



Guía Nacional de Atención VIH/Sida

Santo Domingo, D. N.
2016



Dirección General de Control de las
Infecciones de Transmisión Sexual y Sida
(DIGECITSS)





Ministerio de Salud Pública

Guía Nacional de Atención VIH/Sida

Santo Domingo, D. N.
2016

®Ministerio de Salud Pública

Título original:

Guía Nacional de Atención VIH/Sida

Coordinación técnica:

Dra. Arelis Batista

Dr. Jose A. Ledesma

Coordinación editorial:

Dra. Arelis Batista

Dr. Héctor Armando Balcácer Estévez

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Santo Domingo, República Dominicana, 2016

ISBN: 978-9945-591-06-4

Diagramación:

Noelia Cruz

Impresión:

Papelería e Impresora Ana Felicia

Corrección de estilo:

Lic. Olga Agustín

2da. edición

300 ejemplares

Impreso en República Dominicana



Dra. Altagracia Guzmán Marcelino
Ministra de Salud Pública y Asistencia Social

Dr. Nelson Rodríguez Monegro
Viceministro de Salud Colectiva

Dr. Francisco Neftalí Vásquez
Viceministro Garantía de Calidad

Dr. Ramón Alvarado
Servicio Nacional de Salud

Dr. Luis Ernesto Feliz Báez
Director General de la Dirección General de Control
de las Infecciones de Transmisión Sexual y Sida

EQUIPO RESPONSABLE

Consultor

Dr. Héctor Armando Balcácer Estévez
Médico internista-infectólogo

Equipo de expertos

Dirección General de Control de Infecciones de Transmisión Sexual y Sida (DIGECITSS):

Dra. Arelis Batista Concepción

Dr. José Ledesma

Dra. Marisol Jiménez

Dr. Lorenzo Heredia

Lic. Xiomara Aquino

Servicio Nacional de Salud (SNS):

Dra. Idelsy Hernández

Consejo Nacional para el VIH/Sida (CONAVIHSIDA):

Lic. María Castillo

Sociedad Dominicana de Infectología:

Dra. Talía Flores

Dra. Ivelisse Garris

Dra. Mónica Thormann Peynado

Dra. Carolina Coronado

Dra. Yasmín Guzmán

Instituto Dominicano de Estudios Viroológicos (IDEV):

Dr. Carlos Adón

RESUMEN

Objetivo:

Actualizar las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TARV) existente para adultos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Métodos:

Este documento cuenta con el consenso de un panel de expertos del Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana (MSP), de la Dirección General del Control de las Infecciones de Transmisión Sexual y Sida (DIGECITSS); así como del Consejo Nacional para el VIH/Sida (CONAVIHSIDA), de la Sociedad Dominicana de Infectología y de médicos especialistas que brindan servicios de Atención Integral a personas que viven con VIH.

La compilación se realizó tras revisar y evaluar publicaciones relacionadas, con validez científica y obtenidas de diferentes fuentes, pero tomando como base principal las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el tratamiento antirretroviral en el adulto.

Desde el punto de vista de elegibilidad de fármacos para la conformación de recomendaciones, se tomó en cuenta el planteamiento esbozado en el “Plan de Adquisiciones de Insumos para el 2016 en Materia de VIH/Sida”, sometido en el Presupuesto de la Nación (DIGECITSS/Ministerio de Salud Pública y CONAVIHSIDA).

Resumen:

Actualmente, se recomienda el tratamiento antirretroviral a toda persona que viva con VIH-1 y presente un conteo de células CD4 igual o menor a 500 células/mm³.

De igual modo, se prioriza la presencia de manifestaciones clínicas definitorias de Sida o de situaciones especiales, tales como: estado de gestación, parejas discordantes, edad de la persona viviendo con VIH, entre otros criterios.

Asimismo, se reconoce que el objetivo del tratamiento antirretroviral es lograr una carga viral indetectable y enfatizar que la combinación preferente debe incluir tres fármacos activos contra el VIH. Se presenta un esquema preferido para el inicio del TARV, con varios esquemas alternativos, y se expone por primera vez un inhibidor de integrasa como una opción en caso de situaciones especiales o dentro de un esquema de tercera línea.

En los criterios para el cambio del tratamiento antirretroviral se describen las atenciones en la visita inicial, los escenarios para indicar las pruebas pertinentes dependiendo del uso o no de antirretrovirales, así como la dosificación en caso de insuficiencia renal.

Conclusiones:

Este documento actualiza las recomendaciones de la Guía de Manejo de la Infección por el VIH del 2013 y se enfoca en la atención de la población adulta.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ÍNDICE	9
1. Resumen de cambios incluidos en comparación con las guías de Manejo de la Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) de 2013	11
2. Evaluación inicial de las personas que viven con VIH (PVIH)	13
3. Pruebas de laboratorio inicial y de seguimiento	15
4. Criterios para el inicio del tratamiento antirretroviral	16
5. Recomendaciones previas y durante la administración del tratamiento antirretroviral	17
6. Seguimiento de las personas que viven con VIH y no cumplen con los criterios señalados para el inicio de tratamiento antirretroviral	18
7. Esquemas iniciales recomendados para el tratamiento antirretroviral	19
8. Cambio del tratamiento antirretroviral en personas que viven con VIH y presentan una carga viral indetectable	22
9. Fracaso del tratamiento antirretroviral	24
10. Esquema de tratamiento en el paciente multitratado	27
11. Tuberculosis y VIH	30
12. Dosis habituales y efectos adversos comunes de los antirretrovirales contenidos en los esquemas de tratamiento	34
13. Dosis habituales y ajuste de dosis de los antirretrovirales frente a la insuficiencia renal, contenidos en los esquemas de tratamiento	37
14. Interacciones de los antirretrovirales en uso dentro del programa nacional de atención integral	40
15. Interacciones entre antirretrovirales	43
16. Profilaxis de las infecciones oportunistas más frecuentes en personas que viven con VIH	45
17. Profilaxis posexposición ocupacional al virus de inmunodeficiencia humana (PPE)	47
18. Adherencia	51
19. Anexos	53
19.1 Estadios clínicos relacionados a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de la Organización Mundial de la Salud (OMS)	53
19.2 Escenarios clínicos de atención más frecuentes	55
ÍNDICE DE TABLAS	57
ÍNDICE DE GRÁFICOS	57
BIBLIOGRAFÍA	58

1 RESUMEN DE CAMBIOS INCLUIDOS EN COMPARACIÓN CON LAS GUÍAS DE MANEJO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) DE 2013

Las Guías de Manejo de la Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) tienen como objetivo actualizar los escenarios de atención en materia de seguimiento y tratamiento a las personas que viven con VIH/Sida en República Dominicana. Estas modifican las vigentes a la fecha desde julio de 2013.

1.1 Resumen de cambios:

- Solo se incluyen recomendaciones de seguimiento y tratamiento en la población adulta.
- El conteo de células CD4 para el inicio del tratamiento es menor o igual a 500 cels/mm³, en lugar de menor o igual a 350 cels/mm³.
- Es recomendable la realización de CD4 y de carga viral cada seis meses a todas las personas que viven con VIH, sin importar que se encuentren en TARV o no.
- Las dosificaciones de los antirretrovirales se incluyen en situaciones de disminución de la filtración glomerular.
- Se autoriza la dispensación del tratamiento antirretroviral por un periodo máximo de tres meses a aquellas personas que viven con VIH que se consideren aptas, luego de una evaluación por parte del equipo de atención integral, con la salvedad de que nunca se dispensará el tratamiento antirretroviral para un período mayor a tres meses.
- El efavirenz es el antirretroviral de elección en todas las poblaciones que no presenten contraindicaciones para su uso. Actualmente todavía se recomienda durante la edad reproductiva de la mujer, y no se estimula su retiro en caso de producirse un embarazo.
- La nevirapina y la zidovudina (AZT) se colocan como antirretrovirales en esquemas alternativos debido a la creciente preocupación de una mayor cantidad de efectos adversos y a la menor eficacia en el caso del primer fármaco.
- Los pacientes que tienen antecedentes de lipodistrofia por uso de estavudina (D4T) y que se encuentren utilizando AZT, pasar a tenofovir o abacavir (en caso de no existir ninguna contraindicación en quienes se evidencia una carga viral indetectable y mientras el paciente esté de acuerdo con la modificación de su esquema actual de tratamiento).
- Se presentan los esquemas de TARV de segunda y tercera línea, disponibles

dentro de los planes de adquisición discutidos para el 2016.

- El fallo virológico se define como un valor de la carga viral para el VIH superior a 1,000 copias/mm³ en lugar de 60 copias/mm³.
- Las poblaciones claves se integran a la lista de criterios para el inicio de un tratamiento antirretroviral.
- Todos los esquemas de tratamiento antirretroviral recomendados para profilaxis posexposición incluyen una combinación de tres fármacos.

2 EVALUACIÓN INICIAL DE LAS PERSONAS QUE VIVEN CON VIH (PVIH)

Toda persona que viva con VIH y reciba atenciones en un Servicio de Atención Integral dentro del Sistema de Salud deberá tener alguna prueba que avale su diagnóstico (dos pruebas rápidas de VIH con principios antigénicos diferentes, Western blot o carga viral para VIH).

La realización de un historial clínico con examen físico completo ha de incluir evaluación ginecológica en el caso de la mujer. De no disponer de las condiciones para su realización, la fémina ha de ser referida a un servicio de Ginecología y anexarle un reporte y/o resumen de la exploración. De hecho, el papanicolaou (PAP) de cuello uterino se recomienda una vez al año en la mujer que vive con VIH.

A toda persona que viva con VIH y que asista a un Servicio de Atención hay que realizarle una historia clínica y un examen físico completo; información que, posteriormente, ha de constar en el expediente (ya sea físico o digital).

De igual modo, el énfasis en el uso de medicamentos y/o sustancias controladas es esencial, ya que no solo se persigue excluir interacciones farmacológicas con el tratamiento antirretroviral, sino orientar a la población con VIH sobre los programas de desintoxicación.

En la historia clínica inicial serán asentados los hábitos sexuales (homosexualidad y bisexualidad), así como la práctica del coito anal receptivo tanto en la mujer como en el hombre. Asimismo, una inspección del área perianal, con la finalidad de identificar lesiones asociadas a infecciones de transmisión sexual (como el virus del papiloma humano) y la recomendación para un papanicolaou anal, formarán parte del historial en cuestión.

