas las edades. En niños >12 meses, el ARN-VIH plasmático puede proveer información acerca del riesgo de progresión como un adjunto a los parámetros clínicos / inmunes y puede asistir en hacer decisiones de ARV.

En la mayoría de las Guías de Tratamiento actuales, las recomendaciones consideran la edad del niño, el estado clínico, el recuento de CD4 y, algunas, la carga del ARN-VIH. Varían desde un tratamiento precoz (apenas se diagnostican) versus el tratamiento diferido (cuando se alcanzan criterios clínicos o disminución de CD4) (13, 36-37, 41-43 y 43a, 64-65).

- Todas las guías tratan la etapa clínica de SIDA (C) e inmunosupresión severa para la edad.
- Guías Americanas: se inclinan por el tratamiento precoz, según la edad trata o considera tratar a todos los niños apenas se identifica la infección VIH (+) (13).
- OMS, tratamiento diferido: tratar cuando las categorías N, A o B alcanzan ciertos criterios clínicos y/o inmunológicos (43).
- Guías PENTA (europeas): combinación de ambos aprontes, incluyendo CV (41-42).

Varias guías (incluidas las de Chile y excepto la.- CDC. Guidelines for the use on Antiretroviral Agents in Pediatric HIV infection), no inician precozmente la terapia altamente agresiva en los niños asintomáticos o poco sintomáticos y sin deterioro inmunológico (36-37, 41-43 y 43a, 66).

**Si bien la progresión de la infección VIH, especialmente en lactantes, puede ser muy rápida, con las medidas actualmente disponibles en Chile:**

- Un diagnóstico temprano de rutina, y chequeos frecuentes con seguimiento (estudio/evaluación y manejo preventivo con medidas profilácticas óptimas) en un centro especializado en VIH / SIDA Pediátrico → reducen el riesgo de no detección del VIH en los casos de niños expuestos al VIH, o
- Un seguimiento con estudio /evaluación y manejo preventivo y terapéutico óptimo → evitan o retardan la progresión rápida a enfermedad / muerte (progresores rápidos ~ 15%) en los casos VIH positivos.

En hijos de madre VIH (+) que recibieron ARV durante el embarazo (preventivos de TV y/o terapéuticos), solicitar prueba de genotipificación\* en búsqueda de resistencia viral antes de iniciar TAR.

#### 4.2.2.- ¿Con qué esquema iniciar?

La TAR con 3 drogas constituye, en la actualidad, el estándar de manejo para niños infectados por VIH que se encuentran en alto riesgo de progresión y/o muerte en base a indicadores clínicos, CD4 y CV. En la actualidad existen 25 ARV aprobados para su uso comercial en adultos, pertenecientes a 5 familias distintas (67). De estos 3 han sido discontinuado ya sea por mejoría de formulación (APV a f-APV) o poco uso (DLV, ddC). En el Sistema Público de Salud chileno están disponibles 22 ARV (Tabla Nº 9). Los ARV de uso aprobado son:

- 8 inhibidores de la transcriptasa reversa (INTR), habiéndose discontinuado ddC.
- 4 inhibidores de la transcriptasa reversa (INNTR), habiéndose discontinuado DLV.
- 10 inhibidores de la proteasa (IP), habiéndose discontinuado APV, y transitoriamente, NFV.

- 2 inhibidores de entrada (IE)
- 1 inhibidor de integrasa (II)

De los 25 ARV disponibles, están aprobados en niños sólo 16 y existen formulaciones pediátricas o tabletas de tamaño adecuado para niños sólo en 15 (13) (Tabla N° 10)

**La TAR de la fase Inicial en niños debe ser combinada, con al menos tres fármacos:**

- La TAR de elección contempla:
  - 2 INTR más 1 INNTR (A, 1-2).
  - 2 INTR más 1 IP reforzado, es decir con la adición de Ritonavir (RTV) en dosis baja para aumentar los niveles plasmáticos (A, 1-2).
- Como TAR alternativa: 3 INTR (B, 1-2).

**TAR de Elección:**

**No análogos:**

- Nevirapina (NVP) en < 3 años y en ≥ 3 años como alternativa si no pueden tragar tabletas (A, 1) (68-72).
- Efavirenz (EFV) en ≥ 3 años (A, 1) (72-77).

**Inhibidores de Proteasas:**

- 1ª línea: Lopinavir / ritonavir (LPV / rtv) (A, 1) (78-82).
- Alternativas:
  - Fosamprenavir (f-APV) con bajas dosis de RTV en ≥ 6 años (A, 1) (83-85).
  - Atazanavir (ATV) con bajas dosis de RTV en ( 6 años (A, 1) (86-88).
- Uso en circunstancias especiales:
  - Fosamprenavir (f-APV) no reforzado con RTV en ≥ 2 años (A,1) (83-85).

**Esqueleto de ITRN:**

- Las combinaciones preferidas como esqueleto de ITRN en niños son (13, 69, 75, 77-78, 89-92):
  - Zidovudina + lamivudina (o emtricitabina\*) (A, 1-2).
  - Didanosina + lamivudina (o emtricitabina\*) (A, 1-2).
  - Abacavir + lamivudina (o emtricitabina\*) (A, 1-2).
- Combinaciones alternativas como esqueleto de 2 ITRN son:
  - Zidovudina + didanosina (A, 1-2).
  - Abacavir + zidovudina (A, 1-2).
- Uso sólo en circunstancias especiales o muy especiales #:
  - Abacavir + estavudina (A,1).
  - Estavudina + lamivudina (o emtricitabina\*) (A,1).

**TAR alternativa:**

- TAR con 3 ITRN: zidovudina + lamivudina + abacavir (A,1) (93-96).

\* No disponible en Chile.

# P.ej. existencia ya de cepas altamente resistentes.

& Previo al inicio de terapia con abacavir (ABC), se debiera considerar efectuar la prueba genética de HLA B\*5701; el ABC no debiera ser dado a niños que resulten positivo para HLA B\*5701 (97).

**Esquemas recomendados sólo en adolescentes naïve (sin tratamiento previo), que pueden tomar dosis de adultos (86-87, 98-103):**

- 2 ITRN + 1 IP/rtv (A, 1-2).
- ITRN: lamivudina + tenofovir (TDF en adolescentes post-puberes o adolescentes etapa 4 de Tanner) (103).
- IP:
  - Indinavir / rtv (99-100), o
  - fAPV / rtv (83-85), o
  - SQV/rtv en adolescentes post-puberales (A,1) (101-102), o
  - ATV / rtv( 13 años y > 39 kg si usado con tenofovir (TDF) (103), o
  - ATV no reforzado con RTV (pacientes naïve) en adolescentes ( 13 años y > 39 kg que son incapaces de tolerar RTV (86-87).

ATV podría ser una indicación de primera línea en adolescentes, especialmente mujeres.

**ARVs NO recomendados en TAR inicial en niños (I):**

- Tenofovir (TDF) en niños etapas de Tanner 1-3 (no existen formulaciones pediátricas, faltan datos de dosificación en niños y existe temor acerca de la toxicidad ósea) (104-105).
- Inhibidores de Proteasas con bajas dosis de RTV, con excepción de LPV/rtv en niños de cualquier edad, f-APV/rtv y ATV /rtv en niños > 6 años, y ATV, IDV o SQV con RTV en adolescentes que pueden recibir dosis de adultos.
- ATV no reforzado con RTV en niños < 13 años de edad y/o < 39 kg.
- SQV no reforzado por baja biodisponibilidad oral y menor actividad virológica que otros IP.
- TAR con 2 IP.
- Esquemas con uso de ARVs de las 3 principales clases (ITRN-ITRNN-IP).
- Uso de los ARVs más nuevos: Enfuvirtida (T-20), Tipranavir, Darunavir, Maraviroc, Raltegravir, Etravirina, en la mayoría de ellos por falta de formulaciones pediátricas y de datos de farmacocinesis, dosis adecuadas para niños, eficacia o seguridad en niños, y por escasez de estudios clínicos en pacientes naïve.

**ARVs NO recomendados en TAR inicial en adolescentes (I):**

- EFV para adolescentes sexualmente activas en primer trimestre del embarazo (potencial teratogenicidad).
- NVP para mujeres adolescentes con recuento de células CD4 > 250/mm<sup>3</sup> u hombres adolescentes con recuento de células CD4 > 400/mm<sup>3</sup> (en este grupo de pacientes hay aumento de la incidencia de eventos hepáticos sintomáticos, serios e incluso fatales).

**No se recomiendan en ningún momento de la TAR (I):**

- Monoterapia (excepto profilaxis de TV del VIH con ZDV en RN), por menor actividad anti-VIH y rápido desarrollo de resistencia.
- Biterapia con sólo 2 ITRN, por menor actividad anti-VIH y rápido desarrollo de resistencia.
- Ciertos regímenes de triple ITRN, por ser de menor potencia con alta tasa de fallas virológicas (108-111):
  - Abacavir + Didanosina + Lamivudina .
  - Tenofovir + Didanosina + Lamivudina (o emtricitabina) .
  - Tenofovir + Abacavir + Lamivudina (o emtricitabina).
- Ciertas combinaciones de 2 ITRN como esqueleto del régimen de una TAR altamente activa, como ser esquemas que contengan:
  - Zidovudina + estavudina debido a antagonismo virológico.
  - Lamivudina + emtricitabina\* por su patrón similar de resistencia y sin efecto aditivo.
  - Tenofovir + Didanosina porque TDF aumenta las concentraciones de ddl (si se dan juntos hay que disminuir las dosis de ddl).
  - Estavudina + didanosina que aumenta riesgo de pancreatitis y neuropatía periférica por suma de toxicidades (106-107). En mujeres embarazadas puede producir casos serios, y aún fatales, de acidosis láctica con esteatosis hepática con o sin pancreatitis.
- Combinaciones de 2 ITRN + con ciertos IPs o combinaciones de IPs:
- SQV no reforzado con RTV por su pobre bio-disponibilidad oral y menor actividad virológica en comparación a otros IP.
- Combinaciones de IP que no deben ser usados en TAR: Amprenavir (APV) solución oral + RTV solución oral (por PEG de amprenavir y etanol de RTV).
- APV + f-APV (son la misma droga, pueden aumentar efectos tóxicos).
- ATV + IDV en adolescentes que pueden recibir dosis de adultos (efecto aditivo de hiperbilirrubinemia).

**Factores que deben ser tomados en considerados para la elección de las drogas antes de iniciar (o cambiar) una TAR en niños (13, 22-29, 32-33, 36-38, 41-43 y 43a, 46, 48, 63, 66, 112-122-127).**

- Edad del paciente.
- Severidad de la infección VIH y riesgo de progresión (etapificación clínica e inmunológica y CV).
- Historia de TAR o uso de Protocolos de prevención de la TV del VIH en la madre (si la tuvo).
- Resultados de genotipificación en el niño
- Co-morbididades existentes (ej. TBC, hepatitis B o C, enfermedad crónica renal o hepática, otras) que pudieran afectar la elección de las drogas.
- Disponibilidad de ARV aprobados para su uso en niños y su potencia.
- Disponibilidad de formulaciones pediátricas.
- Palatabilidad adecuada.
- Requerimientos o interferencia con alimentación o ayuno.
- Conocimiento de la farmacocines y vida media del(os) fármaco(s).
- Dosis requerida y frecuencia; recordar cambio de dosis con cambio de peso.
- Riesgo de tratar con dosis sub-terapéuticas.
- Penetración a SNC.

- Riesgo de toxicidad aguda y/o toxicidad a largo plazo.
- Interacción de drogas, conocer que otras drogas está tomando.
- Efecto de la TAR inicial en opciones de terapias futuras.
- Situación social familiar (administración de terapia).
- Situación escolar del niño (cuidado y administración de terapia).
- **Impacto en la adherencia (disponibilidad del cuidador y del mismo paciente de cumplir con la TAR).**

Con el mayor uso de ARV en adultos también aumenta la presión selectiva sobre la población viral que es transmitida al niño durante la exposición vertical, especialmente debido a fallas de adherencia. Este factor es determinante en el éxito de las terapias de inicio en los niños y en la elección de futuros tratamientos. Por ello, actualmente se debe considerar la genotipificación de las cepas virales del niño antes de iniciar la TAR, debido al mayor número de embarazadas que hoy reciben ARV y de mayor complejidad (112-115).

#### 4.2.3.- Monitorización de la TAR (Tabla N° 6).

Para el éxito de la TAR es esencial discutir estrategias de adherencia antes de iniciarla (23-28). Debe ser monitorizada con controles clínicos, inmunológicos y virológicos periódicos para evaluar eficacia y eventual toxicidad (7, 11-12, 17, 20, 32-33, 36-39, 45-52, 68, 73, 77, 79, 81-84, 87, 99-100, 105, 107-111, 116-124, 128-132).

El seguimiento frente a regímenes nuevos debe realizarse con controles clínicos a las 2, 4 y 8 semanas del inicio, para revisar la administración de los medicamentos y la adherencia (23-28, 52, 116); se debe evaluar la tolerancia, posibles efectos colaterales con detección oportuna de eventuales reacciones adversas a uno o más de los ARV (117-122), ocurrencia de nuevas enfermedades oportunistas por progresión de la enfermedad (133-135) o por reconstitución inmune (136-137).

También se deben realizar controles de laboratorio a las 4 semanas para evaluar la respuesta inmunológica y virológica (CD4 y CV) y detectar posible toxicidad con hemograma, VHS, exámenes de orina, función renal, proteinemia, glicemia, perfil hepático, perfil lipídico y otros según necesidad (dependiendo de los ARV en uso) (7, 13, 17, 20, 37-43 y 43a-48, 138).

La frecuencia de los controles posteriores dependerá de la respuesta a la TAR y de la existencia de reacciones adversas o co-morbilidades (32, 38, 117-122, 133-134) o aparición de manifestaciones de síndrome de reconstitución inmune (136-137, 139-142). En pacientes estables programar visitas al menos cada 1 a 2 meses (más frecuente si necesario) para monitorear adherencia, toxicidad, eficacia (22-28).

**Recordar de reforzar la adherencia a la terapia en cada visita.**

El control de laboratorio debe hacerse al menos cada 3-4 meses (CD4, CV, otros exámenes para detectar toxicidad). Se deben considerar monitoreos más frecuentes de CD4 y CV dependiendo de la edad (ej. < 6-12 meses de edad), en niños con sospecha de

deterioro clínico, inmunológico y/o virológico, para confirmar valores anormales o cuando se cambia terapia (14, 16-18, 22, 36-37, 39-43 y 43a, 47-48, 131).

Considerar monitoreos más frecuentes de CD4 y CV en. < 6-12 meses de edad), en niños con sospecha de deterioro clínico, inmunológico y/o virológico, para confirmar valores anormales, o cuando se cambia terapia.

**Criterios para medir el éxito de la TAR** (13, 36-37, 42-43 y 43a, 66).

- La carga viral: idealmente debe llegar a niveles indetectables, pero en niños más frecuente de lograr es una reducción  $\geq 1 \log^{19}$  de la carga después de 4-6 meses de tratamiento.
- El recuento de CD4 debe lograr un aumento del 5% en los que están en categoría inmunológica 3, o mantener y/o lograr cualquier nivel de aumento en los en categorías 1 o 2.
- En el aspecto clínico debe mejorar el peso, el crecimiento, el desarrollo neuro-psíquico y el control de las complicaciones de la infección VIH.
- Debe mejorar la calidad de vida, como medición a largo plazo.

#### 4.2.4.- Cambio de TAR

Los cambios de TAR se realizarán por fracaso, toxicidad severa o dificultades en la adherencia y según el caso motivarán el cambio de una droga (toxicidad, intolerancia) o del esquema completo (fracaso).

##### 4.2.4.A.- Causas de cambios de TAR

- Intolerancia y/o Toxicidad (reacción adversa significativa a una o más drogas antiretrovirales, (Tabla N°4) (68-71,73-74, 76-77, 81-85, 87, 97, 100, 107-108, 117-124).
- Falla de tratamiento por deterioro clínico (falla clínica) y/o deterioro inmunológico (falla inmunológica) y/o deterioro virológico (falla virológica) (12-13, 36-37, 41-43 y 43a, 45-48, 66).
- Interferencia significativa de la TAR con la adherencia y/o la calidad de vida (125-127).
- Aparición de terapias más efectivas o más simples (13, 127).

##### *4.2.4. A.1.- Cambios por toxicidad a ARVs*

La conducta a seguir en caso de toxicidad, depende del grado del efecto tóxico y/o de la causa. De acuerdo a la magnitud del problema se debe considerar:

##### **Grados de Toxicidad.**

- **Leve:** tratar sintomáticamente (ej. antihistamínicos en alergias); no requieren discontinuación de la droga o cambio en la terapia de drogas.