Las personas que viven con VIH podrían presentar situaciones sociales, psicológicas y psiquiátricas especiales, por lo que se recomienda un abordaje multidisciplinario. En el expediente deberá reposar una nota de evaluación expedida por el servicio de Consejería, Salud Mental, Psicología o Psiquiatría, basada en las guías de consejería vigentes.

Al momento de realizar la historia clínica se indagará sobre la historia de las inmunizaciones, con la finalidad de completar el esquema de vacunación en el adulto.

RESUMEN:

A toda persona que viva con VIH y sea captada por un Servicio de Atención Integral se le llenará una historia clínica que incluirá un examen físico completo, así como una evaluación por consejería. El examen físico y el historial clínico completo serán repetidos anualmente.

2.1 Descripción de la primera visita

- Realización de la historia clínica con examen físico completo.
- Recoger la historia del uso o no de sustancias controladas (dependencias y/o uso recreativo).
- Discutir hábitos, conductas y preferencias sexuales.
- A la hora de la realización de la historia clínica se deberá incluir un historial de las inmunizaciones, con la finalidad de completar el esquema de vacunación en el adulto.
- Indicación de las pruebas básicas de laboratorio, recomendadas en la primera visita.
- Indicación de una radiografía de tórax en proyección posteroanterior (PA).
- Evaluación por servicio de consejería, psicología, psiquiatría o áreas afines.
- Valorar la necesidad o no del inicio del tratamiento antirretroviral, y dejar una constancia en el expediente que justifique la decisión tomada.
- En caso de que el inicio del tratamiento antirretroviral sea necesario y tras la entrega de la primera dosis de los fármacos, es preciso colocar una cita en un período que no supere el mes, con la finalidad de evaluar los efectos adversos y de consolidar la adherencia.

3 PRUEBAS DE LABORATORIO INICIAL Y DE SEGUIMIENTO

Entre las pruebas a indicar en la primera visita están: hemograma, glicemia, urea, creatinina, ALT/AST, perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos), VDRL, hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), prueba de embarazo (si aplica) en orina o sangre, toxoplasma IgG e IgM, TSH, examen de orina y coprológico.

En esta visita inicial también se recomienda la realización del conteo de células CD4 y de la carga viral, ya que son parámetros que definen si hay necesidad de iniciar un tratamiento antirretroviral.

Prueba de laboratorio	Primera visita	Seguimiento
Hemograma ^a	✓	Antes del inicio del TARV y cada 3 a 6 meses
Química sanguínea ^b , que incluye pruebas de función renal y hepática	✓	Antes del inicio del TARV y cada 3 a 6 meses
Perfil lipídico ^c	✓	Antes del inicio del TARV y cada 3 a 6 meses
VDRL, VHB y VHC	✓	Anual
IgG e IgM para toxoplasma	✓	En caso de sospecha clínica
TSH	✓	En caso de sospecha clínica
Examen de orina y coprológico	✓	Anual
Conteo de CD4	✓	Antes del inicio del TARV y cada 6 meses
Carga viral	✓	Antes del inicio del TARV y cada 6 meses
Prueba de embarazo	✓	En caso de sospecha clínica

^a Se realizará un hemograma de 30 a 45 días de iniciado el tratamiento antirretroviral, con algún esquema que contenga AZT-zidovudina.

^b Química sanguínea que incluye glicemia, creatinina, urea, ALT y AST (se deberá calcular el aclaramiento de la creatinina en aquellos pacientes que van a utilizar TDF-tenofovir; y si su valor es menor a 50 ml/min, se optará por otra opción medicamentosa).

^c Perfil lipídico que incluye colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos.

4

CRITERIOS PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Es recomendable iniciar un tratamiento antirretroviral en aquellas personas que viven con VIH en República Dominicana, si presentan cualquiera de estas condiciones:


- Con enfermedad o enfermedades categoría 3 o 4, según la Organización Mundial de la Salud (ver anexos); en estos casos, se enfatiza en quienes están diagnosticados con tuberculosis en cualquier órgano o en el sistema.
- Asintomáticas, pero que presenten un conteo de células CD4 menor o igual a 500 células/mm³.
- Con una carga viral para el virus de inmunodeficiencia humana mayor a 100,000 copias/mm³.
- Embarazadas, sin importar el momento en que se diagnostique la condición.
- Mayores de 50 años, sin importar el conteo de CD4, las manifestaciones clínicas y/o la carga viral para VIH.
- Con coinfección de VIH y del virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, que demuestre actividad de estas últimas (deterioro de la función hepático-clínica o de laboratorio; por ejemplo: transaminasas duplicadas o valores superiores, disminución de la albúmina, prolongación del tiempo de protrombina, elevación de la bilirrubina o de la fibrosis documentada de manera directa o indirecta).
- En una relación con una persona seronegativa para el VIH (parejas serodiscordantes).
- Con un deterioro de la función renal (creatinina mayor a 2.5 mg/dl) y sin una causa que pueda explicar estos datos (uso de medicamentos y cuerpos extraños e infecciones agudas o recurrentes del tracto urinario, entre otras).
- Al adquirir la condición de vivir con VIH en los últimos seis meses (infección temprana/reciente).
- Hombres que tienen sexo con hombres, trabajadores(as) sexuales y usuarios de drogas endovenosas. A estos se le recomendará el inicio de TARV sin importar criterios clínicos, inmunológicos o virológicos.
- Todo paciente que debute con una neoplasia en cualquier órgano debe de iniciar tratamiento independientemente del conteo de CD4 y carga viral.

5 RECOMENDACIONES PREVIAS Y DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

- Resulta imprescindible contar con la disposición y voluntad del paciente para iniciar el uso de los medicamentos antirretrovirales.
- Se han de explorar las barreras existentes que reduzcan la probabilidad de éxito de la terapia con antirretrovirales tales como: adicciones, dependencias, problemas sociales o de entorno, limitaciones cognitivas, entre otras.
- Lo recomendable es conocer el historial, en caso de existir, del uso previo de medicamentos (incluyendo antirretrovirales) y las razones de su abandono.
- Una vez iniciado el tratamiento antirretroviral, se exhorta citar a la persona en un período no mayor a los 30 días, para reconocer efectos adversos tempranos y asegurar la adherencia.
- Es aconsejable que en cada visita se refuerce la adherencia del paciente a los servicios (ver más adelante las recomendaciones básicas de consejería en adherencia).
- El menor uso de tabletas o comprimidos se asocia a una menor tasa de abandono en varios estudios.
- Si la persona que vive con VIH presenta algún efecto adverso se procederá a suspender el fármaco suministrado y a colocar dentro de otro esquema con eficacia probada, dependiendo de la situación que envuelva al usuario.
- En caso de que la persona con VIH y en tratamiento antirretroviral presente algún dato de pérdida de eficacia y/o resistencia viral, se colocará un nuevo esquema que vaya acorde con la historia previa del uso de medicamentos y/o con las pruebas de resistencia viral (en caso de que aplique), según las recomendaciones de estas Guías.
- En el expediente clínico de toda persona que viva con VIH debe descansar una evaluación médica, por lo menos cada tres meses (cuatro notas médicas mínimas en un período de 12 meses).
- Mediante el registro del documento o libro de entrega de medicamentos se le dispensan los antirretrovirales al paciente por un período que va de uno a tres meses, dependiendo de la condición y evaluación hecha por el Servicio de Atención Integral.

6

SEGUIMIENTO DE LAS PERSONAS QUE VIVEN CON VIH Y NO CUMPLEN CON LOS CRITERIOS SEÑALADOS PARA EL INICIO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Las personas con VIH, en quienes se difiera el tratamiento antirretroviral por no cumplir con los criterios anteriormente especificados, se mantendrán en seguimiento bajo el Servicio de Atención Integral de su encia, con la segunda visita planificada dentro de los próximos 45 días. Esta decisión será tomada con la finalidad de dar tiempo a la realización de pruebas de laboratorio especificadas en la Tabla Número 1.

Posterior a esta segunda visita se citará a la persona que vive con VIH (PVIH) cada 3 meses o menos, según el tiempo de que disponga el grupo de profesionales que brindan estos cuidados.

Finalmente, se abordará el tema de adherencia en cada visita, con la finalidad de afianzarla y de incrementar las posibilidades de éxito del tratamiento antirretroviral en el momento en que se inicie esta intervención.

7 ESQUEMAS INICIALES RECOMENDADOS PARA EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Las personas que viven con VIH cumplen con los criterios antes descritos para el inicio del tratamiento antirretroviral e iniciarán bajo uno de los siguientes esquemas:

TABLA 2 – ESQUEMAS INICIALES RECOMENDADOS PARA EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	
	Observaciones
Opción preferente	Selección más costoso-efectiva como país, aplica a un gran porcentaje de la población.
Tenofovir + emtricitabina + efavirenz (TDF + FTC + EFV)	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor a 50 ml/min. • No administrar en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos o ideas suicidas.
	Observaciones
Opciones alternativas	Se utilizarán si por alguna razón la opción preferente no puede ser utilizada.
Tenofovir + emtricitabina + lopinavir con ritonavir (TDF + FTC + LPV/rtv)	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 50 ml/min. • Vigilar el incremento del riesgo de elevación de lípidos y glicemia. Observar diarrea e intolerancia gástrica.
Tenofovir + emtricitabina + atazanavir con/sin ritonavir (TDF + FTC + ATV/rtv)	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 50 ml/min. • No utilizar con inhibidores de la bomba de protones (ejemplo: omeprazol). • Puede causar elevación de la bilirrubina. • Solamente se utilizará el atazanavir sin ritonavir en los casos en que no sea tolerado o en que su uso empeore condiciones pre-existentes (diabetes mellitus no controlada con medicación regular, hiperlipidemia severa no controlada con medicación regular u otras intervenciones).
Zidovudina + lamivudina + efavirenz (AZT + 3TC + EFV)	<ul style="list-style-type: none"> • No utilizar en pacientes con hemoglobina menor a 9 gr/dl. • Evitar en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos o ideas suicidas. • A largo plazo se puede asociar a lipodistrofia.