- **Moderada:** tratamiento sintomático y continuar TAR, si es posible, hasta identificar y sustituir el agente ARV ofensor por otro adecuado. Algunas toxicidades moderadas pueden requerir la sustitución de la droga ARV asociada con la toxicidad por una droga de la misma clase de drogas, pero con un diferente perfil de toxicidad, pero no requiere de la discontinuación de toda la terapia.
- **Severa** o persistente o que pone en peligro la vida, grado 3 o 4 (Tabla N°4). Si la terapia necesita ser suspendida debido a un efecto colateral severo o que pone en riesgo la vida, todas las drogas debieran ser suprimidas e, idealmente, todas las drogas debieran ser reasumidas simultáneamente. Una vez estabilizado y resuelto el efecto tóxico, sustituir exclusivamente la droga responsable lo más inmediatamente posible y se debiera elegir un agente con un perfil de toxicidad y efectos colaterales diferentes. En pacientes con supresión virológica y en un régimen de multidrogas, cambiar un solo ARV es posible, si existe disponibilidad de un sustituto efectivo. En casos de toxicidad hematológica severa se recomienda el cambio de ZDV por ABC con 3TC, mientras que en caso de toxicidad de EFV se recomienda el cambio por NVP si la toxicidad es sobre SNC y por un IP si la razón del cambio es alergia cutánea (143). Si la toxicidad es por exceso de droga (según monitoreo de droga) se deben reducir las dosis (144).

**Dejar constancia de la toxicidad y del medicamento responsable por su importancia en la elección de futuras drogas ARV que necesite el paciente.**

#### *4.2.4.A.2.- Cambios de TAR por Falla de Tratamiento*

La **falla de tratamiento** es definida como una respuesta sub-óptima o una falta de respuesta sostenida a la terapia. Puede ser una respuesta inadecuada clínica y/o inmunológica y/o virológica a la TAR (13, 36-37, 41-43 y 43a, 45-48, 66).

En los niños las fallas de tratamiento, aún con TAR altamente agresivas, pueden deberse a la aparición rápida de resistencia a las drogas en uso por diversos motivos: cursan con CVs más altas que la de los adultos, no pudiendo siempre lograr la meta de la indetectabilidad (supresión viral incompleta), la farmacocinética y farmacodinamia de las drogas difiere a la de los adultos, las dosis deben irse adecuando a los cambios de peso, la frecuencia de la alimentación puede interferir con algunas drogas, y hay mayores problemas de adherencia / cumplimiento de la terapia (dependencia de otros, asistencia a colegio, etc.); incluso en la transmisión vertical (TV) ya pueden venir infectados con cepas resistentes (10, 22-29, 45, 49, 52, 63, 68, 81, 86, 102-103, 106, 112-116, 124-125, 145-147).

Se puede alcanzar niveles subóptimos de droga debido a factores farmacocinéticos propios de los niños o por interferencia de medicamentos (recordar que los niños reciben con frecuencia medicamentos que pudieran interferir con algunos ARV) o por dosis insuficiente por cambios de peso. En

niños el problema de la farmacocinética de los ARV, es más importante que en adultos como causa de fracaso de TAR.

**Causas de Falla de tratamiento:**

- Falta de adherencia o adherencia incompleta.
- Características basales (CD4, CV, resistencia a ARV).
- Toxicidad a drogas o efectos colaterales que hacen que no se tomen todos los ARV indicados.
- Niveles subóptimos de droga.
- Potencia subóptimas de los ARV.
- *Aparición de resistencia como consecuencia de todo lo anterior.*

***De estas, las principales causas de fracaso de la TAR en niños son la aparición de resistencia viral a una o más de las drogas en uso y la falta de adherencia a la TAR, ambas frecuentemente relacionadas.***

En caso de fracaso se debe evaluar exhaustivamente la adherencia a la TAR (22-29) y efectuar un estudio de resistencia viral (genotipificación) para diseñar el nuevo esquema de tratamiento con 3 ARV para los cuales no haya resistencia, en la medida de lo posible, y en base a las mejores opciones de adherencia (148-150).

**Recordar discutir estrategias de adherencia cuando se cambie un régimen.**

Antes de cambiar TAR solicitar prueba de Genotipificación en búsqueda de Resistencia Viral. Se debe efectuar el test de resistencia a drogas mientras el niño aún está recibiendo el régimen que está fallando o dentro de las primeras 4 semanas de la discontinuación del régimen.

***4.2.4.A.2.a- Falla Viroológica.***

Se define como una respuesta viral incompleta a la TAR o como un rebote viral durante la terapia después de haber logrado supresión viral.

**Respuesta viral incompleta (13):**

- **En cualquier niño (sin tratamiento previo o experimentado)** cuando a las 8-12 semanas de terapia la disminución en la CV es de  $<1 \log_{10}$  desde la línea basal, o cuando se detecta  $>400$  copias/mL de ARN-VIH después de 6 meses de terapia, o cuando se detecta ARN-VIH en forma repetida sobre el nivel de detección después de 12 meses de terapia. Niños con altos niveles iniciales de ARN-VIH, especialmente lactantes, pueden demorar más en lograr CV indetectables.

**Rebote viral:**

- Cuando en niños que previamente, en respuesta a la TAR, habían suprimido la replicación viral a nivel indetectable, se detecta en forma repetida ARN VIH en el plasma usando ensayos de PCR ultrasensibles. Episodios infrecuentes de viremias bajas, de  $< 1\ 000$  copias/mL son comunes y generalmente no representan falla virológica, mientras que viremias persistentes o repetidas, especialmente de  $> 1\ 000$  copias/mL sí representarían rebote viral, pero si los aumentos son de  $< 5000$  copias/mL, hacer monitoreos más frecuentes de CV antes de decidir cambios, especialmente si las opciones terapéuticas son limitadas. La viremia persistente o en aumento sugiere desarrollo de mutaciones de resistencia y/o falta de adherencia.

En pacientes con fracaso virológico confirmado se debe solicitar estudio de genotipificación. La TAR en fracaso se debe mantener mientras se realiza el estudio de genotipificación y hasta el cambio de esquema, considerando la menor capacidad replicativa del virus mutante y los riesgos de la suspensión de TAR. Las mutaciones de resistencia que se han detectado al ser analizadas por un panel de expertos permitirán diseñar el nuevo esquema para el paciente

**4.2.4.A.2.b- Falla inmunológica**

Corresponde cuando hay una respuesta inmunológica incompleta a la terapia o una declinación inmunológica intra-terapia (13, 36-37, 42-43, 66, 132, 137, 151-153). Se debe recordar la disminución en el recuento de células CD4 que se produce con el aumento de edad, aproximándose a los valores del adulto a la edad de 5 años. Por ello en  $< 5$  años es mejor aplicar los porcentajes y en  $\geq 5$  años se pueden aplicar ambos.

Se considera:

**Respuesta inmunológica incompleta:** Cuando el aumento de CD4 es menor de lo esperado para la edad dentro del primer año de TAR:

- Niños de cualquier edad: aumento de  $< 5$  puntos en el porcentaje CD4 basal, pero aplicable especialmente en  $< 5$  años. P.ej. en niños con inmunosupresión severa ( $< 15\%$  CD4) que no logran mejorar en  $\geq 5$  puntos.
- Edad  $\geq 5$  años: aumentos menores de 50 células/mm<sup>3</sup> sobre la línea basal en el recuento de CD4 basal. P.ej. en niños con inmunosupresión severa (CD4 de  $< 200$  cels/mm<sup>3</sup>) falla en aumentar  $\geq 50$  cels/mm<sup>3</sup> sobre la línea basal dentro del primer año de terapia.

**Declinación inmunológica:** Cuando hay disminución en el porcentaje o en el recuento de CD4:

- Declinación sostenida de 5 puntos del porcentaje de linfocitos CD4 desde la basal preterapia en niños de cualquier edad. P.ej. disminución del porcentaje de 25% a 20%.

- Declinación del recuento de células CD4 a cifras igual o por debajo de la línea basal pre- terapia en niños que tenían  $\geq 5$  años en el momento basal. P.ej. disminución de 200 cels/mm<sup>3</sup> a 140 cels/mm<sup>3</sup>.

*La declinación inmunológica significa una mayor inmunosupresión e incluso puede significar un cambio de categoría.*

En casos con viremia suprimida, el deterioro inmunológico puede no representar una falla de la TAR, sino deberse a otras posibles causas que puedan disminuir el recuento de células CD4 (ej. toxicidad de drogas, coinfecciones, tumores). No amerita un cambio en la terapia.

#### **2.2.4.A.2.c.- Falla Clínica.**

Se debe considerar que hay **falla clínica** cuando un paciente que ha estado al menos 6 meses en TAR, con adecuada respuesta virológica e inmunológica, presenta en la evaluación clínica:

- Falla en el desarrollo pondo-estatural (declinación persistente en la velocidad de peso-talla a pesar de aporte nutricional adecuado y sin otra explicación).
- Falla del neuro-desarrollo / compromiso del SNC (deterioro progresivo del neuro-desarrollo con 2 ó más de los siguientes hallazgos, en evaluaciones repetidas:
  - daño en el crecimiento cerebral, declinación de la función cognitiva documentada por pruebas psicométricas, o disfunción motora clínica).
- Infecciones o enfermedades severas o recurrentes (recurrencia o persistencia de condiciones definitorias de SIDA u otras infecciones serias) que incluso pueden llevar a cambio de la categoría clínica según la clasificación del CDC 1994 (13, 36-37, 41-43, 66).

Recordar que síntomas clínicos dentro de los primeros 3 meses después de iniciar una TAR efectiva, pueden corresponder a persistencia de la disfunción inmune a pesar de una buena respuesta virológica o pueden representar un Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) (136-137, 139-142).

El Síndrome de Reconstitución Inmunológica (SRI) se caracteriza por el empeoramiento de los síntomas de inflamación o infección asociado temporalmente con el inicio de la TAR y no son explicados por infecciones o enfermedades nuevamente adquiridas o el curso habitual de enfermedades previas. A menudo representa una respuesta de la mejoría del sistema inmune a patógenos adquiridos previamente. Los clínicos debieran considerar la posibilidad SRI antes de cambiar terapia en un niño con una buena respuesta virológica e inmunológica a la TAR.

**Discordancia entre respuesta viral, inmune y clínica:** En general, una combinación de ARV efectiva que resulta en supresión virológica lleva también a restauración o preservación inmune y a prevención de aparición de una enfermedad relacionada al VIH, nueva o recurrente. Sin embargo, a veces se presentan pacientes en que existe discordancia en la respuesta a la TAR y esto puede ocurrir en cualquiera de los tres campos en relación a los otros 2 (ej. falla virológica, con una buena respuesta clínica e inmunológica, o falla inmunológica con una buena respuesta virológica y clínica). En estos casos hay que considerar otras posibles causas de respuestas discordantes antes de concluir que hay realmente una falla de la TAR.

- **Adecuada respuestas clínica e inmunológica a pesar de respuestas virológicas incompletas:** Algunos pacientes en TAR combinada pueden mantener un beneficio clínico e inmunológico a pesar de replicación viral detectable por hasta 3 años (154). En estos pacientes que tienen una mejoría persistente en sus CD4 a pesar de la viremia detectable, se puede considerar continuar la TAR mientras se mantenga el beneficio inmunológico. Sin embargo, con el tiempo hay desarrollo de mutaciones de resistencia y por ello los niños que se mantienen en un régimen parcialmente supresivo deben tener test de resistencia más seguidos ante cualquier cambio clínico, inmunológico o virológico que pudiera ameritar un cambio de régimen ARV. Si hay disponibilidad de drogas alternativas apropiadas, es preferible cambiar la terapia antes que se desarrolle mayor resistencia o resistencia cruzada.
- **Pobre respuesta inmunológica a pesar de supresión virológica, independiente de la respuesta clínica (adecuada o pobre).** Primero hay que excluir y/o descartar otras causas\* #. Puede corresponder, en pacientes que iniciaron la TAR con valores muy bajos de CD4, al desfase que se produce entre la supresión virológica (que se logra primero) y la recuperación inmune y clínica (que tardan mucho más en lograrse).

\* Hay que excluir: 1) errores de laboratorio, 2) baja de CD4 producto del aumento de la edad, 3) CV falsamente baja o negativa porque método usado en medición de la CV no detecta el grupo y/o subtipo de VIH del paciente.

# Hay que descartar otras causas de bajas de CD4 (p.ej. efecto adverso de algún ARV como ser ZDV o mezcla de ARVs como ser TDF + ddI, efecto adverso de algún otro medicamento que el paciente esté usando, condiciones médicas como tumores, TBC, malnutrición, etc.).

- **Pobre respuesta clínica a pesar de respuestas virológicas e inmunológicas adecuadas:** Decidir cambio de TAR sólo si se está seguro¥ que se trata de una nueva infección oportunista ocurriendo  $\geq 6$  meses de cambiada la TAR (ej. candidiasis esofágica).

¥ No todos los casos corresponden a falla de tratamiento: La aparición de infecciones u otras condiciones dentro de los primeros meses de TAR puede corresponder a 1) infecciones u otras condiciones no reconocidas previamente, 2) infecciones oportunistas nuevas o recurrentes que se manifiestan por el SRI. 3) Otra posibilidad es que persista el gran daño que se produjo en ciertos órganos (pulmones, cerebro y otros) durante el

período de mayor depresión inmune y ello favorezca infecciones recurrentes o manifestaciones de los órganos dañados (ej. bronquiectasias, convulsiones, etc.). Todas estas condiciones generalmente no requieren de discontinuación de la TAR.

#### 4.2.4.B.- Evaluación de la falla de la TAR

La evaluación de los pacientes con falla de tratamiento debe incluir:

- Edad, ya que es muy probable que en adolescentes los cambios en el desarrollo y metabolismo, y sus características conductuales se traduzcan en el cumplimiento con la TAR en uso y afecten la decisión en los nuevos ARV a elegir.
- Evaluación de la adherencia a terapia, antecedentes de intolerancia / toxicidades a drogas, y aspectos de farmacocinética, y probabilidad de adherir al nuevo régimen.
- Historia de TARs previas (exposición limitada, intermedia o extensa) y resultados de pruebas de resistencias (genotipificaciones anteriores y actuales) (112-115, 148- 150, 155).
- Niveles actuales de CV y de porcentajes o recuentos de células CD4 y sus cambios en el tiempo.
- Historia y examen físico para evaluar el estado clínico.
- Disponibilidad de futuras opciones de TAR si no se logra supresión duradera.

#### 4.2.4.C.- Manejo subsecuente de la falla de tratamiento

Como la mejoría inmunológica se relaciona directamente con la supresión virológica, la urgencia de lograr re-establecer la supresión virológica depende del estado clínico e inmunológico del niño y de su reserva. La evaluación del nivel de reconstitución inmune lograda con la terapia y la necesidad de cambios de terapia debe tomar en cuenta el nivel de compromiso inmune del niño en el momento del inicio o del cambio de tratamiento. Para pacientes con recuentos de células CD4 muy bajos (por ej. < de 5% o su equivalente en recuento de CD4, según edad), un cambio en la terapia puede ser crítica y está indicada para prevenir posterior declinación. Un paciente con un recuento de células CD4 más alto puede no estar en un riesgo significativo de progresión clínica en el futuro cercano, de tal manera que es menos urgente un cambio inmediato en la terapia. Según datos de algunos estudios en niños, bajos porcentajes (ej. < 15%) o bajos recuentos de CD4 basales pueden asociarse con una respuesta inmune menos completa y más lenta a la terapia que aquellos que la inician con porcentajes o recuentos más altos (ej. porcentaje  $\geq 15\%$ ) (151). La probabilidad de lograr y mantener la supresión viral depende, también, y en forma importante, de si el uso de TARs previas han sido limitadas (1 o 2 regímenes previos), intermedias o extensas, y de la resistencia a drogas y de la esperanza de adherencia continua al nuevo régimen por el niño y cuidador.

#### **4.2.4.C.1-Cambio de TAR.**

##### **4.2.4.C.1.a- Objetivos de la nueva TAR:**

- El objetivo ideal de una nueva TAR es lograr y mantener el máximo de supresión viral (CV bajo los límites de la indetectabilidad) en forma duradera.
- Cuando no es posible lograr la supresión viral (resistencia extensa a ARV) en forma máxima y duradera, el objetivo es preservar o restaurar la función inmune, mejorar la condición clínica o prevenir la progresión clínica (ej. mantener condición clínica si es asintomático) y preservar futuras opciones de ARV.