Zidovudina + lamivudina + nevirapina (AZT + 3TC + NVP)	<ul style="list-style-type: none"> • No utilizar en pacientes con hemoglobina menor a 9 gr/dl. • Evitar su administración en mujeres que inician el tratamiento antirretroviral por primera vez con conteo de CD4 mayor a 250 cels/mm³ • No administrar a hombres que inician el tratamiento antirretroviral por primera vez con conteo de CD4 mayor a 400 cels/mm³ • A largo plazo se puede asociar a lipodistrofia.
Abacavir + lamivudina + lopinavir con ritonavir (ABC + 3TC + LPV/rtv)	<ul style="list-style-type: none"> • El abacavir puede asociarse a reacciones de hipersensibilidad (vigilar exantema, dolor muscular, fatiga y adenopatías súbitas), que podría ser fatal si el paciente vuelve a exponerse. • Vigilar un posible incremento del riesgo de elevación de lípidos y glicemia. • Observar diarrea e intolerancia gástrica.
Observaciones	
Otras opciones	Se utilizarán en situaciones especiales. Se prefiere antes de seleccionar comunicarse con DIGECITSS.
Abacavir + lamivudina + efavirenz (ABC + 3TC + efavirenz)	<ul style="list-style-type: none"> • No usar en pacientes con carga viral mayor a 100,000 (cien mil) copias/mm³ • El abacavir puede asociarse a reacciones de hipersensibilidad (vigilar exantema, dolor muscular, fatiga y adenopatías súbitas), que podría ser fatal si el paciente vuelve a exponerse. • Evitar en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos o ideas suicidas.
Tenofovir + emtricitabina + darunavir con ritonavir (TDF + FTC + DRV/rtv)	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min. • Vigilar valores de los lípidos y la glicemia.
Abacavir + lamivudina + raltegravir (ABC + 3TC + RAL)	<ul style="list-style-type: none"> • El abacavir puede asociarse a reacciones de hipersensibilidad (vigilar exantema, dolor muscular, fatiga y adenopatías súbitas), que podría ser fatal si el paciente vuelve a exponerse. • Procurar autorización de la Digecitss antes de su uso.
Tenofovir + emtricitabina + raltegravir (TDF + FTC + RAL)	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min. • Procurar autorización de la Digecitss antes de su uso.

RESUMEN:

La combinación de tenofovir con emtricitabina + efavirenz es la combinación preferente para el inicio de tratamiento antirretroviral en la República Dominicana.

Las opciones alternativas incluyen inhibidores de la proteasa con dosis bajas de ritonavir (lopinavir y atazanavir); también combinaciones, en caso de estar contraindicada la combinación de tenofovir + emtricitabina, donde se procederá a utilizar una combinación que contenga abacavir con lamivudina o zidovudina con lamivudina.

Se presentan esquemas que contienen inhibidores de la integrasa, los cuales necesitan autorización de la DIGECITSS antes de su uso.

8

CAMBIO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH Y PRESENTAN UNA CARGA VIRAL INDETECTABLE

Los esquemas de tratamiento antirretroviral utilizados de manera frecuente deben ser modificados en personas que mantienen una carga viral indetectable (se encuentran funcionando) por varias razones, las más frecuentes son: abordaje o prevención de toxicidad -efectos adversos-, nuevas comorbilidades (como la tuberculosis, por ejemplo) y disminución del número de pastillas, entre otros.

Antes de proceder a estos cambios se deben reunir varias condiciones esenciales:

- Verificar la inexistencia de efectos adversos en el pasado con el antirretroviral propuesto para ser aplicado en la nueva combinación.
- Carecer de una historia de fallo terapéutico en el pasado con el antirretroviral propuesto para ser aplicado en la nueva combinación.
- No presentar resistencia documentada por prueba de genotipo en el pasado con el antirretroviral propuesto para ser aplicado en la nueva combinación.
- Presentar una carga viral indetectable.
- Asegurar que la persona que vive con VIH esté de acuerdo con que se le explique los beneficios del cambio de su esquema de tratamiento antirretroviral, aceptando posteriormente su respectiva modificación.

A continuación, el detalle del cambio que fue discutido con los expertos en el marco del Plan de Compra de Antirretrovirales de República Dominicana para el 2016:

- Zidovudina por tenofovir

Razones:

La zidovudina es un antirretroviral que pertenece a los análogos de la timidina, grupo de antirretrovirales que se ha asociado a la lipoatrofia (al igual que la estavudina, pero de manera más lenta en el tiempo).

He aquí otros cambios de antirretrovirales recomendados en personas que viven con VIH en tratamiento antirretroviral con carga viral suprimida. Si el paciente presenta algún efecto adverso se modificará acorde a la tabla siguiente:

TABLA 3 – CAMBIOS ANTIRRETROVIRALES ANTE EFECTOS ADVERSOS		
Antirretroviral actual	Motivo del cambio	Antirretroviral nuevo
Zidovudina	Prevención o empeoramiento de la lipoatrofia	Tenofovir
Efavirenz	Síntomas continuos del sistema nervioso central: mareos, trastornos del sueño o dislipidemia; así como depresión y alteración del estado del ánimo.	Nevirapina ^a
Nevirapina ^a	Elevación de transaminasas si han transcurrido más de dos semanas de uso y estas se encuentran en un valor superior a 5 veces el límite superior de los parámetros normales. Exantema (rash o salpullido) o que no desaparece a las dos semanas de uso o se acompaña de otras manifestaciones sistémicas, tales como: elevación de temperatura corporal, fatiga o compromiso de mucosas (boca, conjuntivas, entre otras).	Efavirenz
Tenofovir	Disminución de la filtración glomerular/ osteopenia/osteoporosis.	Abacavir
Inhibidor de la proteasa con ritonavir	Hiperlipidemia severa o pacientes con riesgo de cardiopatía isquémica o demostrada, en quienes no se puede asegurar la eficacia de atazanavir sin ritonavir + los demás componentes del esquema antirretroviral.	Raltegravir
Lamivudinab	Por cambio en la presentación de la combinación con otros medicamentos –ejemplo: tenofovir + lamivudina que cambia a tenofovir + emtricitabina-.	Emtricitabina

^a El riesgo de toxicidad hepática de la nevirapina con conteos altos de células CD4 (250cels/mm³ en mujeres y 400 cels/mm³ en hombres) es menor en personas que iniciaron un esquema previo de antirretrovirales y que tienen carga viral indetectable.

^b La lamivudina tiene la misma eficacia, patrón de resistencia y efectos adversos que la emtricitabina.

9

FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El virus de inmunodeficiencia humana tiene la capacidad de replicarse miles de millones de veces en el organismo de una persona afectada. Esta capacidad de replicación, conjuntamente con otras condiciones de presentación de variaciones en su composición a la hora de multiplicarse, hará que el tratamiento antirretroviral a la fecha deje de funcionar en algún momento de uso, dando como resultado lo que conocemos como fallo a tratamiento.

Es necesario reconocer de manera temprana cuándo un esquema de tratamiento antirretroviral ha perdido su eficacia, puesto que exponer al VIH frente a un esquema parcial o totalmente ineficaz facilitará la acumulación de mutaciones en el virus, que llevará a una menor respuesta ante las opciones farmacológicas disponibles en el futuro.

La carga viral para el virus de inmunodeficiencia humana es la herramienta preferente para vigilar el completo control de la replicación del VIH. Sin embargo, existen escenarios en que esta no estará a mano y, por tal razón, se definirán otras clases de fallo al tratamiento antirretroviral.

9.1 Fallo virológico:

Es la determinación de dos conteos de carga viral mayor a mil (1,000) copias con tres meses de diferencia y sometida a intervenciones en adherencia. Esta persona debe completar un mínimo de seis meses continuos de tratamiento antirretroviral, y conseguir una carga viral indetectable en el pasado.

Asimismo, se reconocen los tres factores principales del fallo virológico al tratamiento antirretroviral: déficit de adherencia o de acceso a los fármacos, ineficacia farmacológica -por errores de dosificación o de elección de esquema antirretroviral o interacciones medicamentosas- y resistencia adquirida o preexistente del virus de inmunodeficiencia humana.

9.2 Fallo inmunológico:

Este tipo de fallo será utilizado en escenarios donde no se disponga de una carga viral para el virus de inmunodeficiencia humana; de igual modo, será considerado en aquellos pacientes con dos conteos de CD4 con al menos 6 semanas de

diferencia, en quienes aun con intervenciones en adherencia se mantiene una caída del valor de las células CD4 sin una causa secundaria identificable (uso de medicamentos -corticoesteroides y antineoplásicos, entre otros-, infecciones oportunistas y desnutrición, entre otras).

9.3 Fallo clínico:

Es el último momento de la pérdida de eficacia del tratamiento antirretroviral; viene precedido por el fallo virológico (replicación viral activa) y por el fallo inmunológico (caída de las células CD4). Se caracteriza por manifestaciones de infecciones oportunistas nuevas o padecidas previamente por la persona que vive con VIH sin alguna causa identificable de inmunocompromiso secundario (uso de medicamentos inmunosupresores y desnutrición, entre otras).

Cabe destacar que, aun con conteo de CD4 normales, las personas que viven con VIH pueden padecer enfermedades infecciosas oportunistas, tales como: la tuberculosis, la criptosporidiasis y la salmonelosis, entre otras definitorias de sida.

Opciones en caso de fracaso del tratamiento:

El objetivo de un esquema de rescate (a utilizarse en caso de fallo a un esquema previo antirretroviral) es colocar por lo menos dos medicamentos activos, y preferiblemente tres, con uno de ellos que no tenga ninguna posibilidad teórica de resistencia dada la historia de tratamiento y las pruebas de sensibilidad a antirretrovirales, o por ser un medicamento nuevo en cuanto al mecanismo de acción.

GRÁFICO 1 – ESQUEMA DE RESCATE

Escenario Número 1:

Tenofovir + emtricitabina/lamivudina + efavirenz

En caso de fallo terapéutico cambiar a: ↓

Zidovudina/abacavir + lamivudina + lopinavir/ritonavir

Escenario Número 2:

Tenofovir + emtricitabina + lopinavir/ritonavir

En caso de fallo terapéutico cambiar a: ↓

Zidovudina/abacavir + lamivudina + efavirenz

Resumen:

La persona que vive con VIH con un fallo a un esquema que contenga tenofovir + emtricitabina deberá moverse a uno con zidovudina + lamivudina; y en sentido contrario, en caso de iniciar con este último.