No todos los casos de falla de tratamiento requieren de un cambio inmediato de la terapia: **antes del cambio se debe evaluar bien cual o cuales son las causas, especialmente si es por falta de adherencia, y así sólo después de una cuidadosa evaluación decidir cual es la mejor estrategia a seguir.**

##### **4.2.4.C.1.b- Criterios para elegir el nuevo régimen:**

El nuevo régimen debe contemplar al menos 2 nuevos ARV completamente activos y se debe seleccionar basándose en:

- Historia de tratamientos y pruebas de resistencia a ARV.
- Tolerancia de los ARVs .
- Adherencia al futuro régimen.
- Futuras opciones de TAR.
- Historia de medicamentos que esté recibiendo

#### **4.2.4.C.2- Recomendaciones para Cambio de TAR ( Tabla N° 7) (156-164).**

Cuando la terapia inicial de un niño consiste en:

- Un régimen inicial basado en ITRNN, se recomienda un cambio a un régimen basado en IPs.
- Un régimen inicial basado en IPs, se recomienda un régimen basado en ITRNN o en un IP alternativo (según test de resistencia) reforzado con bajas dosis de RTV. En el caso de un nuevo régimen basado en un ITRNN es particularmente importante la elección del nuevo esqueleto dual de componentes ITRNs ya que en los esquemas con ITRNNs puede desarrollarse rápidamente resistencia a los ITRNNs si los ITRNs elegidos no son suficientemente potentes como para lograr supresión viral (el virus no es suficientemente sensible). El test de resistencia es esencial en tales casos para poder seleccionar una combinación de ITRN a la que el virus sea susceptible. En los casos en que los test de resistencia indican que no hay una combinación dual de ITRN a la cual el virus sea susceptible, puede estar indicado el uso de un régimen con ARV de 3 clases distintas (ITRN (según test de resistencia) + ITRNN + IP alternativo (según test de resistencia) / bajas dosis de RTV).



- Un régimen inicial basado en 3 ITRN, recomendado sólo en circunstancias muy especiales, se recomienda un régimen basado en 2 ITRNs (según test de resistencia) + ITRNN o IP, o bien un régimen basado en ITRNs (según test de resistencia) + ITRNN +IP.
- Un régimen inicial que contenía drogas de las 3 clases mayores (ITRN, ITRNN e IP), recomendado sólo en circunstancias muy especiales, o si el paciente tiene una resistencia pre-existente sustancial, es probable que el actual perfil de resistencia se asemeje al de un paciente que ha tenido múltiples fallas de regímenes ARVs. En esa situación son aplicables las recomendaciones de la siguiente sección.

Las demás asociaciones de ARV son alternativas e incluyen otras combinaciones de ITRNs con otros IP, combinaciones de 1 ITRN con 1 ITRNN y 1 IP y combinaciones de 3 ITRN.

#### *4.2.4.C.3.- Recomendaciones para Cambio de TAR en niños con fracaso a regímenes múltiples (tablas N° 7 y 8).*

Los esquemas de TAR para pacientes con fracaso de TAR previas se consideran de tercera línea y en su construcción debe intentarse siempre una combinación de drogas de alta potencia. Justamente la clave del éxito de la nueva TAR está en la inclusión de agentes ARVs activos y se debe usar al menos 2 medicamentos completamente activos.

Se debe seleccionar el nuevo régimen en base a la historia de tratamientos y en base a las pruebas de resistencia. Las posibles combinaciones son múltiples e incluyen en nuestro medio los diferentes ARV de las familias de los ITRN, los ITRNN y los IP potenciados con RTV. Los regímenes basados en Lopinavir / rtv han mostrado una actividad duradera en niños TAR-experimentados, incluyendo niños con terapias previas con IP (158-160). Sin embargo, en niños muy experimentados y/o muy multiresistente, no es infrecuente que la nueva TAR tuviera que contemplar algunos ARV recientemente aprobados en niños (enfuvirtida, atazanavir, fos-amprenavir, y últimamente darunavir) (84-88, 165-166) o poco usados en niños por no estar aprobados aún en ellos (105, 122, 167-174). Si bien no existen actualmente suficientes estudios en niños de Tenofovir, Saquinavir, y otros ARV más nuevos como Etravirina, Raltegravir, y otros, en casos de multiresistencia a las drogas usuales pueden y se han usado en niños (ej. en terapias compasivas) con excelentes resultados y sin mayores efectos adversos. Para DRV y ETV existen varios estudios con presentaciones pediátricas (83-84, 127-128, 167, 170-175) (101-102, 105, 122, 164, 167-174). El enfuvirtida (T-20), inhibidor de Fusión, está aprobado en niños desde los 6 años de edad (5-166). Darunavir fue recientemente aprobado (Diciembre 19, 2008) por la FDA en su formulación de tabletas de 75 mg para ser usado en niños, reforzado con ritonavir, a partir de los 6 años de edad. Las drogas nuevas debieran usarse en combinación con otros agentes activos, al menos uno, e idealmente dos. Maraviroc (inhibidor CCR5) y raltegravir (inhibidor de integrasa) están aprobados para uso en adolescentes de 16 años o más y pudieran considerarse para el manejo de adolescentes mayores con falla a múltiples drogas (174). Datos limitados en adultos sugieren que la continuación de



lamivudina puede contribuir a la supresión de la replicación viral a pesar de la presencia de mutaciones de resistencia a la lamivudina (175).

Si en un determinado momento no existen los ARVs para armar una TAR adecuada para lograr los objetivos planteados y existe la posibilidad futura de conseguirlos, es mejor no suspender la TAR con que está el paciente mientras se está en espera de los nuevos ARVs más efectivos.

Como el ideal es el cambio de al menos 2 ARV completamente activos, los objetivos del cambio de TAR serán diferentes dependiendo de la opción de ARV que tengamos.

**En resumen:**

- Si existe opción a  $\geq 2$  ARV activos, el objetivo es lograr re-establecer la máxima supresión viral.
- Si existe opción a  $< 2$  ARV activos: evaluar la real necesidad de cambio de terapia (según clínica).

#### 4.2.5.- Interrupción o suspensión definitiva de la TAR.

En general no se debe intentar interrupciones de tratamiento estructuradas, planeadas, ya que si bien existen estudios de este tipo en adultos, hasta el momento los datos existentes en lactantes, niños y adolescentes son mínimos. La discontinuación o interrupción planeada de terapia ha sido planteada con el fin de reducir la toxicidad, los costos, y la falla relacionada a las drogas ARVs. En niños, sin embargo, a veces es necesaria la interrupción o discontinuación de la TAR en eventos no planeados (p. ej. enfermedad aguda, toxicidad grave) o en eventos planeados (ej. cirugías electivas que no permiten la ingesta oral, o a petición del paciente o sus padres).

Frente a interrupciones planeadas de corto tiempo, todos los ARVs deben ser discontinuados al mismo tiempo y, apenas sea posible, debiera permitirse continuar la TAR regular. Si la interrupción va a ser prolongada o frente a toxicidades severas, entonces debiera suspenderse toda la terapia. Esto no es problemático si los medicamentos tienen vidas medias similares, pero sí puede serlo cuando la TAR contempla agentes con una vida media más larga como son NVP y EFV. En este caso, algunos expertos recomiendan suspender los ITRNN primero y continuar las otras drogas antiretrovirales (por ej. esqueleto de ITRN o IP) por un período de tiempo (¿1 a 3 semanas?). Otra alternativa es reemplazar el ITRNN por un IP por hasta 4 semanas previos a la interrupción de todas las drogas.

En el caso de toxicidad de la TAR que pone en peligro la vida, todas las drogas debieran suspenderse inmediatamente independiente de su vida media.

#### Causas suspensión definitiva de TAR en Niños con VIH:

- Toxicidad acumulativa.
- Dificultad en cumplimiento del tratamiento.
- Pérdida de eficacia de regímenes disponibles.
- Pobre calidad de vida.
- Decisión del paciente, de sus padres o tutores legales.

**Tabla N°1. Clasificación CDC 1994 Para Menores De 13 Años**

	<b>N: Asintomático</b>	<b>A: Síntomas leves</b>	<b>B: Síntomas moderados</b>	<b>C: Síntomas severos</b>
<b>1: Sin supresión inmune</b>	N1	A1	B1	C1
<b>2: Supresión moderada</b>	N2	A2	B2	C2
<b>3: Supresión severa</b>	N3	A3	B3	C3

**CATEGORIAS CLÍNICAS PARA NIÑOS MENORES DE 13 AÑOS, CON INFECCIÓN POR VIH (CLASIFICACIÓN CDC 1994).**

▪ **CATEGORÍA N: SIN SÍNTOMAS**

Niños sin síntomas o signos, o que tienen sólo una de las condiciones de la Categoría A

▪ **CATEGORÍA A: LEVEMENTE SINTOMÁTICOS**

Niños con 2 o más de las siguientes condiciones (pero ninguna de las condiciones de las Categorías B y C), presentes en forma persistente o recurrente

- Linfadenopatía (  $\geq 0,5$  cm en más de 2 sitios; bilateral = 1 sitio)
- Hépatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infección aguda: respiratoria alta, sinusitis u otitis media

▪ **CATEGORIA B: MODERADAMENTE SINTOMÁTICOS**

Niños que tienen algunas de las siguientes condiciones:

- Anemia ( $< 8$  gr/ dl), neutropenia ( $< 1000/ \text{mm}^3$ ) o trombocitopenia ( $< 100\ 000/ \text{mm}^3$ ) persistente ( $\geq 30$  días)
- Fiebre persistente (duración  $> 1$  mes)
- Meningitis, neumonía o sepsis bacteriana (un episodio)
- Candidiasis orofaríngea (algorra) persistente ( $> 2$  meses), en niños  $>$  de 6 ms de edad
- Diarrea recurrente o crónica
- Infección por citomégalo virus (CMV), inicio antes 1 mes de edad
- Estomatitis por virus herpes simple (VHS), recurrente (más de 2 episodios por año)
- Bronquitis, neumonitis, o esofagitis por VHS, inicio antes 1 mes de edad
- Varicela diseminada (varicela complicada)
- Herpes zoster: 2 o más episodios o más de un dermatoma
- Toxoplasmosis, inicio antes 1 mes de edad
- Nocardiosis
- Neumonitis intersticial linfóide (NIL) o hiperplasia linfóide pulmonar
- Hepatitis, cardiomiopatía, nefropatía
- Otras: Leiomyosarcoma

▪ **CATEGORIA C: SEVERAMENTE SINTOMÁTICOS**

Niños con cualquiera de las condiciones enumeradas en la definición de caso de SIDA de 1987, con excepción de NIL

- Infecciones bacterianas confirmadas, serias (septicemias, neumonías, meningitis, infecciones óseas o articulares, abscesos profundos), múltiples o recurrentes ( $\geq 2$  en 2 años)
- Candidiasis, esofágica o pulmonar (bronquio, tráquea, pulmones)
- Criptococosis, extrapulmonar
- Enfermedad por CMV (en sitios otros que hígado, bazo o ganglios linfáticos), inicio  $> 1$  mes de edad
- Infección por VHS: úlceras mucocutáneas  $> 1$  mes de duración, o bronquitis, neumonitis, o esofagitis de cualquiera duración, inicio  $> 1$  mes de edad
- Neumonía por *P.jirovecii*
- Criptosporidiosis o isosporiasis con diarrea duración  $> 1$  mes
- Toxoplasmosis cerebral, inicio  $> 1$  mes de edad
- Septicemias por Salmonellas no tíficas, recurrentes
- Mycobacterium tuberculosis, infección diseminada o extrapulmonar
- Infecciones diseminadas por otros mycobacterium
- Infecciones por otros agentes oportunistas
- Linfoma, primario, en el cerebro
- Otros linfomas
- Sarcoma de Kaposi
- Encefalopatía progresiva por VIH, presente por  $> 2$  meses en ausencia de una enfermedad concurrente otra que la infección por VIH que pudiera explicar los hallazgos: falla para alcanzar o pérdida de los logros del desarrollo o de la habilidad intelectual; daño del crecimiento cerebral o microcefalia; déficit motor adquirido simétrico (2 o más de paresia, reflejos patológicos, ataxia, o disturbios en la marcha)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Síndrome de emaciación :
  1. pérdida de peso persistente,
  - +
  - 2 A.- diarrea crónica ( $\geq 2$  deposiciones blandas/día por  $\geq 30$  días),
  - O
  - 2 B.- fiebre documentada (por  $\geq 30$  días , intermitente o constante)

**CATEGORIAS INMUNOLÓGICAS PARA NIÑOS MENORES DE 13 AÑOS, CON INFECCIÓN POR VIH (CLASIFICACIÓN CDC 1994).**

- **CATEGORÍA 1:** SIN INMUNOSUPRESIÓN.
- **CATEGORÍA 2:** INMUNOSUPRESIÓN MODERADA.
- **CATEGORÍA 3:** INMUNOSUPRESIÓN SEVERA.

**CATEGORÍAS INMUNOLÓGICAS CDC 1994 POR EDAD**

	< 12 meses	< 12 meses	1 – 5 años	1 – 5 años	6 – 12 años	6 – 12 años
	CD4	%	CD4	%	CD4	%
1	$\geq 1.500$	$\geq 25$	$\geq 1.000$	$\geq 25$	$\geq 500$	$\geq 25$
2	750 – 1.499	15 - 24	500 – 999	15 – 24	200 - 499	15 – 24
3	$< 750$	$< 15$	$< 500$	$< 15$	$< 200$	$< 15$

**Tabla N° 2. Manifestaciones de etapa B a considerar para inicio de TAR en niños en Chile, 2009**

**En Etapa B, considerar (especialmente si CD4 y/o CV en valores de riesgo para la edad) si:**

- Neumonitis intersticial linfóide (B: SIDA)
- Enfermedad pulmonar crónica, incluyendo bronquiectasias
- Neumonía bacteriana recurrente (sin etiología)
- Candidiasis orofaríngea severa o recurrente
- TBC
- Síndrome febril prolongado
- Diarrea crónica
- Plaquetopenia
- Nefropatía
- Cardiomiopatía

**Además considerar si hay baja importante de peso, pero que aún no ha llegado a la emaciación.**

NIL, TBC, trombocitopenia, requiere de medición de CD4 para la determinación de necesidad de terapia inmediata. Si no hay inmunosupresión severa es preferible retardar el inicio de la TAR.

**Tabla N° 3. Parámetros Inmunológicos y Viroológicos decisivos en inicio TAR en Niños, en Chile, 2009**

Edad (años)		% CD4	CV alta*	Observar y monitorear**
< 1 a	0 - < 3 ms	< 30 %	> 1 millón	Entre 300 000- 1 millón
	3 - < 6 ms	< 25 %		
	+ 6 - < 12ms	< 20%		
1 a 3 años		< 20%	> 300 000	Entre 100-000 – 300 000
3 a 5 años		< 15%	> 250 000	Entre 100 000 - 250 000
≥ 5 años		<15% o < 200 cels CD4		

CV\* copias / mL

\*\* Monitoreo más frecuente

Porcentajes de <5% equivalen a recuentos absolutos de CD4/mm3 de < 250-300 en < 1 año, de <150-200 entre 1 a 5 años y 0 a <100 en ≥ 6 años de edad.

**Tabla N° 4. Graduación Toxicidades Específicas**

TOXICIDADES ESPECÍFICAS	Grado1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hematocrito (%)	30%	25-29%	20-24%	≤ 19%
Hemoglobina (grs/dl)	10	9-9.9	8-8.9	6-7.9
Hemoglobina (grs/dl): - niños > 60 días, o > 3 ms a < 2 años	8.5 a 8.9- 9.0 a 9.9	7.0 a 7.5 – <8.5 a 8.9	6.5 - <7 a <7.5	< 6.5 o síntomas clínicos severos atribuibles a anemia (ej. falla cardíaca), refractaria a terapia de soporte
Hemoglobina (grs/dl) - niños ≥ 2 años	10-10.9	7-9.9	< 6.5 a < 7.0	Insuficiencia cardíaca secundaria a anemia
Glóbulos blancos (/mm <sup>3</sup> )	2000 – 3999	1000 - 1999	500 - 999	< 500
Recuento neutrófilos (/mm <sup>3</sup> )	750 a 1000 a 1200 a 1499	400 a 500 a 750 a 999	250 a 399 a 500 a 749	< 250 a < 500
Recuento plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	60 000 a 100 000 a < 125 000	30000 – 50 000 a 60 000 a 75 000 a < 100 000	10000 – 25 000 a 30 000 a < 50 000	< 10000 - < 25 000 o petequias o hemorragias
Glicemia (mgs/dl), nivel alto, NO en ayunas,	116-160	161-< 251	251-500	> 500 o ceto-acedosis
Glicemia (mgs/dl), nivel alto, en ayunas	110-125 ≥ 100-110	126- 250	251-500	> 500
Colesterol total (mg/dl )	< 170-<200	200-<300	> 300	No aplica
Colesterol LDL (mg/dl )	< 110 < 100	110-129	> 130	No aplica
Colesterol HDL mg/dl	≤ 40 o ≤ 45			
Triglicéridos (mgs/dl)	150-200 ≥100-110 niños > 10 a: ≥ 150	200-300	300-400	> 400-500
Acidosis metabólica (HCO <sub>3</sub> :mEq/l)	19 – 21	15 – 18	10 - 14	< 10
Creatinina (x límite máx normal)	1.1 – 1.5	1.6 – 3.0	3.1 – 6.0	> 6 o diálisis
2 ms- 2años	0,6-0,8	0,9-1,1	1,2-1,5	>1,5
2 años- adolescentes	0,7-1,0	1,1-1,6	1,7-2,0	> 2,0
Adolescentes	1,0-1,7	1,8-2,4	2,5-3,5	> 3,5
Clerance Creatinina cc/min/1,73m2	60-75	50-59	35-49	<35

TOXICIDADES ESPECÍFICAS	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Bilirrubina (x límite máx norm)</b>	1.1 – 1.5	1.6 – 2.5	2.6 – 5.0	> 5
<b>GOT o AST (x límite máx norm)</b>	1.25 – 2.5	2.6 – 5.0	5.1 – 10.0	> 10
<b>GPT o ALT (x límite máx norm)</b>	1.25 – 2.5	2.6 – 5.0	5.1 – 10.0	> 10
<b>GGT (x límite máx normal)</b>	1.25 – 2.5	2.6 – 5.0	5.1 – 10.0	> 10
<b>Fosfatasa alcalinas (x lím máx norm )</b>	1.25 – 2.5	2.6 – 5.0	5.1 – 10.0	> 10
<b>Lipasa (x límite máx normal)</b>	1.1 – 1.5	1.4 – 3.0	2.1 – 5.0	> 5 o pancreatitis
<b>Amilasa (x límite máx normal)</b>	1.1 – 1,5	1.4 – 2.0	2.1 – 5.0	> 5 o pancreatitis
<b>Ac. Láctico en sangre</b>	2.1	2.1 a 5 mmol /L	5 a 10 mmol /l	> 10 mmol / L
<b>Lactato</b>	< 2.0 x ULN sin acidosis	≥ 2.x ULN sin acidosis	Lactato aumentado con pH < 7.3 sin consecuencias que pongan en peligro la vida o condiciones relacionadas presentes	Lactato aumentado con pH < 7.3 con consecuencias que ponen en peligro la vida (ej. hechos neurológicos, coma) o condición relacionada presente

TOXICIDADES ESPECÍFICAS	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Náuseas</b>	Transitorias (< 24 hrs) o intermitente	Náuseas persistentes → disminución ingesta oral por 24-48 hrs	Náuseas persistentes → ingesta oral mínima por > 48 hrs o necesidad de rehidratación agresiva (ej. iv)	Náuseas persistentes → no o mínima ingesta oral resultando en deshidratación con necesidad rehidratación agresiva iv.
<b>Vómitos</b>	1 en 24 hr o aislados, transitorios o intermitentes, sin o con mínima interferencia con ingestión oral	2 a 5 en 24 hr o frecuentes; puede haber deshidratación leve	6 a 10 en 24 hr o persistentes o hipotensión o requiere de hidratación iv	> 10 en 24 hr o hipotensión severa (shock) o requiere de hospitalización

<b>TOXICIDADES ESPECÍFICAS</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>Diarrea</b>	Transitoria o intermitente, 2 -3 x día o de menor consistencia	Deposiciones de menor consistencia y/o de mayor frecuencia 4-6 y/o nocturna En < 1 año puede haber leve deshidratación	Deposiciones sanguinolentas o de menor consistencia, líquidas, y/o de mayor frecuencia 7-9 x día, con deshidratación moderada, y/o hipotensión, requiere de hidratación iv	Muy frecuentes, > 10 x día, con consecuencias que ponen en peligro la vida (deshidratación severa, hipotensión severa, shock) requiriendo de hospitalización
<b>Litiasis renal</b>	<b>Grado 4:</b> Hematuria severa y/o insuficiencia renal obstructiva			
<b>Polineuropatía</b>	Leve	Requiere manejo del dolor	Interfiere con el sueño	Limita la marcha
<b>Neuropatía y Miopatía (debilidad neuromuscular)</b>	Asintomático con fuerzas disminuidas al ex. o debilidad muscular mínima no causando o causando mínima interferencia con actividades sociales y de funcionamiento usuales	Debilidad muscular causando más que mínima interferencia con actividades sociales y de funcionamiento usuales	Debilidad muscular causando inhabilidad para lograr actividades sociales y de funcionamiento usuales	Debilidad muscular causando inhabilidad para lograr funciones de auto-cuidado básico O debilidad de músculos respiratorios causando daño de ventilación
<b>Neuropatías dolorosas (alteración neurosensorial)</b>	Asintomático con alteración sensorial al examen O mínimas parestesias no causando o causando mínima interferencia con actividades sociales y de funcionamiento	Alteración sensorial o parestesias causando mayor que mínima interferencia con actividades sociales y de funcionamiento usuales	Alteración sensorial o parestesias causando inhabilidad para lograr actividades sociales y de funcionamiento usuales	Alteraciones sensoriales discapacitantes o parestesias causando inhabilidad para lograr funciones de auto-cuidado básico.
<b>Alteraciones psíquicas (humor, conducta, personalidad)</b>	Sin o con mínima interferencia con actividades sociales y de funcionamiento usuales	Mayor interferencia con actividades sociales y de funcionamiento usuales	Causan inhabilidad para logro de actividades sociales y de funcionamiento usuales	Conducta potencialmente dañina para si mismo o para otros o que ponen en peligro la vida

<b>TOXICIDADES ESPECÍFICAS</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>Alteraciones del estado mental</b>	Cambios causando mínima interferencia con actividades sociales y de funcionamiento usuales	Leve letargia o somnolencia causando mayor que mínima interferencia con actividades sociales y de funcionamiento usuales	Inicio de confusión, daño de la memoria, letargia, o somnolencia causando inhabilidad para lograr actividades usuales sociales y de funcionamiento usuales	Inicio de delirio, obtundación o coma
<b>Alteración del SNC</b>	Ansiedad o depresión leve	Moderada	Severa, requiere asistencia	Psicosis aguda y/o hospitalización
<b>Rash / Alergia</b>	Rash macular leve localizado y/o prurito	Máculas o máculo-pápulas difusas, o rash morbiliforme o lesiones target	Generalizadas: macular, máculo papular o morbiliforme con vesículas o un número limitado de bulas o ulceraciones superficiales de mucosas limitadas a un sitio	- Lesiones bulosas extensas o generalizadas o S. Stevens Johnson o ulceraciones de mucosas en 2 o mas sitios distintos o exfoliación (necrolisis epidérmica tóxica) - Cualquier tipo de rash con fiebre alta y síntomas constitucionales
	Urticaria localizada de pocas horas	Urticaria localizada que requiere de medicación o angioedema suave	Urticaria generalizada o angioedema que requiere de medicación o broncoespasmo suave sintomático	Anafilaxia aguda, o broncoespasmo o edema laríngeo que ponen en riesgo la vida
<b>Hipersensibilidad a Abacavir:</b>				Rash con fiebre y/o síntomas digestivos o respiratorios

Se debe estar seguros que estas alteraciones son debidas a la terapia ARV, descartando otras causas de ellas.



**Tabla N° 5. Factores a tomar en cuenta para iniciar o considerar inicio de TAR**

<p><b>Factores virológicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Detección de virus antes de las 48-72 horas de vida (transmisión in útero).</li> <li>▪ <u>En hijos de madre VIH (+) con TAR en embarazo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Resultados de prueba de genotipificación en el RN, si efectuados.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Factores inmunológicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antecedentes de prematurez.</li> <li>▪ Bajos recuentos de CD4 al nacer y a edad temprana (&lt; 30% al nacer; &lt; 15% en período de lactante; &lt; 1500 cel / mm<sup>3</sup> a los 6 ms de edad).</li> <li>▪ Hipo-gammaglobulinemia precoz.</li> <li>▪ Hiper-gammaglobulinemia inicial → normalización precoz .</li> <li>▪ Células T y B con inmuno-fenotípico de aplasia / displasia tímica.</li> </ul> <p><b>Factores Clínicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Edad / patrón presentación primera manifestación clínica.</li> <li>▪ Retraso en el desarrollo del lenguaje.</li> <li>▪ Co-infecciones.</li> <li>▪ En Etapa B, tomar en cuenta si:</li> <li>▪ Presencia de algunas de las enfermedades señaladas en Tabla N°2.</li> </ul>
--

**Tabla N° 6. Esquema Mínimo para Monitorear TAR en Niños y Adolescentes**

T° después de inicio TAR	Monitoreo Toxicidad #	Monitoreo Adherencia y Eficacia
Basal, previo TAR	Historia clínica, ex. hematológico completo, ELG, perfil bioquímico¥	Recuento / porcentaje CD4, CV
1-2 semanas	Historia clínica	Monitorear adherencia
4-8 semanas	Historia clínica, ex. hematológico completo, ELG, perfil bioquímico¥	Monitorear adherencia, Recuento/porcentaje CD4, CV
Cada 3-4 meses*	Historia clínica, ex. hematológico completo, ELG, perfil bioquímico¥	Monitorear adherencia, Recuento/porcentaje CD4, CV
Cada 6-12 meses	Perfil lipídico	

# En TAR con NVP: medir perfil hepático cada 2 semanas el primer mes post-terapia.

¥ Según el ARV en uso se puede tener que solicitar enzimas pancreáticas,

- Se deben considerar monitoreos más frecuentes de CD4 y CV dependiendo de la edad (ej. < 6-12 meses de edad), en niños con sospecha de deterioro clínico, inmunológico y/o virológico, para confirmar valores anormales o cuando se cambia terapia.

**Tabla N° 7. Recomendaciones para cambio de TAR en caso de Falla de Tratamiento**

REGIMEN INICIAL	CAMBIO RECOMENDADO
2 ITRNs + ITRNN	2 ITRNs (según test de resistencia) + IP
2 ITRNs + IP	2 ITRNs (según test de resistencia) + ITRNN
	2 ITRNs (según test de resistencia) + IP alternativo (según test de resistencia) / rtv
	ITRNs (según test de resistencia) + ITRNN
	IP alternativo (según test de resistencia) / rtv
3 ITRNs (sólo en circunstancias especiales)	2 ITRNs (según test de resistencia) + ITRNN o IP
	ITRNs (según test de resistencia) + ITRNN
	IP
	IP
Regímenes fallando que incluyen ITRN, ITRNN, IP (sólo en circunstancias especiales)	> 1 ITRN (según test de resistencia) + Un IP más nuevo (según test de resistencia) / rtv
rtv: Ritonavir en bajas dosis como refuerzo de IP	

**Tabla N° 8. Estrategias a Considerar para Tratamiento de Niños Experimentados en TAR con Pocas Opciones de Tratamiento Activos Disponibles**

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Usar Enfuvirtida (T-20) como parte de un régimen multi-drogas. El enfuvirtida está aprobado en niños de &gt; 6 años y ha demostrado ser mas efectivo cuando se usa con al menos otra droga nueva como parte del régimen.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exhaltamiento farmacológico con RTV puede aumentar las concentraciones de la mayoría de los inhibidores de proteasas (excepto nelfinavir) y puede sobrepasar algún grado de resistencia a drogas; existen pocos datos de dosificación apropiada en niños de algunos de los inhibidores de proteasas antiguos (ej. SQV) reforzados con RTV, pero es posible considerarlos para niños mayores para quienes puede estar disponible información de droga.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Monitoreo terapéutico de droga, se puede considerar en algunos casos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Retratamiento con drogas previas puede ser útil, particularmente si ellas fueron discontinuadas por toxicidades que ahora pueden ser controladas. El re-usar drogas previas (aún con test de resistencia documentados) puede proveer algún grado de actividad ARV parcial. La terapia continuada de la droga y la mantención del virus resistente a drogas puede comprometer la afinidad por las drogas, pero no se sabe si esto tiene aplicabilidad clínica.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Uso de regímenes multi-drogas empíricos (incluyendo hasta 3 IPs y/o 2 ITRNNs) ha sido invocado por algunos, pero puede ser limitado por su complejidad, pobre tolerabilidad, e interacciones desfavorables entre drogas.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nuevas drogas ARVs: drogas de clases de ARVs que ya existen y con actividad contra virus resistentes, tal como los nuevos IPs Darunavir o Tipranavir (deber ser dados con refuerzo de bajas dosis de RTV), o el nuevo ITRNN etravirina, o drogas de una nueva clase de ARVs, con mecanismos nuevos de acción, tal como los antagonistas de CCR5, como Maraviroc, o los Inhibidores de Integrasa, como Raltegravir, incluyendo aquellos disponibles en ensayos clínicos o en acceso expandido. Optimamente, un agente activo nuevo debiera ser usado en el régimen con uno o más de otros agentes activos.</li> </ul>

**Tabla N° 9. Listado de ARV disponibles para niños en Sistema Público**

Zidovudina (AZT) 10mg/mL, 100mg, 300mg, 200mg/20mL
Lamivudina (3TC) 10mg/mL, 150mg
Abacavir (ABC) 20 mg/mL, 300mg
Didanosina (ddl) 4g/g, 100mg, 250mg EC y 400 mg EC
Estavudina (d4T) 15 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg
Zidovudina+Lamivudina (AZT/3TC) 300/150mg
Zidovudina+Lamivudina+Abacavir (AZT/3TC/ABC) 300/150/300 mg
Tenofovir (TDF) 300 mg
Tenofovir+Emtricitabina (TDF/FTC) 300/200mg
Indinavir (IDV)400 mg
Ritonavir (RTV) 100 mg
Saquinavir (SQV) 500 mg
Fosamprenavir (FosAPV) 700 mg
Lopinavir 200 mg/Ritonavir 50mg (LPV/RTV); Lopinavir 80 mg/Ritonavir 20mg (LPV/RTV);
Atazanavir (ATV) 150 mg, 200 mg, 300 mg
Darunavir 300 mg
Efavirenz (EFV) 30mg, 200mg y 600 mg
Nevirapina (NVP) 10mg, 200mg
Etravirina (ETR) 100 mg
Raltegravir 400 mg
Enfuvirtida 90 mg (Vial)
Maraviroc 150 mg, 300 mg

**Tabla Nº 10. ARV aprobados para terapia VIH en niños y niñas**

**Inhibidores Transcriptasa Reversa Análogos Nucleosidos**

- Abacavir (ABC) \*
- Didanosina (ddI) \*
- Lamivudina (3TC) \*
- Stavudina (d4T) \*
- Zidovudina (ZDV) \*
- Emtricitabina \* (no disponible en Chile)

**Inhibidores Transcriptasa Reversa Análogos No Análogos de Nucleosidos**

- Efavirenz (EFV) \*
- Nevirapina (NVP) \*
- Etravirina (ETV) \* §

**Inh. Proteasas ¥:**

- Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) \*
- Nelfinavir (NFV) \* #
- Ritonavir (RTV) \*
- Recientemente aprobadas:
  - Fosamprenavir (FPV) \* (sin refuerzo de RTV en  $\geq 2$  años y reforzada con
  - RTV en  $\geq 6$  años
  - Atazanavir (ATV) \*, en  $> 6$  años
  - Darunavir (DRV) \*, en  $> 6$  años
  - Tipranavir (TPV) \*, en  $> 2$  años (no disponible en Chile)

**Inh.Fusión:**

- Enfuvirtida (ENF): aprobada en  $> 6$  años

\* Existen formulaciones pediátricas o tabletas de tamaño adecuado para niños.

§ ETV: estudios en niños, aún no aprobado en niños. Sólo formulación para adultos, pero tableta es dispersable.

¥ Indinavir (IDV) y Saquinavir (SQV) reforzados con RTV: algunos estudios en niños; aprobados en adolescentes (SQV en  $\geq 16$  años).

# Discontinuado en Chile; nuevamente disponible en otros países.

## **5.- IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA**

### **5.1 Situación de la atención del VIH/ SIDA en Chile y barreras para la implementación de las recomendaciones**

#### **5.1.1 Organización de las redes de atención**

La atención de las personas con VIH/ 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 que viven 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 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 tratamiento (140). 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 PVVIH 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 las PVVIH 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.

#### **5.1.2 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 RRHH

heterogéneas cuantitativa y cualitativamente, pero en general se ha objetivado un déficit de dotación de profesionales.

- Gestión y descentralización: la gestión de los tratamientos antirretrovirales 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 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.

## 5.2 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.

## 5.3 Evaluación de cumplimiento

La evaluación del cumplimiento de las recomendaciones, la adherencia a la Guía y los desenlaces de los pacientes se realizará mediante:

### 5.3.1 Indicadores de proceso

Se controlarán algunos de los siguientes indicadores:

- $\text{N}^\circ$  de Centros de Atención VIH que disponen de la Guía en forma fácilmente accesible/  $\text{Total de Centros de Atención VIH} \times 100$ .
- $\text{N}^\circ$  de profesionales de la salud que han sido capacitados en los contenidos de la Guía por Centro de Atención VIH/  $\text{N}^\circ$  total de profesionales de la salud que se desempeñan en el Centro  $\times 100$ .
- $\text{N}^\circ$  de prescripciones de TAR que se ajustan a la Guía/  $\text{N}^\circ$  total de prescripciones de TAR del Centro  $\times 100$ .
- $\text{N}^\circ$  de Protocolos completos de Transmisión Vertical de acuerdo a la Guía/  $\text{N}^\circ$  de embarazadas por Centro  $\times 100$ .