La persona que vive con VIH en un esquema que contenga efavirenz deberá moverse a uno con lopinavir/ritonavir; y en sentido contrario, en caso de iniciar con este último.

10 ESQUEMA DE TRATAMIENTO EN EL PACIENTE MULTITRATADO

Las personas con VIH que han utilizado esquemas de antirretrovirales, donde se incluyeron la zidovudina (AZT) o el tenofovir (TDF) en combinaciones con inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos (como la nevirapina o el efavirenz), y que recibieron un inhibidor de la proteasa (como el lopinavir o el atazanavir), aun en estos escenarios presentaron elevaciones de carga viral que no pudieron ser corregidas con medidas estrictas de adherencia, se someterán a un esquema de tercera línea.

A la fecha, en el país se contemplan dos medicamentos que contienen características para ser considerados en pacientes multitratados: el darunavir, que es un inhibidor de la proteasa viral que ha demostrado eficacia aun en pacientes que han recibido esquemas con los mismos de su grupo y mencionados en el párrafo anterior; el raltegravir es el segundo, que pertenece a los inhibidores de la integrasa viral y que por formar parte de un grupo nuevo tiene baja posibilidad de resistencia primaria en el medio local.

GRÁFICO 2 – ESQUEMA DE RESCATE EN PACIENTES MULTITRATADOS

Lo antes escrito lleva a considerar lo siguiente:

Paciente que utilizó

Zidovudina + lamivudina + efavirenz o nevirapina
o
Tenofovir + emtricitabina + lopinavir/rtv* o atazanavir/rtva

**Fallo
Terapéutico**

Pasará a utilizar



Darunavir/rtv^a + raltegravir^b con/sin tenofovir + emtricitabina

^aEl ritonavir se utiliza en dosis de “potenciador”, no como antirretroviral.

^bEn caso de contar con otro inhibidor de la integrasa en el futuro como opción, su uso deberá estar aprobado por la Digecits.

Pasos a seguir para uso de esquemas de tercera línea:

- Reportar a la Dirección General del Control de Infecciones de Transmisión

Sexual y Sida (DIGECITSS) la existencia de la necesidad de un esquema de tercera línea.

- La DIGECITSS aprobará el uso de un esquema de tercera línea, tras revisar su pertinencia, y procederá a tramitar la realización de una prueba de genotipaje a la persona que vive con VIH, a fin de optimizar el último esquema antirretroviral disponible dentro del Programa Nacional (a la fecha de publicación de este documento).

10.1 Limitaciones

Los pacientes que hayan utilizado cualquiera de estos dos componentes en el pasado y que hayan presentado efectos adversos graves o pérdida de eficacia en el control de la replicación viral, deberán apoyarse en la opinión de expertos antes de reiniciar estos fármacos.

Este esquema de tratamiento de tercera línea (darunavir/rtv + raltegravir con/sin tenofovir/emtricitabina) debe recomendarse antes de que la carga viral llegue a más de cien mil (100,000) copias y/o que las células CD4 bajen de 200 cels/mm³, ya que estas condiciones se han asociado a la disminución de su eficacia como esquema terapéutico en el paciente multitratado.

10.2 Recomendaciones para la toma de prueba de genotipo

El genotipaje es una prueba que busca modificaciones en el material genético del virus de inmunodeficiencia humana, asociada a una respuesta pobre o nula ante algunos de los antirretrovirales disponibles a la fecha.

Para su realización ha de encontrarse a la persona que utiliza el esquema de antirretrovirales del que se sospecha que ha perdido eficacia o, en su defecto, no haber transcurrido más de cuatro a seis semanas de su suspensión.

La razón para mantener el tratamiento en uso es porque la suspensión favorece la replicación del virus de inmunodeficiencia conocido como “salvaje”. Este cuenta con mayor velocidad de replicación que el virus resistente; y, a la hora de la toma, si el espacio de suspensión de los fármacos ha sido muy prolongado, la presencia del virus “salvaje” hará que el reporte muestre que el virus es sensible a todos los fármacos, lo cual enmascara la realidad.

Hay que recordar que un genotipaje debe ir complementado con la historia del uso previo de antirretrovirales, puesto que con el tiempo algunas mutaciones podrían desaparecer y no ser detectadas con esta prueba, dando la ilusión de que se podría controlar la replicación viral con antirretrovirales que ya han fallado en el pasado.

RESUMEN:

La combinación de darunavir/rtv + raltegravir con/sin tenofovir/emtricitabina es el esquema de elección en pacientes multitratados y que no hayan utilizado estos fármacos (en el caso del raltegravir otro inhibidor de la integrasa). Su uso estará sujeto a la aprobación de la DIGECITSS.

11 TUBERCULOSIS Y VIH

Debido a los altos niveles de coinfección de tuberculosis y VIH en República Dominicana que, según el último estudio ronda un 25 % en personas de recién diagnóstico con tuberculosis, y dado que se ha catalogado a la tuberculosis como la infección oportunista más frecuente en personas que viven con VIH, es importante abordar dos situaciones:

11.1 Tratamiento de infección latente de tuberculosis

Como las personas que viven con VIH y están expuestas a la *Mycobacteria tuberculosis* tienen un 10 % de posibilidad de presentar tuberculosis activa al año, con el subsecuente riesgo potencial para sus vidas y la de terceros, es una recomendación el uso de isoniazida por seis meses (ver *Guía de Coinfección TB-VIH*).

Es importante que siempre se descarte la enfermedad activa por *M. tuberculosis* antes de iniciar el tratamiento de infección latente (ver flujograma número 1).

11.2 Tratamiento de la coinfección tuberculosis y VIH

Puesto que el tratamiento contra la infección por *Mycobacteria tuberculosis* en República Dominicana se compone de cuatro fármacos y el tratamiento antirretroviral es una combinación de tres medicamentos, el riesgo de interacción es importante. Es por esto que, antes de iniciar el tratamiento antituberculoso, hay que saber si la persona con VIH se encuentra en tratamiento antirretroviral y qué medicamentos está usando.

En el cuadro a continuación se explica la interacción de la rifampicina con los antirretrovirales:

TABLA 4 – INTERACCIÓN DE LA RIFAMPICINA CON LOS ANTIRRETROVIRALES

Rifampicina	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los inhibidores de la proteasa (lopinavir/rtv, atazanavir/rtv y darunavir/rtv) • Nevirapina y efavirenz • Raltegravir 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuye en 75 % la concentración de todos los inhibidores de la proteasa (IP). • Utilizar/solicitar rifabutina en una PVIH que se encuentre usando un IP (disponible en el Programa Nacional contra la Tuberculosis). • Los niveles de nevirapina disminuyen, por eso se prefiere usar efavirenz a dosis habituales. • Si los niveles de raltegravir disminuyen hay que incrementar a dos veces al día la dosis a 800 mg.
-------------	---	--

Por esta razón una persona con VIH bajo un esquema de tratamiento antirretroviral con efavirenz podrá mantener su esquema sin alteraciones. Sin embargo, si requiriera tratamiento antituberculoso y se encontrara utilizando algún inhibidor de la proteasa o nevirapina se debería contactar al Programa Nacional de Control de la Tuberculosis para sustituir la rifampicina por rifabutina en el esquema antimicobacteriano o, en su defecto, cambiar el inhibidor de la proteasa por efavirenz o raltegravir (en esta situación habría de comunicarse con la Digecitss).

11.3 Escenarios clínicos de manejo de personas con VIH en tratamiento antirretroviral que son diagnosticadas con tuberculosis:

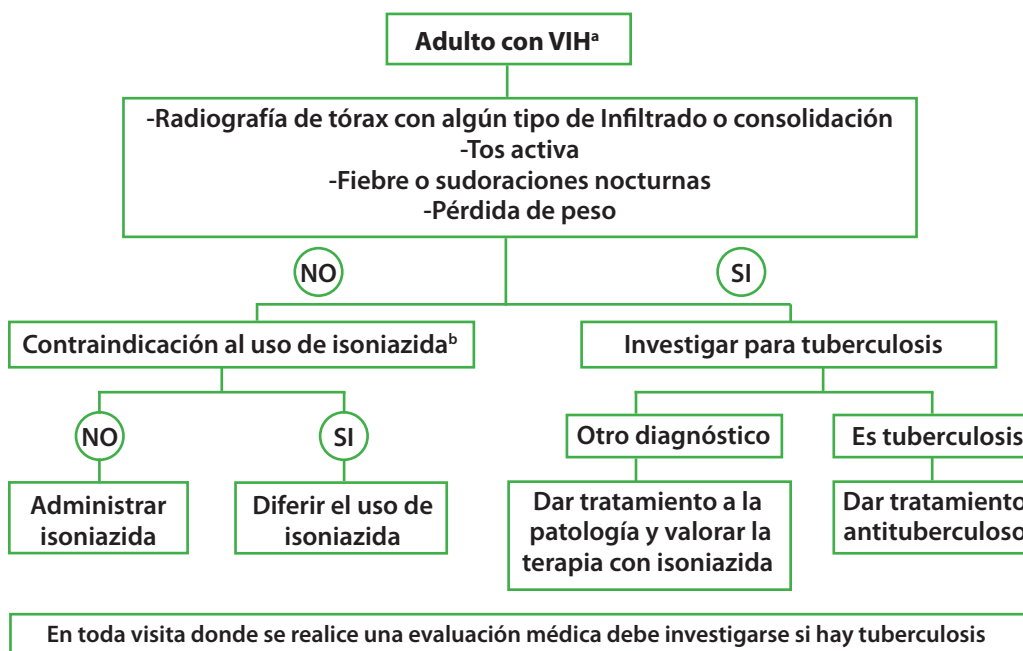
TABLA 5 – MANEJO DE PVIH EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y CON TUBERCULOSIS

Esquema de antirretrovirales	Opción	Comentario
Tenofovir/lamivudina o Tenofovir/emtricitabina o Zidovudina/lamivudina o Abacavir/lamivudina más Efavirenz.	Se mantiene igual el tratamiento.	Algunos autores sugieren aumentar la dosis de efavirenz a 800 mg. Es la recomendación de esta Guía mantener una dosis de 600 mg/día.
Tenofovir/lamivudina o Tenofovir/emtricitabina o Zidovudina/lamivudina o Abacavir/lamivudina más nevirapina	<ul style="list-style-type: none"> • Si es posible cambiar nevirapina por efavirenz. • En caso de que no se pueda llevar a cabo lo anterior, preferir la rifabutina^a en el tratamiento antituberculoso, en lugar de la rifampicina. • Sustituir la nevirapina por raltegravir^b 	<ul style="list-style-type: none"> • La concentración de rifabutina^a (a dosis de 150 o 300 mg/día) puede aumentar en sangre, incrementando así el riesgo de efectos adversos. • La dosis de raltegravir^b debe aumentarse a 800 mg. cada 12 horas.