### 5.3.2 Indicadores de resultados

Se controlarán algunos de los siguientes indicadores:

- $\text{N}^\circ$  de pacientes en TAR fallecidos atendidos en el Centro de Atención VIH/  $\text{N}^\circ$  total de pacientes en TAR en el Centro de Atención VIH \* 100.
- $\text{N}^\circ$  de pacientes en TAR atendidos en el Centro de Atención VIH que progresan a SIDA/  $\text{N}^\circ$  total de pacientes en TAR en el Centro de Atención VIH \* 100.
- $\text{N}^\circ$  de pacientes con fracaso de TAR en el Centro de Atención VIH/  $\text{N}^\circ$  total de pacientes en TAR en el Centro de Atención VIH \* 100.
- $\text{N}^\circ$  de pacientes con cambio de TAR por toxicidad en el Centro de Atención VIH/  $\text{N}^\circ$  total de pacientes en TAR en el Centro de Atención VIH \* 100.



## 6.- 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.

### 6.1 Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

### Grupo de trabajo VIH/SIDA ADULTOS

<b>Dr. Carlos Pérez</b>	Médico Internista Infectólogo Jefe Programa de Enfermedades Infecciosas y Profesor Asociado de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Director Hospital Clínico Universidad Católica Ex Presidente Sociedad Chilena de Infectología Miembro Comité Consultivo SIDA de la Sociedad Chilena de Infectología
<b>Dra. Patricia Vásquez</b>	Médica Internista Infectólogo 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
<b>Dr. Marcelo Wolff</b>	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
<b>Dr. Alejandro Afani</b>	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
<b>Dra. Elba Wu</b>	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
<b>Dr. 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
<b>Dr. Carlos Pilasi</b>	Médico Cirujano, Ginecólogo Obstetra Master en SIDA Universidad de Barcelona Consejero técnico Médicos sin Fronteras Francia
<b>EU Sra. Gloria Berrios</b>	Enfermera Universitaria. Encargada Area Atención Integral Comisión Nacional del SIDA, DIPRECE, Subsecretaría de Salud Pública
<b>EU Sra. Edith Ortiz</b>	Egresada de Magister en Políticas Públicas en Salud , U de Chile Coordinadora Ejecutiva Comisión Nacional del SIDA (2005-2008) DIPRECE Subsecretaría de Salud Pública

<b>Dr Anibal Hurtado</b>	Médico-cirujano, Dermatólogo Instructor Facultad de Medicina U. De Chile. Socio titular, Sociedad Chilena de Dermatología, Servicio de Dermatología Hospital del Salvador Coordinador Ejecutivo Comisión Nacional del SIDA, DIPRECE. Subsecretaría Salud Pública
<b>Pamela Vásquez</b>	Secretaría Técnica GES División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud
<b>Dolores Tohá</b>	Secretaría Técnica GES División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud

### Grupo de trabajo VIH/SIDA Niños y niñas

<b>Elba Wu H</b>	Médico, Pediatra, Infectóloga, Sociedad Chilena de Pediatría. Presidenta Comité Nacional de SIDA Pediátrico ( SOCHIPE) de Sociedad Chilena de Pediatría. Fac. Medicina, Pediatría, Hospital San Juan de Dios.
<b>Carmen Larrañaga.L</b>	Médico, Pediatra, Viróloga. Sociedad Chilena de Pediatría Secretaria Comité Nacional de SIDA Pediátrico de Sociedad Chilena de Pediatría. Virología, Facultad de Medicina de Universidad de Chile
<b>EU Sra. Gloria Berrios</b>	Enfermera Universitaria. Encargada Area Atención Integral Comisión Nacional del SIDA, DIPRECE, Subsecretaría de Salud Pública
<b>EU Sra. Edith Ortiz</b>	Egresada de Magister en Políticas Públicas en Salud , U de Chile Coordinadora Ejecutiva Comisión Nacional del SIDA (2005-2008) DIPRECE Subsecretaría de Salud Pública
<b>Dr Anibal Hurtado</b>	Médico-cirujano, Dermatólogo. Instructor Facultad de Medicina U. De Chile. Socio titular, Sociedad Chilena de Dermatología, Servicio de Dermatología Hospital del Salvador. Coordinador Ejecutivo Comisión Nacional del SIDA, DIPRECE. Subsecretaría Salud Pública
<b>Pamela Vásquez</b>	Secretaría Técnica GES División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud
<b>Dolores Tohá</b>	Secretaría Técnica GES División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud

#### *Diseño y diagramación de la Guía*

*Lilian Madariaga*

*Secretaría Técnica GES  
División de Prevención y Control de Enfermedades  
Subsecretaría de Salud Pública  
Ministerio de Salud*

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

## 6.2 Declaración de conflictos de interés

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

El Dr. Carlos Pérez ha declarado los siguientes conflictos de interés:

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

La Dra. Patricia Vásquez ha declarado los siguientes conflictos de interés:

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

El Dr. Marcelo Wolff ha declarado los siguientes conflictos de interés:

- Miembro de consejo asesor latinoamericano de Merck, Sharp and Dohme
- Apoyo educacional para asistencia e invitación a eventos científicos en el país y el extranjero por parte de MSD; Abbott; Bristol-Myers-Squibb y GlaxoSmithKline
- Apoyo financiero de MSD 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 Laboratorios Abbott y MSD

El Dr. Alejandro Afani 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 Roche, MSD; Abbott; Bristol-Myers-Squibb, Pfizer y GlaxoSmithKline
- Apoyo financiero de MSD, 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 GlaxoSmithKline, MSD, y Schering Plough.

El Dr. Carlos Beltrán 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 MSD; 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 de Laboratorio MSD
- Honorario por participación en reunión científica de Bristol Myers Squibb en el extranjero
- Participación en protocolos de investigación clínica con GlaxoSmithKline, MSD, Bristol Myers Squibb, Tibotec y Schering Plough.

El Dr. Carlos Pilasi ha declarado no poseer conflictos de interés.

### 6.3 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 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.

### 6.4 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.

### 6.5 Validación de la Guía

No se consideró 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.

Previo a su publicación, la sección de niños y niñas de esta guía fue sometida además a revisión por:

Dra Anamaría Peña.	Médico Encargado Programa VIH/SIDA Hospiral Sótero del Río, Servicio de Salud Metropolitano Sur
Dra María Isabel Galaz Letelier	Médico Encargado Programa VIH/SIDA del Hospital Roberto del Río, Servicio de Salud Metropolitano Norte

## **6.6 Vigencia y actualización**

Se considera un plazo de vigencia no inferior a 3 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. Abreviaturas utilizadas en la guía.**

/r	Boosting de Ritonavir
3TC	Lamivudina
AGREE	Appraisal of Guideline Research and Evaluation
AHRQ	Agency for Health Research and Quality
APP	Amenaza de parto prematuro
APRI	Antiretroviral Pregnancy Registry International
ARV	Antiretroviral
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
CD4	Linfocitos T CD4+
CMV	Citomegalovirus
CV	Carga Viral
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DM	Diabetes mellitus
DRV	Darunavir
EC	Cápsulas entéricas
EFV	Efavirenz
EMS	Etilmetanosulfonato
ETS	Enfermedades de transmisión sexual
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
GALT	Tejido linfóide del tubo digestivo
gr	Gramos
IDV	Indinavir
II	Inhibidores de la integrasa
IF	Inhibidores de fusión
IFI	Inmunofluorescencia directa
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
IV	Intravenoso
Kgs.	Kilogramos
LIA	Inmunoblot
LGP	Linfadenopatía generalizada persistente
LPV/ r	Lopinavir con boosting de Ritonavir
mg	Miligramos
ml	Mililitros
NAVIH	Nefropatía asociada a VIH
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
NHS	Nacional Health Service
NIH	National Institute of Health

NIL	Neumonitis Intersticial Linfoide
PAP	Papanicolau
PBQ	Perfil bioquímico
PCR	Reacción de Polimerasa en Cadena
PEEC	Programa de evaluación externa de calidad
PTGO	Prueba de tolerancia a la glucosa oral
PVVIH	Personas viviendo con VIH
RIPA	Radioinmunoprecipitación
RN	Recién nacido
RPM	Rotura prematura de membranas
RTV	Ritonavir
RVS	Respuesta virológica sostenida
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIRI	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
SQV	Saquinavir
SRI	Síndrome de reconstitución inmune
TAM	Mutaciones para análogos de Timidina
TAR	Terapia antiretroviral
TDF	Tenofovir difumarato
TR	Transcriptasa Reversa
TV	Transmisión vertical
VHB	Virus Hepatitis B
VHC	Virus Hepatitis C
VHS	Virus Herpes Simple
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

## **ANEXO 2. Niveles de evidencia y grados de recomendación**

Tabla Niveles de Evidencia

<b>Nivel de Evidencia</b>	<b>Tipo de Diseño de investigación</b>
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 Grados de Recomendación

<b>Grado Recomendación</b>	<b>Fortaleza de las Recomendaciones</b>
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



### **ANEXO 3. 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.**

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 EEUU 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 periodo de 3 meses después de adquirido el virus como el periodo de tiempo en que la mayoría de las personas desarrollan anticuerpos antiVIH detectables<sup>1</sup> por el examen. A este tiempo se le denomina Período 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<sup>2</sup>.

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

<sup>1</sup> [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5019a1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5019a1.htm).

<sup>2</sup> Ley 19.779 y Reglamento del Examen para la Detección del Virus de Inmunodeficiencia humana, Decreto N° 182 de 2005

- Hospitales clínicos universitarios
- Hospitales institucionales
- Organismos no gubernamentales (ONG) que cumplen con los requisitos normativos para toma de exámenes.

## Diagnóstico

La infección por VIH se asocia en todas sus etapas con 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, 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 tratamiento.

La detección de la infección por VIH se basa en exámenes sanguíneos estándar, 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<sup>3</sup>.

Aproximadamente, un 55% de los tamizajes reactivos que ingresan al Instituto de Salud Pública, Laboratorio de Referencia Nacional para la confirmación, son confirmados como positivos y alrededor de un 66% de éstos corresponde 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 que el paciente es confirmado como 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 carga viral, 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 VIH.

---

<sup>3</sup> 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.**

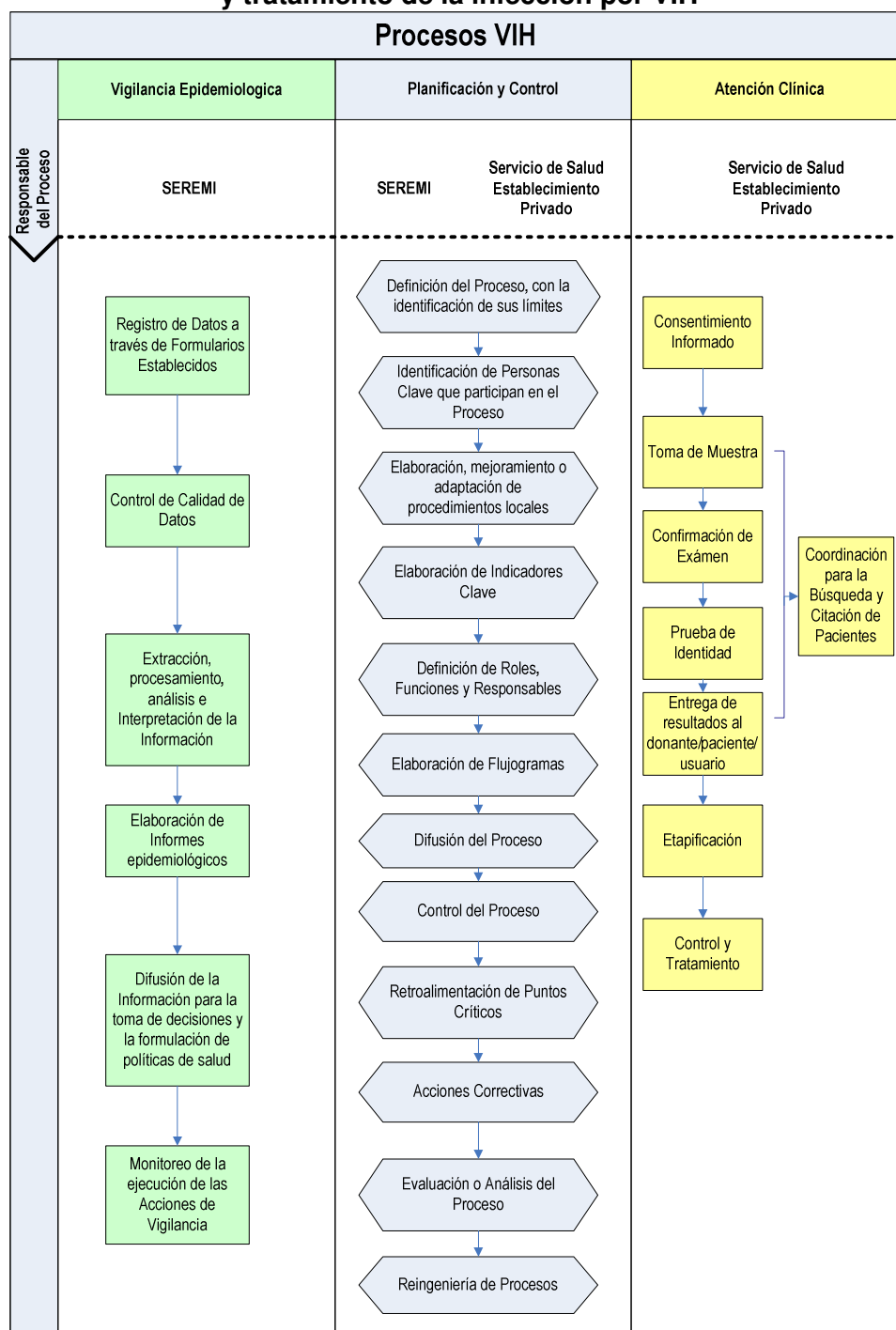
En la detección, diagnóstico, control y tratamiento de la infección por VIH se identifican tres procesos fundamentales. (ver ilustración 1)

*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.

# **Ilustración N° 1 Procesos relevantes para la detección, diagnóstico y tratamiento de la infección por VIH**



## 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<sup>4</sup> 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<sup>5</sup>

Identificación de la prestación requerida

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Decreto N° 433 de 1993, del Ministerio de Salud, Reglamento de Laboratorios Clínicos

### Datos del usuario/paciente

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

### Datos profesional solicitante<sup>6</sup>

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

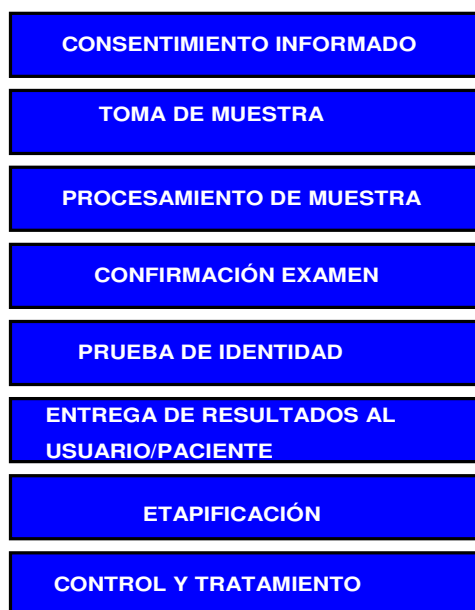
En el caso de los donantes<sup>7</sup> que son confirmados por el Instituto de Salud Pública como positivos, entran al mismo proceso asistencial.

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.



<sup>6</sup> Decreto N° 433 de 1993, del Ministerio de Salud, Reglamento de Laboratorios Clínicos.

<sup>7</sup> Donante: se refiere a aquella persona que acude a un Establecimiento de Salud a donar sangre u órganos

## Consentimiento informado

En Chile, la Ley 19.779 y el Reglamento del Examen para la Detección del Virus de Inmunodeficiencia Humana, 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.»

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**<sup>8</sup>, 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 quienes intervienen en el proceso del examen y, por lo tanto, están sujetos a mantener la confidencialidad de la información<sup>9</sup>.

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 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 —tanto de nivel primario como 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 del 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.

<sup>8</sup> Esta puede formar parte de una consulta o un control, o ser una actividad independiente.

<sup>9</sup> 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".

Los tipos de consejería asociada al examen de detección del VIH, los tipos de usuarios y las respectivas definiciones corresponden a lo indicado en el cuadro siguiente:



<b>Tipos de Consejería según tipos de Usuarios</b>		
<b>Tipo de Consejería asociada al examen de detección</b>	<b>Tipo de Usuario</b>	<b>Definición</b>
<b>Consejería y detección del VIH en donantes de sangre y órganos</b>	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 screening 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.
<b>Consejería y detección del VIH en el que el profesional de salud ofrece el examen<sup>10</sup></b>	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.
<b>Consejería y detección del VIH por iniciativa del usuario/a</b>	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.

<sup>10</sup> 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 Exenta N° 527/04 del MINSAL. <sup>10</sup> 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. <sup>10</sup> Norma de Manejo y Tratamiento de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), aprobada por Decreto Exento N° 424 del 17 de Julio de 2008; <sup>10</sup> 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"

## **ANEXO 4. CLASIFICACIÓN DE LAS ETAPAS DE LA INFECCIÓN POR VIH.**

### **ENFERMEDADES OPORTUNISTAS EN VIH/ SIDA**

A.-	Infección asintomática
	Infección aguda
	Linfadenopatía generalizada persistente
B.-	Infección <b>crónica</b> sintomática, sin condiciones definitorias de SIDA. Incluye:
	▪ Candidiasis orofaríngea o vaginal >1 mes
	▪ Síndrome diarreico crónico >1 mes
	▪ Síndrome febril prolongado >1 mes
	▪ Baja de peso <10 Kgs.
	▪ Leucoplaquia oral vellosa
	▪ Herpes Zoster >1 episodio o >1 dermatoma
	▪ Listerosis
	▪ Nocardiosis
	▪ Angiomatosis bacilar
	▪ Endocarditis, meningitis, neumonía, sepsis
	▪ Proceso inflamatorio pélvico
	▪ Polineuropatía periférica
	▪ Púrpura trombocitopénico idiopático
	▪ Displasia cervical
C.-	Condiciones clínicas indicadoras de SIDA. Incluye:
	▪ Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar
	▪ Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>
	▪ Criptococosis meníngea o extrapulmonar
	▪ Toxoplasmosis cerebral
	▪ Enfermedad por micobacterias atípicas
	▪ Retinitis por CMV
	▪ Candidiasis esofágica, traqueal o bronquial
	▪ Encefalopatía 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 cervicouterino invasor
	▪ Síndrome consuntivo

## **ANEXO 5. CLASIFICACIÓN CDC 1993**

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

**xxx: SIDA**

## **ANEXO 6. LISTADO DE ARV DISPONIBLES PARA PVVIH ADULTOS EN EL SISTEMA PÚBLICO DE SALUD**

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

## **ANEXO 7. PRINCIPALES TOXICIDADES DE LOS ANTIRETROVIRALES**

<b>ARV</b>	<b>Toxicidad principal</b>	<b>Otras toxicidades</b>
AZT	Anemia – Neutropenia	Gastrointestinal – Cefalea - Rash
d4T	Polineuropatía, Lipoatrofia, Acidosis láctica	Pancreatitis, Esteatosis hepática
3TC	--	Gastrointestinal - Cefalea
ddI	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	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 Abacavir.
- La toxicidad metabólica: lipodistrofia, dislipidemia, intolerancia a los Hidratos de Carbono y aumento del riesgo cardiovascular es común a todos los IP, excepto Atazanavir.

<b>Graduación de las principales toxicidades</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
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
Glóbulos blancos (/mm <sup>3</sup> )	2.500 - 3.999	1.000 - 2.499	800 - 999	< 800
Recuento neutrófilos (/mm <sup>3</sup> )	1.000 - 1.499	750 - 999	500 - 749	< 500
Recuento plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	75.000 - 99.000	50.000 - 74.999	20.000 - 49.999	< 20.000 o petequias
Hiperglicemia (mgs/100 ml)	116 - 160	161 - 250	251 - 500	> 500 o cetoacidosis
Hipertrigliceridemia (mgs/100 ml)	250 - 400	401 - 750	751 - 1250	> 1250
Acidosis metabólica (HCO <sub>3</sub> :mEq/l)	19 - 21	15 - 18	10 - 14	< 10
Creatinina (x límite máx normal)	1.1 - 1.5	1.6 - 3.0	3.1 - 6.0	> 6 o diálisis
Bilirrubina (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
Lipasa (x límite máx normal)	1.1 - 1.39	1.4 - 2.09	2.1 - 5.0	> 5 o pancreatitis
Amilasa (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 severa y/o hospitalización
Diarrea	3 - 4 x día	5 - 7 y/o nocturna	>7, hipotensión, hidratación EV	Hipotensión severa y/o hospitalización
Litiasis renal	Grado 4: Hematuria severa y/o insuficiencia renal obstructiva			
Polineuropatía	Leve	Requiere tratamiento	Interfiere con el sueño	Limita la marcha
Alteración del SNC	Ansiedad o depresión leve	Moderada	Severa, 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 8. AJUSTE DE DOSIS DE LOS ANTIRETROVIRALES EN INSUFICIENCIA RENAL**

<b>Antiretroviral</b>	<b>Dosis diaria</b>	<b>Dosis en Insuficiencia renal</b>
Zidovudina (AZT)	300 mgs c/ 12 horas	< 30 ml/ min: 300 mgs/ día
Lamivudina (3TC)	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 (ddI)	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 (T20)	90 mgs c/ 12 horas SC	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).

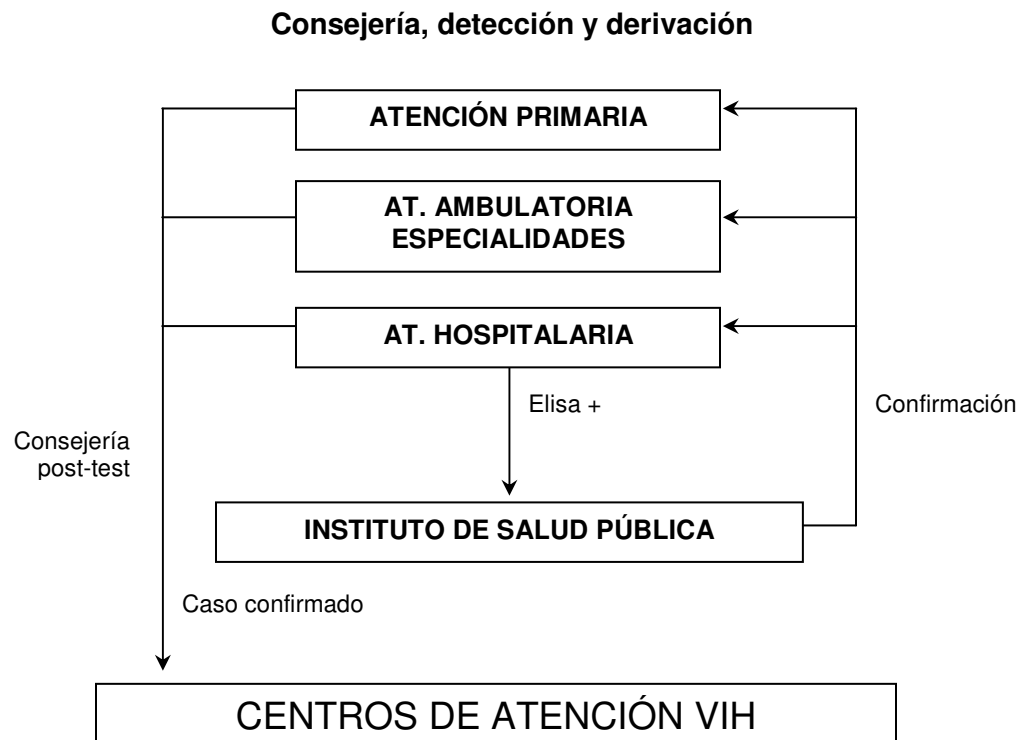
## **ANEXO 9. CLASIFICACIÓN DE ARV EN EMBARAZO, CONSIDERACIONES Y RECOMENDACIONES DE USO**

<b>Antiretroviral</b>	<b>Clasificación FDA</b>	<b>Consideraciones</b>	<b>Recomendaciones</b>
Zidovudina (AZT)	<b>C</b>	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 (3TC)	<b>C</b>	Sin evidencia de teratogenicidad. Si existe coinfección 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 (ddI)	<b>B</b>	Puede producir acidosis láctica fatal si se combina con d4T	INTR alternativo
Abacavir	<b>C</b>	Sin evidencia de teratogenicidad. Hipersensibilidad en 5-8% en no embarazadas; se desconoce datos en embarazo.	INTR alternativo
Tenofovir	<b>B</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	<b>D</b>	Malformaciones significativas	Debe evitarse en 1 <sup>er</sup> trimestre. Después deberá considerarse sólo después de haber analizado otras alternativas
Nevirapina	<b>B</b>	Sin evidencia de teratogenicidad. Aumento de toxicidad hepática potencialmente letal en mujeres con CD4>250/mm <sup>3</sup> al inicio de terapia	Si la mujer se embaraza utilizando NVP y es bien tolerada puede continuarse independiente de los CD4
Atazanavir	<b>B</b>	Sin evidencia de teratogenicidad Riesgo de aumento de bilirrubina en RN no observado clínicamente	IP alternativo. Indicar potenciado con Ritonavir
Lopinavir/ ritonavir	<b>C</b>	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>B</b>	Sin evidencia de teratogenicidad. Bien tolerado. Seguridad a corto plazo demostrada	IP alternativo. Indicar potenciado con Ritonavir



		para madre e hijo	
Ritonavir	<b>B</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 2º IP
Fosamprenavir	<b>C</b>	Limitada experiencia en humanos	Datos insuficientes para recomendar su uso
Darunavir	<b>C</b>	Sin experiencia en humanos	Datos insuficientes para recomendar su uso
Enfuvirtida (T20)	<b>B</b>	Limitada experiencia en humanos	Datos insuficientes para recomendar su uso
Raltegravir	<b>C</b>	Sin experiencia en humanos	Datos insuficientes para recomendar su uso

## **ANEXO 10. RED DE ATENCIÓN VIH/ SIDA EN EL SISTEMA PÚBLICO**



## **BIBLIOGRAFÍA 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](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](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/mm<sup>3</sup> or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm<sup>3</sup> 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, Becerra I, Karelovic S, 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; 272:462-473.
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 – 2064.
  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, Beltran C, Vasquez 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", 9<sup>th</sup> 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, Thiébaut 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 antirretroviral. Cohorte chilena de SIDA. Diciembre 2007 publicado con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud
  30. Moore RD, Keruly J, and Bartlett J. Person-years Lost by Late Presentation for HIV Care in Maryland CROI 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, MacArthur R , Henry W Neaton J, and Beirn T Community Prgms for Clin Res on AIDS (CPCRA) CROI 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 ,CROI 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. D:A:D 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: 1417-1426.
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: 441-446.
41. Cortés C, Beltrán C, Muñoz R, Daube E, Wolff M por el grupo SIDA Chile: Impacto de la inmunodepresión basal y su grado de recuperación al año de terapia antirretroviral en sobrevida, complicaciones oportunistas y reacción de recuperación inmune. *Rev Med Chile* 2008; 136: 1503 – 1510.
42. Lichtenstein K, Armon C, Buchacz K, Chmiel J, Moorman A, Wood K, et al. Initiation of antiretroviral therapy at CD4 cell counts  $\geq 350$  cells/mm<sup>3</sup> 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 - 929
44. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marincovich 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-Ramirez 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, Ajenjo C. ¿Es la anemia una contraindicación para iniciar Zidovudina en pacientes que inician terapia antiretroviral?. XXIII Congreso Chileno de Infectología 8-10 noviembre, 2006. Viña del Mar . Libro de resúmenes
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 - naive 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-naive 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, Echevarria 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, Schutz 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 4<sup>th</sup> 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 16<sup>th</sup> 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 Feb 1;47(2):161-7.
62. Wolff M, Diomedi A, Morales O, Bidart T, Dabanch J, Bustamante et als. 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): 886-894
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-Ramirez 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.4, 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 11<sup>th</sup> 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, Casiró A, Casiró A, Rosón B, Gatell JM; 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 Dec;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](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 SIDACHile. Coinfección VIH-VHB: Prevalencia, factores de riesgo e impacto en elección de TAR. XXIV Congreso Chileno de Infectología. Noviembre 2007
77. Pérez C, Cerón I, Fuentes G, Zañartu C, Balcells E, Ajenjo C, Rabagliati R, Labarca J, Acuña G. Coinfecciones por virus hepatitis B, virus hepatitis C, *Treponema 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 – 2049
79. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med.* 2009;150:104-110.
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 – 1391
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 – 1217
82. Torriani F, Rodriguez – Torres M, Rockstroh J, Lissen E, Gonzalez – Garcia 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 – 450
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 – 2848
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 – coinfecting persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451 – 459
85. Lai AR, Tashima KT, Taylor LE: Antiretroviral medication considerations for individuals co-infected with HIV and HCV. *AIDS Patient Care STDS.* 2006; 20: 678–692
86. Bani-Sadr F, Denoeud 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: 123–125
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. Aboulafia 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: 62-68
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, Rodriguez 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 Med Chil*. 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 Med Chile* 2007; 135: 1406-1413
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, et al. Characterization of virologic failure over 96 weeks by drug resistance and antiviral response in ART naïve 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, Grinsztejn 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, 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
109. Lonca M, Pilasi C, Perez I, Brunet M, Coll O, Laguno M, Calvo M, Gatell JM and Mallolas J Pharmacokinetics of Saquinavir 500mg Formulation + Ritonavir (1000/100mg BID) in HIV+ Pregnant Women During Pregnancy 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2008 and Postpartum.
110. Coll O, Suy A, Hernandez S, Pisa S, Lonca M, Thorne C, et al. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency virus-infected women: a new screening program for chromosomal anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):192-8.
111. Disponible en <http://www.apregistry.com/>
112. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 Jan 1989 - 31 July 2008. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2008. Available at: <http://www.APREgistry.com>.
113. Kourtis AP et al. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a Meta-analysis. *AIDS* 2007; 21:607-615
114. Sibai BM. Diagnosis, controversies and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. *Obst Gynecol.* 2004;103( 5 Pt1):981-91.
115. Grimbart S, Fisch C, Deschamps D, Berson A, Fromenty B, Feldmann G, Pessayre D. Effects of female sex hormones on mitochondria: possible role in acute fatty liver of pregnancy [Am J Physiol.](#) 1995 Jan;268(1 Pt 1):G107-15
116. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W; Women and Infants' Transmission Study Group. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission [J Acquir Immune Defic Syndr.](#) 2002 Apr 15;29(5):484-94
117. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin number 47, October 2003: Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. *Obstet Gynecol.* 2003. 102(4):875-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551023>  
Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion scheduled Cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Number 234, May 2000 (replaces number 219, August 1999). *Int J Gynaecol Obstet.* 2001 Jun;73(3):279-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11424912>
118. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Cordoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples: Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2003 Jun 10;108(2):137-41.
119. [http://www.nccc.ucsf.edu/Clinical\\_Resources/Guidelines/PDFs/PerinatalGLSafetyTox\\_Sup.pdf](http://www.nccc.ucsf.edu/Clinical_Resources/Guidelines/PDFs/PerinatalGLSafetyTox_Sup.pdf)  
Supplement: Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy
120. Stratton P, Tuomala RE, Abboud R et al. Obstetric and newborn outcomes in a cohort of HIV-infected pregnant women: a report of the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20:179-186.
121. Ciarnello A, Freedberg K, Chu J, Lockman S, Hughes M, Currier J et al, Lopinavir/ritonavir (LPV/r)-compared to nevirapine(NVP) -based ART following receipt of single dose nevirapine for prevention of mother- to-child transmission in South Africa : a cost-effectiveness analysis of the OCTANE (ACTG A5208) trial , 5th IAS Confernece on Pathogenesis, Treatment and Prevention , Cape Town , South Africa, abstract 1862 , July 2009
122. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360:1489-97.

123. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9 (6):429-35.
124. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(5):84-494.
125. Pregnancy-related changes in the longer-term management of HIV-infected women in Europe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111(1):3-8.
126. Ellis J, Williams H, Graves W, Lindsay MK. Human immunodeficiency virus infection is a risk factor for adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:903-6.
127. Tuomala RE, Watts DH, Li D, Vajaranant M, Pitt J, Hammill H et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4):449-473.
128. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:836-48.
129. Stratton P, Tuomala RE, Abboud R, Rodriguez E, Rich K, Pitt J et al. Obstetric and newborn outcomes in a cohort of HIV-infected pregnant women: a report of the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20(2):179-186.
130. European Collaborative Study. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. *AIDS* 1996; 10:1675-81.
131. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects: Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study and the Swiss Neonatal Study. *AIDS* 1998; 12 (18):F241-F247.
132. The European Collaborative Study and the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000; 14:2913-20.
133. Goldstein PJ, Smit R, Stevens M, Sever JL. Association between HIV in pregnancy and antiretroviral therapy, including protease inhibitors and low birth weight infants. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8(2):94-8.
134. European Collaborative Study. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe □Research letter□. *AIDS* 2004; 18:2337-9.
135. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Protocolos asistenciales en Obstetricia. Rotura prematura de membranas (2003). Disponible en: <http://www.sego.es>.
136. Minkoff H, Burns DN, Landesman S, Youchah J, Goedert JJ, Nugent RP et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:585-9.
137. Landesman S, Kaiish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorrilla C et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Engl J Med* 1996; 334:1617-23.
138. The International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS* 2001; 15:357-
139. Anderson JE, Ebrahim SH, Sansom S. Women's knowledge about treatment to prevent mother-to-child human immunodeficiency virus transmission. *Obstet Gynecol* 2004; 103 (1):165-8.
140. Ministerio de Salud Chile. Comisión Nacional del SIDA. Área de Atención Integral. Modelo de Atención Integral a Personas Viviendo con VIH/ SIDA. Junio 2005. Disponible en: <http://www.redsalud.gov.cl/archivos/vih/modeloatencionFINALenPDF.pdf>. Acceso el 23 de mayo de 2009

## **BIBLIOGRAFÍA PARA CAPÍTULO NIÑOS Y ADOLESCENTES**

1. UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic, 2008, en [www.unaids.org](http://www.unaids.org).
2. UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic, 2006, 1-94, en [www.unaids.org](http://www.unaids.org)
3. CONASIDA, Ministerio de Salud, Chile. Boletines epidemiológicos trimestrales, Serie Documentos CONASIDA.
4. García M y Olea A. Evolución y situación epidemiológica de la infección por virus de inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida en Chile. Rev Chil Infectol. 2008; 25: 162- 170.
5. Comité Nacional de VIH/SIDA Pediátrico: Datos de Presentacionesiii Congresos, Talleres, etc.
6. Comité Nacional de VIH /SIDA Pediátrico, Sociedad Chilena de Pediatría: Cohorte Chilena de Niños y Adolescentes Expuestos / Viviendo con VIH / SIDA, 3er Informe, 2006.
7. Instituto de Salud Pública (ISP), Ministerio de Salud, Chile. Informativo trimestral resultados diagnóstico virológico infección VIH pediátrica.
8. CDC: Recommendations of the US Public Health Service Task Force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus .MMWR 1994;43 (RR-11 ):1-20.
9. Chavez A, Alvarez AM, Wu E, Peña A, Vizueta E; y Comité Nacional de SIDA Pediátrico, Sociedad Chilena de Pediatría. . Evolución de la Transmisión Vertical de la Infección por VIH en Chile. Rev Chil Infectol. 2007; 24: 368-371.
10. Palumbo P. Clinical virology of pediatric HIV disease. En Handbook of Pediatric HIV Care. Zeichner SL, Read JS Eds, Lippincott Williams and Wilkins, USA.1999; 63-75.
11. CDC: Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1987; 36:1S-15S.
12. CDC: 1994 Revised Classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43 (RR-12):1-10.
13. CDC. Guidelines for the use on Antiretroviral Agents in Pediatric HIV infection. MMWR. Morbid Mortal Wkly Rep 1998, 47 (RR-4): 1-43. Puestas al día desde el 01/03/ 99 a la fecha MMWR, 2009, Feb 23; 1-139, en <http://AIDSinfo.nih.gov>.
14. de Martino M, Tovo PA, Balducci M, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. JAMA, 2000. 284(2):190-7.
15. European Collaborative Study. Management of vertically HIV-infected children in Europe. Acta Paediatr. 2003; 92:246-250.
16. Sanchez JM, Ramos Amador JT, Fernandez de Miguel S, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J, 2003. 22(10):863-7.
17. King SM, American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS; American Academy of Pediatrics Infectious Diseases and Immunization Committee. Evaluation and treatment of the human immunodeficiency virus-1--exposed infant. Pediatrics, 2004. 114(2):497-505.
18. Viani RM, Araneta MR, Deville JG, Spector SA. Decrease in hospitalization and mortality rates among children with perinatally acquired HIV type 1 infection receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis, 2004. 39(5):725-31.
19. Anabwani GM, Woldetsadik EA and Kline MW. Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) in Children Using Antiretroviral Drugs. Semin Pediatr Infect Dis. 2005; 16: 116-124.
20. Crowley s, Kekitiinwa A and Vaz P. Clinical management of HIV infection in children. Curr Opin HIV AIDS. 2007; 2: 410-415.
21. De Rossi A. Virus-host interactions in paediatric HIV-1 infection. Curr Opinion in HIV and AIDS. 2007; 2: 399-404.
22. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatr Infect Dis J, 1999. 18(8):682-9.

23. Boni S, Pontali E, de Gol P, et al. Compliance to combination antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. In *J Antimicrob Agents*, 2000. 16(3):371-2.
24. Katko E, Johnson GM, Fowler SL, Turner RB. Assessment of adherence with medications in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2001. 20(12):1174-6.
25. Reddington C, Cohen J, Baldillo A, et al. Adherence to medication regimens among children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2000. 19(12):1148-53.
26. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, et al. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 2002. 109(4):e61.
27. Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V, et al.; Paediatric European Network for Treatment of AIDS Steering Committee. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. 22(1):56-62.
28. Mellins CA, Brackis-Cott E, Dolezal C, Abrams EJ. The role of psychosocial and family factors in adherence to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. 23(11):1035-41.
29. L'homme R, Warris A, Gibb d, et al. Children with HIV are not small adults: what is different in pharmacology? *Curr Opin HIV AIDS*. 2007; 2: 405-408.
30. Morris CR, Araba-Owoyele L, Spector SA, et al: Disease patterns and survival after acquired immunodeficiency syndrome diagnosis in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:321-328.
31. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *JAMA*, 1996. 275(8):606-10.
32. Abrams E J. Opportunistic Infections and other Clinical Manifestations of HIV Disease in Children. *Ped Clin N Amer*. 2000, 47: 79-108.
33. Abuzaitoun OR, Hanson IC. Organ-Specific Manifestations of HIV in Children. *Ped Clin N AMER*. 2000, 47: 109- 125.
34. Nourse C B, Butler K M. Perinatal transmission of HIV and diagnosis of HIV in infants: a Review. *Ir J Med Sci* 1998, 176: 28-32.
35. Nielsen K, Bryson Y J. Diagnosis of HIV infection in children. *Pediatr Clin North Am* 2000, 47: 39-61.
36. Ministerio de Salud y Comité Nacional de SIDA Pediátrico de la Sociedad Chilena de Pediatría. Infección por Virus de la inmunodeficiencia humana en el binomio madre – hijo y en el niño. Noviembre de 2003.
37. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Síndrome de la Inmunodeficiencia adquirida. VIH / SIDA. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005.
38. Gray L, Newell ML, Thorne C, et al, and European Collaborative Study. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life. *Pediatrics*, 2001. 108(1):116-22.
39. Laufer M, Scott G B. Medical management of HIV diseases in children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 127-52.
40. Palumbo P E. Antiretroviral therapy of HIV infection in children. *Pediatr Clin North Am* 2000, 47: 155-169.
41. Sharland M, Castelli Gattinara di Zub G, Ramos JT, and Gibb DM on behalf PENTA Steering Committee. Penta Guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV infection. *HIV Medicine*. 2002; 3: 215-226.
42. Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos J, Gibb DM; PENTA Steering Committee. Penta Guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004. *HIV Med*. 2004, S2:61-86.
43. WHO. Antiretroviral therapy of HIV in infants and children in resource-limited settings. Toward universal access. Switzerland. 2006; 1-171, en <http://www.who.int/hiv/en>.
- 43a. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en niños en latinoamérica y el caribe: en la ruta hacia el acceso universal. Recomendaciones para un enfoque de salud pública. OPS / OMS. Washington, DC. 2008; 1-149, en <http://www.who.int/hiv/en>.

44. European Collaborative Study. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. The European Collaborative Study. *Pediatr Infect Dis J*, 1992. 11(12):1018-26.
45. Resino S, M Bellon J, Gurbindo D, et al. Viral load and CD4+ T lymphocyte response to highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children: an observational study. *Clin Infect Dis*, 2003. 37(9):1216-25.
46. Newell ML, Patel D, Goetghebuer T, Thorne C; European Collaborative Study. CD4 cell response to antiretroviral therapy in children with vertically acquired HIV infection: is it associated with age at initiation? *J Infect Dis*, 2006. 193(7):954-62
47. Resino S, Alvaro-Meca A, de Jose MI, et al. Low immunologic response to highly active antiretroviral therapy in naive vertically human immunodeficiency virus type 1-infected children with severe immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J*, 2006. 25(4):365-8.
48. Walker AS, Doerholt K, Sharland M, et al. Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. *AIDS*, 2004. 18(14):1915-24.
49. Dunn D. HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short term risk of disease progression in HIV infected children receiving no antiretroviral therapy of zidovudine monotherapy; e meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 1605-11.
50. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1 infected children. *AIDS*. 2006, 20: 1289-1294.
51. Dunn D, Woodburn P, Duong T, et al for the Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study and the CASCADE Collaboration. Current CD4 Cell Count and the Short-Term Risk of AIDS and Death before the Availability of Effective Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Children and Adults. *J Infect Dis J* 2008; 197: 398-404
52. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J*, 1999. 18(8):682-9.
53. Brogly S, Williams P, Seage GR 3rd, et al.; PACTG 219C Team. Antiretroviral treatment in pediatric HIV infection in the United States: from clinical trials to clinical practice. *JAMA*, 2005. 293(18):2213-20.
54. Faye A, Le Chenadec J, Dollfus C, Thuret I, Douard D, Firtion G, Lachassinne E, Levine M, Nicolas J, Monpoux F, Tricoire J, Rouzioux C, Tardieu M, Mayaux MJ, and Blanche S, for the French Perinatal Study Group. Early versus Deferred Antiretroviral Multidrug Therapy in Infants Infected with HIV Type 1. *Clinical Infectious Dis*. 2004; 39: 1692-8.
55. Verweel G, Saavedra –Lozano J, van Rossum AM, Ramilo O, de Groot R. Initiating highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type-1 infected Children in Europe and the United States: comparing clinical practice to guidelines and literature evidence. *Pediatr Infect Dis J*. 2006, 25: 987-94.
56. Abrams EJ. The unanswered question: when to initiate antiretroviral therapy in children with HIV infection *Curr Opin HIV AIDS*. 2007; 2: 416-425.
57. Luzuriaga K, McManus M, Catalina M, et al. Early therapy of vertical human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: control of viral replication and absence of persistent HIV-1-specific immune responses. *J Virol*, 2000. 74(15):6984-91.
58. Hainaut M, Peltier CA, Gerard M, et al. Effectiveness of antiretroviral therapy initiated before the age of 2 months in infants vertically infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Pediatr*, 2000. 159(10):778-82.
59. Faye A, Bertone C, Teglas JP, et al. Early multitherapy including a protease inhibitor for human immunodeficiency virus type 1-infected infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(6):518-25.
60. Aboulker JP, Babiker A, Chaix ML, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *AIDS*, 2004. 18:237-45.
61. Palma P, Romiti ML, Cancrini C, Pensieroso S, Montesano C, Bernardi S, Amicosante M, Di Cesare S, Castelli-Gattinara G, Wahren B, Rossi P. Delayed early antiretroviral

- treatment is associated with an HIV-specific long-term, cellular response in HIV-1 vertically infected infants. *Vaccine*, 2008; doi:10.1016/j.vaccine.2008.03.062.
62. Violari A, Cotton M, Gibb D et al. Data from the Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) Study. 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, Australia, 22-25/07/07, Abstract LB WES103.
  63. McIntosh K, Shevitz A, Zaknun D, et al. Age- and time related changes in extra-cellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J*, 1996. 15(12):1087-91.
  64. Chiappini E, Galli L, Gabiano C, et al. Early triple therapy vs mono or dual therapy for children with perinatal HIV infection. *JAMA*, 2006. 295(6):626-8.
  65. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, Gabiano CI, Gattinara G, Castelli GC, Guarino A, Baddato R, Giaquinto C, Lisi C, de martino M and the Italian Register for HIV Infection in Children. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *AIDS*. 2006; 20: 207-215.
  66. Ministry of Health . Secretariat of Health Policy. National STD and AIDS Programme. Guidelines for the Clinical Treatment of HIV Infection in Children. Brasil, Brasilia, 2004, pags. 1-50.
  67. Office of AIDS Research Advisory Council- DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents January 29, 2008 en <http://www.AAIDSinfo.nih.gov>.
  68. Luzuriaga K, Bryson Y, McSherry G, et al. Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *J Infect Dis*, 1996. 174(4):713-21.
  69. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*, 1997. 336(19):1343-9.
  70. Bardsley-Elliot A, Perry CM. Bardsley-Elliot A, Perry CM. Nevirapine: a review of its use in the prevention and treatment of paediatric HIV infection. *Paediatr Drugs*, 2000. 2(5):373-407.
  71. Verweel G, Sharland M, Lyall H, et al. Nevirapine use in HIV-1-infected children. *AIDS*, 2003. 17(11):1639-47.
  72. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. 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(9417):1253-63.
  73. Teglás JP, Quartier P, Treluyer JM, et al. Tolerance of efavirenz in children. *AIDS*, 2001. 15(2):241-3.
  74. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, et al. Efavirenz liquid formulation in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(7):659-63.
  75. Funk MB, Notheis G, Schuster T, et al. Effect of first line therapy including efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected children. *Eur J Med Res*, 2005. 10(12):503-8
  76. Scherpbier HJ, Bekker V, Pajkrt D, et al. Once-daily highly active antiretroviral therapy for HIV-infected children: safety and efficacy of an efavirenz-containing regimen. *Pediatrics*, 2007. 119(3):e705-15.
  77. McKinney RE Jr, Rodman J, Hu C, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naïve children and adolescents: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. *Pediatrics*, 2007. 120(2):e416-23.
  78. Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22:216-24.
  79. Delaugerre C, Teglás JP, Treluyer JM, et al. Predictive factors of virologic success in HIV-1 infected children treated with lopinavir/ritonavir. *JAIDS*, 2004. 37:1269- 75.
  80. Chadwick EG, Rodman JH, Britto P, Powell Chr., Palumbo P, Luzuriaga K, Hughes M, Abrams EJ, Flynn PM, Borkosky W, Yogev R, and the PACTG protocol 345 Team.

- Ritonavir-Based Highly Active Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Infants Younger Than 24 Month of Age. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:793-800.
81. Chadwick EG, Capparelli EV, Yogev R, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results. *AIDS*, 2008. 22(2):249-55.
82. Mark W. Kline, Sorin Rugina, Margareta Ilie, Rodica F. Matusa, Ana-Maria Schweitzer, Nancy R. Calles and Heidi L. Schwarzwald. Long-term Follow-up of 414 HIV-Infected Romanian Children and Adolescents Receiving Lopinavir/Ritonavir-Containing Highly Active Antiretroviral Therapy. *Pediatrics* 2007;119:e1116-e1120.
83. Pedneault L, Brothers C, Pagano G, et al. Safety profile and tolerability of amprenavir in the treatment of adult and pediatric patients with HIV infection. *Clin Ther*, 2000. 22:1378-94.
84. Chadwick E, Borkowsky W, Fortuny C, et al. Safety and Antiviral Activity of Fosamprenavir/Ritonavir Once Daily Regimens in HIV-infected Pediatric Subjects Ages 2 to 18 Years (48-Week Interim Data, Study APV20003). 14 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, CA. Abstract 719.
85. Cunningham C, Freedman A, Read S, et al. Safety and Antiviral Activity of Fosamprenavir-containing Regimens in HIV-infected 2- to 18-Year- Old Pediatric Subjects (Interim Data, Study APV29005). 14 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, CA. Abstract 718.
86. Kiser J, Rutstein R, Aldrovandi G, et al. Pharmacokinetics of atazanavir/ritonavir in HIV-infected infants, children, and adolescents: PACTG 1020A. 12 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA. Abstract 767.
87. Rutstein R, Samson P, Aldrovandi G, et al. Effect of Atazanavir on Serum Cholesterol and Triglyceride Levels in HIV-infected Infants, Children, and Adolescents: PACTG 1020A. 12 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA. Abstract 774.
88. Macassa E, Delaugerre C, Teglas JP, Jullien V, Tréluyer JM, Veber F, Rouzioux Ch and Blanche S. Change to a Once-Daily Combination Including Boosted Atazanavir in HIV-1-Infected Children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 809-814.
89. Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, et al. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1- infected children. *N Engl J Med*, 2004. 350(24):2471-80. 112.
90. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). A randomized double-blind trial of the addition of lamivudine or matching placebo to current nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy in HIV-infected children: the PENTA-4 trial. *AIDS*, 1998. 12(14):F151-60.
91. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet*, 2002. 359:733-40.
92. Green H, Gibb DM, Walker AS, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA): Lamivudine /abacavir maintains virological superiority over zidovudine / lamivudine y zidovudina / abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*. 2007; 947-955
93. Wells CJ, Sharland M, Smith CJ, et al. Triple nucleoside analogue therapy with zidovudine (AZT), lamivudine (3TC), and abacavir (ABC) in the paediatric HIV London South Network (PHILS-NET) cohort. XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract TuPeB4625.
94. Handforth J, Sharland M. Triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in children. *Paediatr Drugs* 2004; 6. 2004; 6: 147-59.
95. Saavedra J, McCoig C, Mallory M, et al. Clinical experience with triple nucleoside (NRTI) combination ZDV/3TC/abacavir (ABC) as initial therapy in HIV-infected children. 41 st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 22-25, 2001; Chicago, IL. Abstract 1941.
96. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2004. 350(18):1850-61.

97. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. PREDICT-1: a novel randomized prospective randomized study to determine the clinical utility of HLA-B\*5701 screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030). 4 th International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract WESS101.
98. Hazra R, Gafni RI, Maldarelli F, Balis F, Tullio AN, DeCarlo E, Worrel CJ, Steinberg SM; Flaherty JF, Yale K, Kearney BP, Zeichner SL. Tenofovir Disoproxil Fumarate and an Optimized Background Regimen of Antiretroviral Agents as Salvage Therapy for Pediatric HIV Infection. *Pediatrics*, 2005. 116(6):e846-54.
99. van Rossum AM, Niesters HG, Geelen SP, et al. Clinical and virologic response to combination treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in children with human immunodeficiency virus-1 infection: a multicenter study in the Netherlands. On behalf of the Dutch Study Group for Children with HIV-1 infections. *J Pediatr*, 2000. 136(6):780-8.
100. Fraaij PL, Verweel G, van Rossum AM, et al. Indinavir/low-dose ritonavir containing HAART in HIV-1 infected children has potent antiretroviral activity, but is associated with side effects and frequent discontinuation of treatment. *Infection*, 2007. 35(3):186-9. 109(2):E25.
101. Kline MW, Brundage RC, Fletcher CV, Schwarzwald H, Calles NC, Buss NE, Snell P, Delora P, Eason M, Jorga K, Craig Ch and Duff F. Combination therapy with saquinavir soft gelatin capsules in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 666-71.
102. Grub S, Delora P, Ludin E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of saquinavir in pediatric patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther*, 2003. 71(3):122-30.
103. Kiser JJ, Fletcher CV, Flynn PM, et al. Pharmacokinetics of antiretroviral regimens containing tenofovir disoproxil fumarate and atazanavir-ritonavir in adolescents and young adults with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008. 52(2):631-7.
104. Baylor M, Ayime O, Truffa M, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected children. 12 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, MA. Abstract 776.
105. Giacommet V, Mora S, Martelli L, et al. A 12-month treatment with tenofovir does not impair bone mineral accrual in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005. 40(4):448-50.
106. Rongkavilit C, Thaithumyanon P, Chuenyam T, et al. Pharmacokinetics of stavudine and didanosine coadministered with nelfinavir in human immunodeficiency virus exposed. *Antimicrobial Agents Chemother*, 2001. 45: 3585-90.
107. de Mendoza C, Ramos JT, Ciria L, et al. Efficacy and safety of stavudine plus didanosine in asymptomatic HIV-infected children with plasma HIV RNA below 50,000 copies per milliliter. *HIV Clin Trials*, 2002. 3(1):9-16
108. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS*, 2003. 17:2045-52.
109. FDA Warning Letter from Gilead Sciences: High rate of virologic failure in patients with HIV infection treated with a once daily triple daily NRTI regimen containing didanosine, lamivudine and tenofovir. October 14, 2003.
110. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naive, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. 11 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2004; San Francisco, CA.
111. Gallant JE, Rodríguez AE, Weinberg WG, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naïve subjects. *J Infect Dis*, 2005. 192:1921-30.
112. Colgrove RC, Pitt J, Chung PH, et al. Selective vertical transmission of HIV-1 antiretroviral resistance mutations. *AIDS*, 1998. 12(17):2281-8.



113. Johnson VA, Petropoulos CJ, Woods CR, et al. Vertical transmission of multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and continued evolution of drug resistance in an HIV-1- infected infant. *J Infect Dis*, 2001. 18(11):1688-93.
114. Cohan D, Feakins C, Wara D, et al. Perinatal transmission of multidrug-resistant HIV-1 despite viral suppression on an enfuvirtide-based treatment regimen. *AIDS*, 2005. 19(9):989-90.
115. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS*, 2001. 15(15):1951-7. therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(4):352-7.
116. Menson EN, Walker AS, Sharland M, et al. Underdosing of antiretrovirals in UK and Irish children with HIV as an example of problems in prescribing medicines to children, 1997-2005: cohort study. *BMJ*, 2006. 332(7551):1183-7.
117. Amaya RA, Kozinetz CA, McMeans A, Schwarzwald H. Lipodystrophy síndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Ped Infect Dis J*. 2002; 21: 405- 410.
118. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Ped Infect Dis J*, 2003. 22(1):77-84.
119. [http://img.thebody.com/hivatis/pdfs/pregnancy\\_guide.pdf](http://img.thebody.com/hivatis/pdfs/pregnancy_guide.pdf) . Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy.
120. Temple ME, Koranyi KI, Nahata MC. Lipodystrophy in HIV-infected pediatric patients receiving protease inhibitors. *Ann Pharmacother*, 2003. 37(9):1214-8.
121. Nielsen . Newly Identified Complications of Pediatric Antiretroviral Therapy in Children. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. February 8-11, 2004, San Francisco California.
122. Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, Maldarelli F, Tullio AN, DeCarlo E, Worrel CJ, Flaherty JF, Yale K, Kearney BP, Zeichner SL. Tenofovir Disoproxil Fumarate and an Optimized Background Regimen of Antiretroviral Agents as Salvage Therapy: Impact on Bone Mineral Density in HIV-Infected Children. *Pediatrics*. 2006; 118: e711-e718.
123. CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for post-exposure prophylaxis after HIV exposures - worldwide, 1997-2000. *MMWR*, 2001. 49(51):1153-6
124. Vigano A, Schneider L, Giacommet V, et al. Efficacy and tolerability of multiple drug therapy in HIV-infected children. *J Infect*, 2005. 50(5):404-11. Stevens RC, Rodman JH, Yong FH, et al.
125. Effect of food and pharmacokinetic variability on didanosine systemic exposure in HIV-infected children. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 144 Study Team. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2000. 16(5):415-21. 197.
126. Storm DS, Boland MG, Gortmaker SL, et al. Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics*, 2005. 115(2):e173-82.
127. Sohn AH and Ananworanich J. How can we simplify antiretroviral therapy in children ?. *Curr Opin HIV AIDS*. 2007; 2: 426-430.
128. Lindsey JC, Moye J, e t al. Growth of human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(4):352-7.
129. Chiriboga CA, Fleishman S, Champion S, et al. Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr*, 2005. 146:402-7.
130. Shanbhag MC, Rutstein RM, Zaoutis T, et al. Neurocognitive functioning in pediatric human immunodeficiency virus infection: effects of combined therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2005. 159:651-6
131. Spector SA, Hsia K, Yong FH, et al. Patterns of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA response to highly active antiretroviral therapy in infected children. *J Infect Dis*, 2000. 182(6):1769-73.
132. Soh CH, Oleske JM, Brady MT, et al. Long-term effects of protease-inhibitor-based combination therapy on CD4 T-cell recovery in HIV-1-infected children and adolescents. *Lancet*, 2003. 362:2045-51.
133. Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of

- Health, and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2005. 40(Suppl 1):S1-S84.
134. Gona P, van Dyke R, Williams PL, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. JAMA, 2006. 296(3):292-300.
135. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-Exposed and Infected Children: MMWR, 2008, June, 20, 1-254, último MMWR 2009, August, 166, en <http://www.AAIDSinfo.nih.gov>.
136. van Rossum AM, Scherpbier HJ, van Lochem EG, et al. Therapeutic immune reconstitution in HIV-1-infected children is independent of their age and pretreatment immune status. AIDS, 2001. 15(17):2267-75.
137. Nikolic-Djokic D, Essajee S, Rigaud M, et al. Immunoreconstitution in children receiving highly active antiretroviral therapy depends on the CD4 cell percentage at baseline. J Infect Dis, 2002. 185(3):290-8.
138. Galli L, de Martino M, Tovo PA, et al. Predictive value of the HIV paediatric classification system for the long-term course of perinatally infected children. Int J Epidemiol, 2000. 29(3):573-8.
139. Nuttall JJ, Wilmsmurst JM, Ndondo AP, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced human immunodeficiency virus infection: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. Pediatr Infect Dis J, 2004. 23(7):683-5.
140. Tangsinmankong N, Kamchaisatian W, Lujan-zilbermann J, et al. Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in HIV-infected children. J Allergy Clin Immunol, 2004. 113(4):742-6.
141. Kovacs A, Montepiedra G, Carey V, et al. Immune reconstitution after receipt of highly active antiretroviral therapy in children with advanced or progressive HIV disease and complete or partial viral load response. J Infect Dis, 2005. 192(2):296-302.
142. Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, et al. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. Pediatr Infect Dis J, 2006. 25(1):53-8.
143. Mehta U, G M. Is it safe to switch between efavirenz and nevirapine in the event of toxicity? Lancet Infect Dis, 2007. 7(11):733-8.
144. Fraaij PL, Rakhmanina N, Burger DM, de Groot R. Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS. Ther Drug Monit, 2004. 26(2):122-6.
145. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. J Infect Dis, 1997. 175(5):1029-38.
146. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med, 1997. 336(19):1337-42.
147. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. JAMA, 1998. 279(10):756-61.
148. Servais J, Hainaut M, Schmitz V, et al. Resistance testing in children changing human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. Pediatr Infect Dis J, 2002. 21:214-20.
149. Cohen NJ, Oram R, Elsen C, Englund JA. Response to changes in antiretroviral therapy after genotyping in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J, 2002. 21:647-53.
150. Badolato R, Schumacher RF, Rodella E, et al. Genotyping for guiding drug choice in human immunodeficiency virus-infected children failing multiple antiretroviral treatment regimens. Pediatr Infect Dis J, 2005. 24:747-9.
151. Rutstein RM, Gebo KA, Flynn PM, et al. Immunologic function and virologic suppression among children with perinatally acquired HIV infection on highly active antiretroviral therapy. Med Care, 2005. 43(9 Suppl):III15-22.

152. Resino S, Resino R, Micheloud D, et al. Longterm effects of highly active antiretroviral therapy in pretreated, vertically HIV type 1- infected children: 6 years of follow-up. *Clin Infect Dis*, 2006. 42(6):862-9.
153. Resino S, Alvaro-Meca A, de Jose MI, et al. Low immunologic response to highly active antiretroviral therapy in naive vertically human immunodeficiency virus type 1-infected children with severe immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J*, 2006. 25(4):365-8.
154. de Martino M, Galli L, Moriondo M, et al. Dissociation of responses to highly active antiretroviral therapy: Notwithstanding virologic failure and virus drug resistance, both CD4 + and CD8 + T lymphocytes recover in HIV-1 perinatally infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001. 26(2):196-7.
155. Eshleman SH, Krogstad P, Jackson JB, et al. Analysis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance in children receiving nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir (Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377). *J Infect Dis*, 2001. 183:1732-8.
156. Saez-Llorens X, Nelson RP Jr, Emmanuel P, et al. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated human immunodeficiency virus type 1-infected children. The CNA3006 Study Team. *Pediatrics*, 2001. 107(1): The CNA3006 Study Team. *Pediatrics*, 2001. 107(1):E4.
157. Grace McComsey, Nasreen Bhumbra, Jen-Fu Ma, Mobeen Rathore and Ana Alvarez. Impact of Protease Inhibitor Substitution With Efavirenz in HIV-Infected Children: Results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics* 2003; 111; e275-e281.
158. Borkowsky W, Stanley K, Douglas SD, et al. Immunologic response to combination nucleoside analogue plus protease inhibitor therapy in stable antiretroviral therapy-experienced human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis*, 2000. 182(1):96-103.
159. Ramos JT, De Jose MI, Duenas J, et al. Safety and antiviral response at 12 months of lopinavir/ritonavir therapy in human immunodeficiency virus-1-infected children experienced with three classes of antiretrovirals. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(10):867-73.
160. Resino S, Bellon JM, Munoz-Fernandez MA, et al. Antiretroviral activity and safety of lopinavir/ritonavir in protease inhibitor-experienced HIV-infected children with severe-moderate immunodeficiency. *J Antimicrob Chemother*, 2006. 57(3):579-82.
161. Rudin C, Burri M, Shen Y, Rode R, Nadal R. Long-Term Safety and Effectiveness of Ritonavir, Nelfinavir, and Lopinavir / Ritonavir in Antiretroviral- Experienced HIV-Infected Children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1-7
162. Jankelevich S, Mueller BU, Mackall CL, et al. Long-term virologic and immunologic responses in human immunodeficiency virus type 1-infected children treated with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *J Infect Dis*, 2001. 183(7):1116-20.
163. Galan I, Jimenez JL, Gonzalez-Rivera M, et al. Virological phenotype switches under salvage therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-1 vertically infected children. *AIDS*, 2004. 18(2):247-55.
164. Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hill A, et al. Pharmacokinetics and 24-week efficacy/safety of dual boosted saquinavir/lopinavir/ritonavir in nucleoside-pretreated children. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(10):874-9.
165. Church JA, Cunningham C, Hughes M, Palumbo P, Mofenson L, Delora P, Smith E, Wiznia A, Purdue L, Hawkins E and Sista P for the PACTG P 1005 Study Team. Safety and antiretroviral activity of chronic subcutaneous administration of T-20 in human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21:653-9.
166. Church JA, Hughes M, Chen J, et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1005 Study Team. Long-term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. 23(8):713-8.
167. Hazra R, Balis FM, Tullio AN, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004. 48(1):124-9.
168. Hazra R, Gafni RI, Maldarelli F, Balis F, Tullio AN, DeCarlo E, Worrel CJ, Steinberg SM; Flaherty JF, Yale K, Kearney BP, Zeichner SL. Tenofovir Disoproxil Fumarate and an

- Optimized Background Regimen of Antiretroviral Agents as Salvage Therapy for Pediatric HIV Infection. *Pediatrics*, 2005. 116(6):e846-54.
169. Bologna R, Rugina S, Cahn p, et al. Safety and efficacy of darunavir co-administered with low dose ritonavir in treatment-experienced children and adolescent an week 24 (DELPHI trial). Program and abstract of the 15th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; February 3-6, 2006; Boston, Massachusetts, Abstrac 78LB
  170. Spinosa-Guzman S, Sekar VJ, Van Baelen B, et al. Dose selection of darunavir co-administered with low-dose ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected children and adolescents. Presented in the 4th IAS Conference onn HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sidney Australia, 22-25 July 2007
  171. Blanche S, Bologna R, Cahn P, Rugina S, Flynn P, Fortuny C, Vis P, Sekar V, Van Baelen B, Spinosa-Guzman S. 48-week Safety and Efficacy of Darunavir / ritonavir (DRV7r) in Treatment-Experienced Children and Adolescent in DELPHI. Presented in 48th Annual ICAAC / IDSA 46th Annual Meeting. Washington DC, 25-28 October, 2008 (H-894).
  172. Monika Schöller-GGyüre, Thomas N Kakuda, Rodica M Van Solingen-Ristea, Cindy Berckmans, Goedele De Smedt, Monika Peeters, Lorant Leopold, Richard MW Hoetelmans. Bioavailability of the 100mg etravirine tablet dispersed in water and of the 25mg pediatric tablet formulation.. Presented at the VII th International AIDS Conference, Mexico City, Mexico, August 3–8 2008 (MOPE0184).
  173. Kakuda Th N, Königs Chr, Feiterna-Sperling C, Viscoli C, Rosso R, Sinha R, Peeters I, Peeters M, Janssen K, Hoetelmans R MW, Boven K. Pharmacokinetics of the next-generation NNRTI etravirine (ETR; TMC125) in HIV-infected children between 6 and 17 years, inclusive. Presented at the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, February 3–6 2008.
  174. E Acosta, A Wiznia, S Nachman, H Teppler, M Long, B Homony, E Handelsman, C Worrell, T Fenton, E Sheeran. Raltegravir (RAL) Pharmacokinetics (PK) in Adolescents: Preliminary Results from IMPAACT Protocol 1066. Poster P8. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. New Orleans, LA, April 7-9, 2008.
  175. Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis*, 2005. 41(2):236.