<p>Tenofovir/lamivudina o Tenofovir/emtricitabina o Zidovudina/lamivudina o Abacavir/lamivudina más un inhibidor de proteasa (lopinavir/ritonavir o Atazanavir/ritonavir o Darunavir/ritonavir)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • De ser posible, cambiar el inhibidor de proteasa a efavirenz. • En caso de no ser factible lo anterior, utilizar rifabutina^a en el tratamiento antituberculoso en lugar de rifampicina. • Sustituir el inhibidor de la proteasa por raltegravir^b 	<p>La dosis de raltegravir^b debe aumentarse a 800 mg. cada 12 horas.</p>
<p>^aLa rifabutina deberá solicitarse al Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, especificando la condición especial de la persona que recibirá este fármaco.</p> <p>^bEl uso del raltegravir estará sujeto a aprobación de la Dirección General del Control de las Infecciones de Transmisión Sexual y Sida (Digecitss).</p>		

Este flujograma nos muestra las estrategias para administrar tratamiento con isoniazida para infección latente contra *Mycobacteria tuberculosis*. Más adelante, en este documento se muestran las interacciones de los antirretrovirales y los medicamentos antituberculosos.

GRÁFICO 3 – FLUJOGRAMA ADMINISTRACIÓN DE ISONIAZIDA ANTE M.TUBERCULOSIS



^a Debe evaluarse si se requiere o no un tratamiento antirretroviral.

^b Entre las contraindicaciones cabe destacar: hepatitis activa, consumo importante de alcohol y síntomas de neuropatía periférica.

11.4 Inicio de tratamiento con isoniazida para infección latente con *Mycobacteria tuberculosis*:

- Hay que realizar tanto una historia clínica como un examen físico para descartar la presencia de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en toda persona con VIH (búsqueda de adenopatías); así como historia de pérdida de peso y fiebre frecuente.
- Si la baciloscopia (tos productiva sin importar duración) está indicada, es importante recordar que las personas que viven con VIH y los conteos de CD4 menor a 200 cels/mm³ pueden presentar tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa.
- La radiografía de tórax P-A deberá evaluarse para calcificaciones, adenopatías y/o infiltrados que pudieran sugerir enfermedad activa por *Mycobacteria tuberculosis*.
- En todo sintomático respiratorio, aun con baciloscopia negativa, debe obviarse el tratamiento de infección latente con isoniazida hasta que pueda descartarse por completo que no padece de tuberculosis activa.

12

DOSIS HABITUALES Y EFECTOS ADVERSOS COMUNES DE LOS ANTIRRETROVIRALES CONTENIDOS EN LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

TABLA 6 – DOSIS HABITUALES Y EFECTOS ADVERSOS COMUNES DE LOS ANTIRRETROVIRALES

Nombre genérico y abreviatura	Dosis habitual	Efectos adversos más frecuentes
Abacavir (ABC)	<ul style="list-style-type: none"> • 600 mg. cada 24 horas • 300 mg. cada 12 horas <p>No tiene restricción de alimentos.</p>	<p>Puede presentar reacciones de hipersensibilidad; si se presenta, se recomienda no volver a utilizar.</p> <p>Los signos de hipersensibilidad son: fiebre, exantema (<i>rash</i>), náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, dolores musculares o articulares, dolor de garganta o dificultad respiratoria.</p> <p>Es una recomendación internacional realizar prueba de HLA-B5701 antes de dar inicio al tratamiento con abacavir (si está positiva se prefiere no utilizar).</p>
Emtricitabina (FTC)	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg. cada 24 horas <p>No tiene restricción de alimentos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad mínima. • Cambios de coloración de la piel (hiper o hipopigmentación). • En personas con hepatitis B la suspensión de este medicamento puede asociarse a exacerbaciones.
Lamivudina (3TC)	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg. cada 24 horas. • 150 mg. cada 12 horas. <p>No tiene restricción de alimentos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad mínima. • Cambios de coloración de la piel (hiper o hipopigmentación). • En personas con hepatitis B la suspensión de este medicamento puede asociarse a exacerbaciones.
Tenofovir (TDF)	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg, cada 24 horas. <p>No tiene restricción de alimentos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal. • Disminución de la densidad ósea (osteopenia y/o osteoporosis). • A la fecha se encuentra una presentación de alafenamida, la cual se ha asociado a disminución de trastornos renales y de pérdida de masa ósea (no disponible a la fecha en el Programa Nacional). • Astenia, diarrea, flatulencias, náuseas y vómitos.

Zidovudina (AZT)	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg. cada 12 horas. <p>No tiene restricción de alimentos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Supresión de la médula ósea (anemia macrocítica o neutropenia), generalmente se aprecia a partir de los 30 o 45 días de iniciado el fármaco. • Acidosis láctica. • Lipoatrofia. • Miopatía. • Resistencia a la insulina e hiperlipidemia.
Didanosina (DDI)	<ul style="list-style-type: none"> • Peso > 60 kg. (132 libras) 400 mg. cada 24 horas. • Peso < 60 kg. (132 libras) • 250 mg. cada 24 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se asocia a pancreatitis aguda. • Al igual que el abacavir se ha asociado a un incremento del riesgo de muerte cardiovascular. • Náuseas, vómitos, intolerancia gástrica • Acidosis láctica. • Neuropatía periférica.
Nombre genérico y abreviatura	Dosis habitual	Efectos adversos más frecuentes
Nevirapina (NVP)	<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia con 200 mg. una vez al día por 15 días. • Luego, se suministran 200 mg. cada 12 horas. <p>No tiene restricción de alimentos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Exantema (rash) en 50 % de los pacientes (no siempre es indicación de terminar el tratamiento, evaluar función hepática y/o presencia de datos sistémicos adicionales). • Hepatitis sintomática (se han reportado casos de necrosis hepática fatal). • No usar en mujeres que inician por primera vez ARVs con CD4 > 250 cels/mm³ • No usar en hombres que inician por primera vez ARVs con CD4 > 400 cels/mm³
Efavirenz (EFV)	<ul style="list-style-type: none"> • 600 mg. cada 24 horas, antes de irse a la cama. <p>Con el estómago vacío, dar dos horas de espacio entre la cena y el fármaco.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas neuropsiquiátricos (pesadillas, depresión, trastornos del equilibrio y la coordinación, entre otros). • Incremento de ALT/AST y lípidos. • Exantema. • Prueba de cannabinoides y de benzodiacepina falso-positiva.
Atazanavir (ATV)	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg. + 100 mg. de ritonavir* cada 24 horas. • 400 mg. cada 24 horas si se utiliza sin ritonavir. <p>Se debe tomar con alimentos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de la bilirrubina indirecta (no es una indicación de suspender su uso, si los valores no son significativos). • Puede prolongar el intervalo P-R, siempre con cuidado de los pacientes con trastornos de conducción cardíaca. • Hiperglucemia, mal distribución de la grasa. • Cálculos en la vesícula y cálculos renales. • En combinación con el tenofovir se puede asociar a mayor deterioro de la función renal (monitorear de cerca el aclaramiento de creatinina).

Lopinavir (LPV)	<ul style="list-style-type: none"> • 400 mg. con 100 mg. de ritonavir cada 12 horas <p>No tiene restricción de alimentos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas, vómitos y diarrea. • Hiperlipidemia (sobre todo hipertrigliceridemia). • Resistencia a la insulina (hiperglucemia). • Mal distribución de la grasa. • Pancreatitis. • Prolongación del intervalo P-R. • En combinación con el tenofovir se puede asociar a mayor deterioro de la función renal (monitorear de cerca el aclaramiento de creatinina).
Darunavir (DRV)	<ul style="list-style-type: none"> • 800 mg. + 100 mg. de ritonavir cada 24 horas <p>Se debe tomar con alimentos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea, náuseas y cefalea. • Hiperglucemia e hiperlipidemia. • Elevación de transaminasas. • Síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme. • Mal distribución de la grasa.
Raltegravir (RAL)	<ul style="list-style-type: none"> • 400 mg. cada 12 horas. <p>No tiene restricción de alimentos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas, diarrea y cefalea. • Insomnio. • Rabdomiólisis (elevación de CPK y debilidad). • Exantema (incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme).

13

DOSIS HABITUALES Y AJUSTE DE DOSIS DE LOS ANTIRRETROVIRALES FRENTE A LA INSUFICIENCIA RENAL, CONTENIDOS EN LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Fórmula del aclaramiento de creatinina:
$$\frac{(140 - \text{edad}) \times \text{kg.}}{72 \times \text{creatinina en suero}}$$

- Multiplicar el resultado final por 0.85 en mujeres, mayores de 65 años y amputados.

TABLA 7 – DOSIS HABITUALES Y AJUSTES DE DOSIS DE LOS ANTIRRETROVIRALES ANTE LA INSUFICIENCIA RENAL

Nombre generico y abreviatura	Dosis habitual	Dosis en insuficiencia renal
Abacavir (ABC)	<ul style="list-style-type: none"> • 600 mg. cada 24 horas. • 300 mg. cada 12 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> • No requiere ajuste de dosis.
Emtricitabina (FTC)	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg. cada 24 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aclaramiento > 50: 200 mg. cada 24 horas. • Aclaramiento de 30 a 49: 200 mg. cada 48 horas. • Aclaramiento de 15 a 29: 200 mg. cada 72 horas. • Aclaramiento < 15: 200 mg. cada 96 horas. • Paciente en hemodiálisis: 200 mg. cada 96 horas, los días de diálisis administrar luego de esta.
Lamivudina (3TC)	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg. cada 24 horas. • 150 mg. cada 12 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aclaramiento > 50: dosis habitual. • Aclaramiento de 30 a 49: 150 mg. cada 24 horas. • Aclaramiento de 15 a 29: 100 mg. cada 24 horas. • Aclaramiento de 5 a 14: 50 mg. cada 24 horas. • Menor de 5: 25 mg. cada 24 horas. • Paciente en hemodiálisis: 25 mg. cada 24 horas (la primera dosis de 50 mg.), los días de diálisis administrar tras esta.

Tenofovir (TDF)	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg. cada 24 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aclaramiento > 50: dosis habitual. • Aclaramiento de 30 a 49: 300 mg. cada 48 horas. • Aclaramiento 10 a 29: 300 mg. dos veces a la semana. • Paciente en hemodiálisis: 300 mg. una vez a la semana.
Zidovudina (AZT)	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg. cada 12 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aclaramiento > 50: dosis habitual. • Aclaramiento menor de 10 o en hemodiálisis: 300 mg. cada 24 horas.
Didanosina (DDI)	<ul style="list-style-type: none"> • Peso > 60 kg. (132 libras) 400 mg. cada 24 horas. • Peso < 60 kg. (132 libras) • 250 mg. cada 24 horas. 	<p>Para quienes pesan más de 60 kg. (132 libras):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aclaramiento > 60: dosis habitual. • Aclaramiento de 30 a 59: 200 mg. cada 24 horas. • Aclaramiento de 10 a 29: 150 mg. cada 24 horas. • Menos de 10 o en hemodiálisis: 100 mg. cada 24 horas. <p>Para quienes pesan menos de 60 kg. (132 libras):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aclaramiento > 60: dosis habitual. • Aclaramiento de 30 a 59 ml/mit: 125 mg. cada 24 horas. • Aclaramiento de 10 a 29ml/mit: 125 mg. cada 24 horas. • Menos de 10ml/-mit o en hemodiálisis: 75 mg. cada 24 horas.
Nombre genérico y abreviatura	Dosis habitual	Dosis en insuficiencia renal
Nevirapina (NVP)	<ul style="list-style-type: none"> • Se inicia con 200 mg. una vez al día x 15 días. • Luego 200 mg. cada 12 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> • No se requiere ajuste de dosis.
Efavirenz (EFV)	<ul style="list-style-type: none"> • 600 mg. cada 24 horas, antes de irse a la cama. 	<ul style="list-style-type: none"> • No se requiere ajuste de dosis.
Atazanavir (ATV)	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg. + 100 mg. de ritonavir* cada 24 horas. • 400 mg. cada 24 horas si se utiliza sin ritonavir. 	<ul style="list-style-type: none"> • No se requiere ajuste de la dosis.

Lopinavir (LPV)	<ul style="list-style-type: none">• 400 mg. con 100 mg. de ritonavir cada 12 horas.	<ul style="list-style-type: none">• No se requiere ajuste de la dosis.
Darunavir (DRV)	<ul style="list-style-type: none">• 800 mg. + 100 mg. de ritonavir cada 24 horas.	<ul style="list-style-type: none">• No se requiere ajuste de la dosis.
Raltegravir (RAL)	<ul style="list-style-type: none">• 400 mg. cada 12 horas.	<ul style="list-style-type: none">• No se requiere ajuste de la dosis.

14 INTERACCIONES DE LOS ANTIRRETROVIRALES EN USO DENTRO DEL PROGRAMA NACIONAL DE ATENCIÓN INTEGRAL

TABLA 8 – INTERACCIONES DE LOS ANTIRRETROVIRALES EN USO DENTRO DEL PROGRAMA NACIONAL DE ATENCIÓN INTEGRAL

Fármacos comunes	Interacciones importantes	Observaciones
Antiácidos, bloqueadores de la bomba de protones (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, entre otros), bloqueadores H2 (ranitidina, famotidina, entre otros).	<ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir (ATV) con o sin ritonavir. • Raltegravir (RAL). 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducen la concentración del atazanavir. El atazanavir debe administrarse dos horas antes, preferiblemente. • No utilizar antiácidos que contienen aluminio cuando se usa raltegravir.
Anticonvulsivantes como la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital.	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los inhibidores de la proteasa (lopinavir/rtv, atazanavir/rtv y darunavir/rtv). • Nevirapina y efavirenz. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducen la concentración de todos los inhibidores de la proteasa. • Disminuyen la concentración de nevirapina y efavirenz. • Preferir otros anticonvulsivantes.
Antifúngicos (azoles): fluconazol, voriconazol, posaconazol e itraconazol	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los inhibidores de la proteasa (lopinavir/rtv, atazanavir/rtv y darunavir/rtv). • Nevirapina y efavirenz. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ante el aumento potencial de la concentración de los IP, vigilar sus posibles efectos adversos. • Los niveles de voriconazol disminuyen entre 39 % y 82 %, dependiendo de la dosis de ritonavir. • El fluconazol es el que tiene menos interacciones con los IP. Al administrarse con nevirapina incrementa el riesgo de hepatotoxicidad. • Como la nevirapina y el efavirenz disminuyen las concentraciones del voriconazol y del itraconazol, observar la respuesta clínica del paciente.

Claritromicina	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los inhibidores de la proteasa (lopinavir/rtv, atazanavir/rtv y darunavir/rtv). • Nevirapina y efavirenz. 	<ul style="list-style-type: none"> • Los IP aumentan los niveles de la claritromicina e incrementan el riesgo de arritmias cardíacas. • La nevirapina y el efavirenz disminuyen los niveles de claritromicina. • Preferir la azitromicina.
Rifampicina	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los inhibidores de la proteasa (lopinavir/rtv, atazanavir/rtv y darunavir/rtv). • Nevirapina y efavirenz. • Raltegravir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuye en 75 % la concentración de todos los IP. • Utilizar/solicitar rifabutina en una PVIH que se encuentre usando un IP (disponible en el Programa Nacional contra la Tuberculosis). • Los niveles de nevirapina disminuyen, por eso se prefiere usar efavirenz a dosis habituales. • Los niveles de raltegravir disminuyen. Por eso hay que incrementar la dosis a 800 mg., dos veces por día.
<ul style="list-style-type: none"> • Antihipertensivos. • Calcio antagonistas (nifedipina y verapamil, entre otros). • Beta Bloqueadores (propranolol y atenolol, entre otros). 	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los inhibidores de la proteasa (lopinavir/rtv, atazanavir/rtv y darunavir/rtv). • Nevirapina y efavirenz. 	<ul style="list-style-type: none"> • Los IP aumentan la concentración de los antihipertensivos. Hay que revisar el electrocardiograma y la respuesta clínica con el uso concomitante. • La nevirapina y el efavirenz disminuyen la concentración del calcio antagonista. Vigilar pobre respuesta ante la disminución de los niveles tensionales.
Fármacos comunes	Interacciones importantes	Observaciones
Tratamiento de hepatitis C: <ul style="list-style-type: none"> • Boceprevir, • Viekira pack • (Dasabuvir + Paritaprevir + Ombitasvir/rtv). 	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los inhibidores de la proteasa (lopinavir/rtv, atazanavir/rtv y darunavir/rtv). • Nevirapina y efavirenz 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducen la concentración de todos los inhibidores de la proteasa. • Se prefiere no administrar si el paciente está usando un IP. • No usar simeprevir o boceprevir con efavirenz. • No utilizar simeprevir con la nevirapina.

Anticonceptivos orales	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los inhibidores de la proteasa (lopinavir/rtv, atazanavir/rtv y darunavir/rtv). • Nevirapina y efavirenz. 	<ul style="list-style-type: none"> • Todos estos medicamentos disminuyen la concentración de los anticonceptivos. • Recomendar otros medios de anticoncepción (condones, etc.). • El efavirenz disminuye la eficacia de los anticonceptivos de "emergencia" (píldora del día después).
Hipolipemiantes orales - inhibidores de la HMG-CoA Reductasa	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los inhibidores de la proteasa (lopinavir/rtv, atazanavir/rtv y darunavir/rtv). • Nevirapina y efavirenz. 	<ul style="list-style-type: none"> • En todos los casos se prefiere utilizar la dosis más baja posible del hipolipemiente cuando se combina con un IP. • La simvastatina y la lovastatina están contraindicadas en todo paciente usando un IP. • La atorvastatina (20 mg/día, la rosuvastatina (10 mg/día), la pravastatina (20 mg.) son los habitualmente recomendados en caso de requerirse un uso combinado con IP. • La nevirapina y el efavirenz disminuyen las concentraciones de los hipolipemiantes orales.
Medicamentos utilizados en la disfunción eréctil. Inhibidores de la fosfodiesterasa V (sildenafil, tadalafilo y vardenafil).	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los inhibidores de la proteasa (lopinavir/rtv, atazanavir/rtv y darunavir/rtv). 	<ul style="list-style-type: none"> • Los IP aumentan los niveles de estos medicamentos. • De utilizar, debe ser en dosis bajas y en coordinación con un cardiólogo o especialista.
Benzodiazepinas (alprazolam, diazepam y midazolam, entre otros).	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los inhibidores de la proteasa (lopinavir/rtv, atazanavir/rtv y darunavir/rtv). • Nevirapina y efavirenz. 	<ul style="list-style-type: none"> • Los IP, la nevirapina y el efavirenz aumentan los niveles de estos medicamentos. • Si se va a utilizar algún fármaco de este grupo se prefieren: lorazepam, temazepam y oxazepam.
Salmeterol	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los inhibidores de la proteasa (lopinavir/rtv, atazanavir/rtv y darunavir/rtv). 	<ul style="list-style-type: none"> • Los IP aumentan los niveles de este medicamento. • Aumentan los riesgos de los efectos cardiovasculares del salmeterol.

15

INTERACCIONES ENTRE ANTIRRETROVIRALES

La interacción que exhiben los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos (ITRNNAN) se puede ver reflejada a través de este cuadro:

TABLA 9 - LA INTERACCIÓN ENTRE LOS IP Y LOS ITRNNAN			
Antirretroviral	Efavirenz (EFV)	Nevirapina (NVP)	Observaciones
Atazanavir	<ul style="list-style-type: none"> Disminuye la concentración del atazanavir sin ritonavir hasta en un 72 %. 	<ul style="list-style-type: none"> Disminuye la dosis de atazanavir hasta en un 42 %, aun con ritonavir 	<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda el uso de nevirapina con atazanavir. Si se va a utilizar efavirenz con atazanavir, este último siempre debe usarse con ritonavir.
Lopinavir	<ul style="list-style-type: none"> Disminuye la concentración de lopinavir. 	<ul style="list-style-type: none"> Disminuye la concentración de lopinavir. 	<ul style="list-style-type: none"> Si se va a utilizar lopinavir con EFV o NVP debe aumentarse la dosis de lopinavir con ritonavir a 500/125 mg.
Darunavir	<ul style="list-style-type: none"> Disminuyen los niveles de darunavir, pero su importancia clínica se desconoce. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumentan los niveles de darunavir y de nevirapina. 	<ul style="list-style-type: none"> En caso de que se necesite una combinación, se puede mantener una dosis estándar.

Entre inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores de la integrasa y los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos (ITRNNAN)

Antirretroviral	Raltegravir	Observaciones
Atazanavir	<ul style="list-style-type: none"> Aumentan los niveles del raltegravir entre 72 % y 42 %, dependiendo del uso o desuso concomitante con ritonavir. 	<ul style="list-style-type: none"> Se pueden utilizar juntos a una dosis estándar. A pesar de estas Guías, solo debe recomendarse el uso del raltegravir con el darunavir¹.
Lopinavir	<ul style="list-style-type: none"> Podría disminuir las concentraciones del raltegravir. 	<ul style="list-style-type: none"> Se pueden utilizar juntos a dosis estándar. A pesar de estas Guías solo debe recomendarse el uso del raltegravir con el darunavir¹.

Darunavir	<ul style="list-style-type: none"> • Podría disminuir el área bajo la curva del raltegravir, pero aumentar su concentración inhibitoria mínima (CIM). 	<ul style="list-style-type: none"> • Se administran juntos a dosis estándar.
Efavirenz	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuyen los niveles de raltegravir hasta en un 36 %. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se administran juntos a dosis estándar¹.
Nevirapina	<ul style="list-style-type: none"> • No existen datos de interacciones a la fecha. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se pueden utilizar juntos a dosis estándar¹.
<p>¹ En caso de necesitar combinar algún IP diferente del darunavir o un (ITRMAN) con el raltegravir deberá comunicarse con la Dirección General del Control de las Infecciones de Transmisión Sexual y Sida (Digecitss).</p>		

16

PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS MÁS FRECUENTES EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH

Toda persona con VIH que se encuentre en enfermedad clase 3 o 4, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) -ver anexos-, con un conteo de células CD4 menor a 200 cels/mm³, deberá iniciar profilaxis para los agentes patógenos oportunistas frecuentemente identificados; de igual modo, si presentara moniliasis oral sin ningunas otras causas identificables, tales como: uso de antibióticos de amplio espectro y uso de esteroides tópicos en enjuague o inhalados, entre otros, se deberá iniciar profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazole hasta tener un valor de células CD4 disponibles.

TABLA 10 - PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS MÁS FRECUENTES EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH

Infeción oportunista	Indicación	Preferida	Alternativa
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Conteo de CD4 menor a 200 cels/mm³ • Moniliasis oral. • Porcentaje de CD4 menor a 14 %. • Historia de enfermedad oportunista definitoria de Sida. 	Trimetoprim/sulfametoxazole forte (160/800 mg.) o simple (80/400 mg.) 1 vez/día, V.O.	<ul style="list-style-type: none"> • Dapsona 100 mg. 1 vez/día o 50 mg. cada 12 horas, V.O. • Dapsona 200 mg. + Pirimetamina 75 mg. + Ácido folínico 25 mg., una vez/semana. <p>Nota: Se suspende la profilaxis si el conteo de CD4 > 200 cels/mm³ por más de tres meses.</p>
Encefalitis por toxoplasma	Conteo de CD4 menor a 100 cels/mm ³ con serología positiva IgG (+) para toxoplasma.	Trimetoprim/Sulfametoxazole forte (160/800 mgs), una vez/día, V.O.	<ul style="list-style-type: none"> • Dapsona 100 mg. una vez/día o 50 mg. cada 12 horas, V.O. • Dapsona 200 mg. + Pirimetamina 75 mg. + Ácido folínico 25 mg., una vez/semana. <p>Nota: Se suspende la profilaxis si el conteo de CD4 > 200 cels/mm³ por más de tres meses.</p>

Infección latente por <i>Mycobacteria tuberculosis</i>	Personas que viven con VIH en quienes se descartó una enfermedad activa por <i>M. tuberculosis</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • Isoniazida 300 mg. + piridoxina 25 mg. todos los días por 6 meses por V.O. • Isoniazida 900 mg. dos veces a la semana, V.O. + 25 mg. piridoxina 25 mg. todos los días por seis meses, V.O. 	<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicina 600 mg. cada 24 horas por 4 meses, V.O. • Rifabutina (dosis dependiente de esquema de ARV en uso) por 4 meses.
Enfermedad diseminada por <i>Mycobacterium avium intracellulare</i>	Conteo de CD4 menor a 50 cels/mm ³ , después de descartar enfermedad activa por MAC.	<ul style="list-style-type: none"> • Azitromicina 1,200 mg., V.O., una vez/semana. • Claritromicina 500 mg., V.O., cada 12 horas. • Azitromicina 600 mg., V.O., dos veces por semana. 	<p>Rifabutina (dosis dependiente de esquema de ARV en uso).</p> <p>Nota: Se suspende profilaxis si el conteo de CD4 > 100 cels/mm³ por más de tres meses.</p>

17 PROFILAXIS POSEXPOSICIÓN OCUPACIONAL AL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (PPE)

En estas Guías solo se aborda el tema de la exposición asociada a entornos laborales y agresiones sexuales. El uso de profilaxis preexposición no se discute en este documento, aunque sea motivo de investigación y recomendación a la fecha en poblaciones de riesgo por patrones conductuales.

El riesgo de adquirir VIH a través de una exposición ocupacional es de aproximadamente 0.3 %, con una punción con aguja (tres de cada 1,000 exposiciones riesgosas), y de 0.09 % con el contacto de membranas mucosas íntegras.

Hay factores que incrementarán o disminuirán el riesgo de contagio, entre estos cabe destacar: la carga viral (a mayor carga viral, mayor riesgo de transmisión), las manifestaciones clínicas (los cuadros clínicos más floridos se asocian a niveles plasmáticos elevados de carga viral), el uso o no de métodos de bioseguridad (el uso de guantes al momento del pinchazo se asocia a menor riesgo de transmisión), la sangre visible en el objeto y en lugar de entrada del objeto cortante (la ausencia de sangre visible se asocia a menor riesgo de transmisión), el uso de antirretrovirales dentro de las primeras 72 horas posexposición riesgosa al VIH (esta práctica se asocia a disminución del riesgo de adquirir la condición de vivir con VIH).

Al momento de ocurrir una exposición riesgosa de cara al VIH se deben tomar las siguientes medidas:

- Lavar el área con agua y jabón, retirando cualquier resto de sangre o de secreción visible. No utilizar sustancias irritantes como ácidos, cloro sin diluir o algún diluyente orgánico.
- Avisar del evento que acaba de ocurrir a los departamentos correspondientes, quienes cuantificarán el riesgo de transmisión.
- Realización de pruebas a ambas partes (fuente y contacto) para descartar infección pasada en el contacto (no solo de VIH, sino también de hepatitis B o C, sífilis, entre otras); mientras que en la fuente, para confirmar presencia de infección por el VIH -en caso de no conocerse el estado serológico- y para descartar cualquier enfermedad transmitida por sangre (virus de la hepatitis B o C, sífilis, entre otras).
- Inicio de tratamiento antirretroviral dentro del período de protección, que se reconoce como las 72 horas posteriores a la exposición riesgosa, y

preferiblemente dentro de las primeras dos horas de la exposición (en lo que se conoce como período óptimo).

- El tratamiento antirretroviral se utilizará por un período de 30 días, y a la fecha la recomendación es una combinación de tres fármacos.
- Es imprescindible brindar asistencia psicológica o soporte emocional a la persona con la exposición riesgosa, y citarla a las 72 horas tras la exposición para asegurar que se cumpla el tratamiento y se vigile cualquier reacción que interfiera al respecto.
- Recomendar el uso del preservativo o de cualquier otro método de barrera en caso de que se vaya a tener relaciones sexuales, puesto que aun con el uso de antirretrovirales podría existir el riesgo teórico de transmisión del VIH a partir de secreciones.
- Realización de pruebas de VIH y demás agentes infecciosos transmitidos por sangre a las seis semanas posteriores de la exposición riesgosa.

Ante lo anteriormente expuesto, se puede apreciar que la exposición riesgosa al VIH -fruto de un accidente laboral- se debe tratar como una emergencia médica, ya que existen momentos críticos para actuar.

Asimismo es aconsejable que si se sabe que la fuente vive con VIH, no solo se conozcan los medicamentos que utiliza a la fecha, sino desde cuándo los usa, los esquemas previos utilizados, y el último valor de las células CD4 y de la carga viral para el VIH.

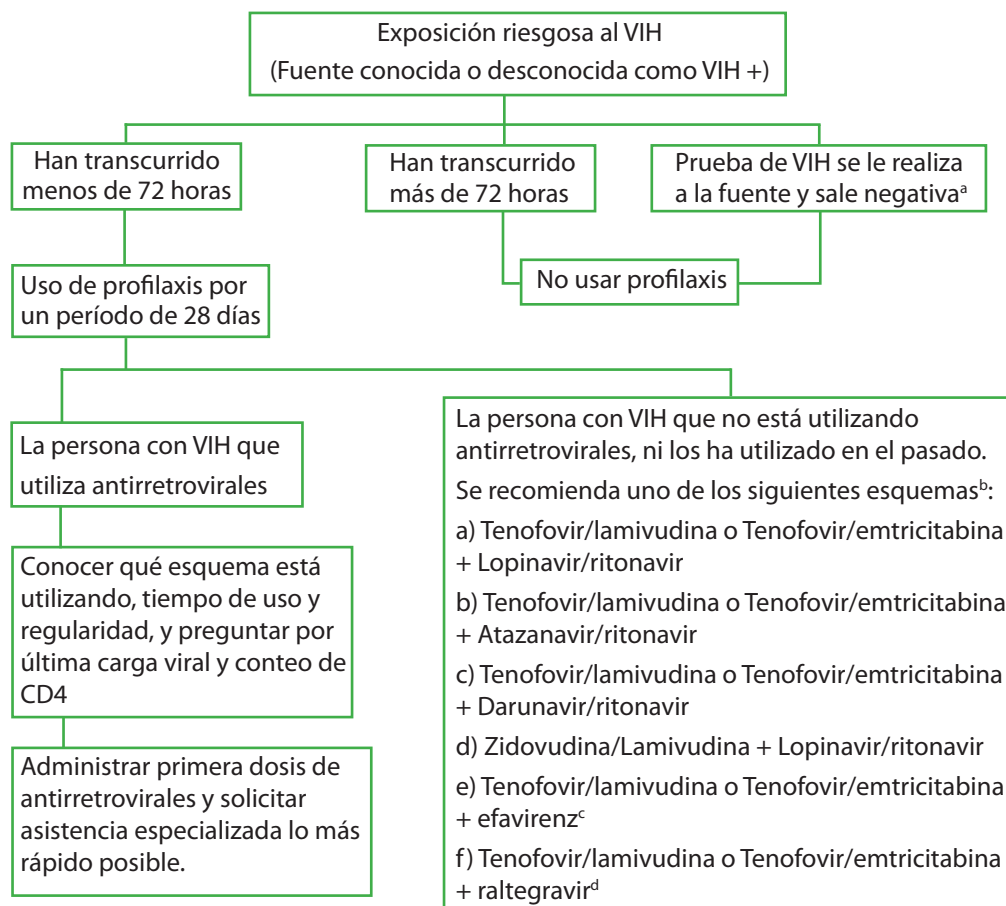
Este documento no aborda la exposición no ocupacional al virus de inmunodeficiencia humana, porque la dispensación de los antirretrovirales -en caso de relaciones sexuales sin protección o del fallo de esta- estará sujeta al marco legal vigente que rige la materia de VIH/Sida en el país. La mayoría de las recomendaciones de este capítulo podrían aplicarse en la situación previamente descrita.

En una exposición riesgosa al VIH, con pinchazo por aguja, se han de tener en cuenta entidades como el virus de la hepatitis (B o C) o la sífilis, entre otras, por lo que se ha de investigar la posible existencia y actuar en consecuencia. En caso de agresiones sexuales, otros temas como embarazos no deseados e infecciones de transmisión sexual (gonorrea, clamidia, virus del papiloma humano y otras entidades) deberán abordarse.

TABLA 11 -: PORCENTAJE DE RIESGO DE TRANSMISIÓN DE VIH FRENTE A UNA FUENTE VIH (+), SIN USO DE PRESERVATIVO, RUPTURA O MAL USO DE ESTE

Riesgo considerable (0,8-3%)	Riesgo bajo (0,05-0,8%)	Riesgo mínimo (0,01-0,05%)	Riesgo despreciable/nulo (<0,01%)
<ul style="list-style-type: none"> Recepción anal con eyaculación 	<ul style="list-style-type: none"> Recepción vaginal con o sin eyaculación Recepción anal sin eyaculación Penetración anal Penetración vaginal Sexo orogenital con eyaculación 	<ul style="list-style-type: none"> Sexo orogenital sin eyaculación Sexo orogenital femenino 	<ul style="list-style-type: none"> Besos Caricias Masturbación Contacto con secreciones con piel íntegra

GRÁFICO 4 – FLUJOGRAMA DE ACCIÓN ANTE UNA EXPOSICIÓN RIESGOSA DE VIH



ª Personas en período de ventana podrían tener una prueba de VIH negativa (habitualmente infección reciente con el VIH, de menos de 6 semanas) se debe sospechar de personas con cuadros clínicos parecidos a la mononucleosis (fiebre,

adenopatías generalizadas y exudado faríngeo con o sin erupción en el tronco).

^b Hoy día las recomendaciones iniciales de profilaxis posexposición al VIH sugieren la combinación de tres antirretrovirales, tratando de minimizar el uso de aquellos con mayor toxicidad, ya que dificultan el cumplimiento al tratamiento.

^c Por los efectos neurológicos del efavirenz, la mayoría de los documentos de profilaxis posexposición prefiere obviarlo; en caso de uso, se debe monitorear de manera cercana el cumplimiento al tratamiento.

^d El uso de raltegravir en estos casos deberá comunicarse a la DIGECITSS. Su uso en caso de emergencia se dará en caso de no disponer de otro medicamento o si el paciente tiene historia previa de uso de antirretrovirales o de uso de inhibidores de la proteasa con historia de fallo o abandono.

18 ADHERENCIA

Las personas con VIH que se captan en un servicio de Atención Integral requerirán en algún momento de tratamiento antirretroviral, por lo que se enumeran los principios básicos y las estrategias mínimas a ponerse en práctica sobre este tópico.

18.1 Definición:

La adherencia es apearse estrictamente al uso de los medicamentos antirretrovirales, tal y como fueron indicados.

Es el compromiso activo de una persona con VIH/Sida ante el uso correcto no solo del tratamiento con antirretrovirales, sino de otros tratamientos complementarios; así como de la asistencia oportuna a sus controles médicos.

18.2 Las dos fases fundamentales de la adherencia:

Para que el tratamiento antirretroviral se considere exitoso, la adherencia debe ser mayor a un 90 %.

18.2.1 Consideraciones para el logro:

- Debe ser abordada de forma personalizada.
- El plan debe diseñarse según las características individuales.
- A pesar de que el psicólogo o consejero juega un papel fundamental, la adherencia es responsabilidad de todo el equipo multidisciplinario.
- El acompañamiento psicológico es necesario en los casos en que la adherencia se vea afectada por factores, tales como: depresión, ansiedad, abuso de alcohol y drogas, violencia y otros aspectos de índole psicológica y psicosocial.
- Se valora la situación actual del usuario.
- Se evalúa el nivel de aceptación de la condición de VIH.
- El usuario debe entender los beneficios del uso correcto de los medicamentos.
- Es imprescindible integrar el tratamiento al estilo de vida del usuario.
- Se estudia la distancia, la accesibilidad y el costo de transporte del servicio en relación adonde vive el usuario.

18.2.2 Considerar aspectos relacionados con el tratamiento:

- Número de pastillas.
- Horario.
- Efectos secundarios.
- Dónde guardar los medicamentos y cómo trasladarlos.

- Conocer otros tratamientos que pueda estar utilizando el usuario.

18.2.3 Considerar aspectos relacionados con el mantenimiento:

- El usuario debe estar educado en cuanto a la importancia de la adherencia a los medicamentos, a sus citas médicas, a la realización de pruebas de seguimiento y al retiro de medicamentos en el centro.
- En cada visita es conveniente repasar los nombres de los medicamentos, los horarios y las dosis (además de si perdió alguna).
- Chequear los posibles efectos secundarios.
- Repasar los factores que se identificaron como débiles en el proceso de educación.
- Evaluar periódicamente la situación actual del usuario para identificar elementos nuevos que deban ser trabajados o para ver si requiere referimientos a otras áreas.
- Reforzar si hay ajustes en el tratamiento o cambio en la presentación.
- Tomar el control de los días de retiro de los medicamentos y las citas.
- Tener la ubicación del usuario para casos de pérdida de citas o de retiro de medicamentos.
- Realizar visitas domiciliarias, en caso de ser necesario.
- Educar sobre qué hacer si va de viajes; por ejemplo, si al país que va tiene diferencia de hora o si se muda a otra localidad.
- El logro y mantenimiento de la adherencia es un aspecto importante para que el usuario se mantenga indetectable como exigen las nuevas estrategias mundiales.

18.3 Considerar aspectos del usuario:

- Edad.
- Escolaridad.
- Desempleo.
- A qué se dedica en términos laborales.
- Si estudia.
- Enfermedades o discapacidad.
- Creencias mágico-religiosas.

19 ANEXOS

19.1 Estadíos clínicos relacionados con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

TABLA 12 - ESTADÍOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON EL VIH DE LA OMS	
Estadio clínico 1	Procesos patológicos
Asintomático	
Adenopatías aumentadas de tamaño (linfadenopatía) generalizadas	
Estadio clínico 2	Proceso patológicos
Pérdida de peso moderada e idiopática (menos del 10 % de peso corporal supuesto o real).	
Infecciones recurrentes de vías respiratorias altas (sinusitis, otitis media y amigdalitis, entre otras).	
Herpes zoster en un solo dermatoma (que podría ser recurrente o no).	
Queilitis angular.	
Úlceras orales recurrentes (descartar enfermedades del colágeno).	
Erupciones cutáneas papulares pruriginosas.	
Dermatitis seborréica.	
Onicomycosis.	
Estadio clínico 3	Proceso patológicos
Pérdida de peso idiopático e importante (más de 10 % de peso corporal supuesto o real).	
Diarrea crónica idiopática de más de 30 días de evolución.	
Fiebre persistente idiopática de más de 1 mes de duración (intermitente, continúa o recurrente sin una causa identificable).	
Candidiasis oral persistente.	
Leucoplasia oral pilosa.	
Tuberculosis pulmonar.	
Infecciones bacterianas graves (neumonía, osteomielitis, neumonía, empiema, meningitis y bacteremia).	
Estomatitis, periodontitis ulcerativa, necrozante aguda o gingivitis.	
Trastornos hematológicos sin una causa evidente: anemia (menos de 8 gr/dl de hemoglobina, leucopenia menor a 500 cels/mm ³ o trombocitopenia menor a 50 mil/mm ³).	
Toxoplasmosis del SNC.	

Estadio clínico 4	Proceso patológicos
Síndrome de desgaste por VIH.	
Pneumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> .	
Neumonía bacteriana grave recurrente.	
Infección crónica de más de un mes de evolución por el virus del herpes (localizado en mucosas, piel o generalizado).	
Candidiasis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar.	
Tuberculosis extrapulmonar.	
Sarcoma de Kaposi.	
Infección por citomegalovirus en retina o diseminada (tracto gastrointestinal, renal, pulmonar o cualquier otro órgano o sistema).	
Encefalopatía por VIH.	
Criptococosis extrapulmonar, incluyendo la meníngea.	
Infección diseminada por micobacteria no tuberculosa.	
Leucoencefalopatía multifocal progresiva.	
Criptosporidiasis crónica (produciendo diarrea de más de 1 mes de evolución).	
Isosporidiasis crónica (produciendo diarrea de más de 1 mes de evolución).	
Micosis diseminada (histoplasmosis extrapulmonar o coccidioidomicosis).	
Sepsis recurrente (incluyendo la originada por <i>Salmonella</i> no tifi).	
Linfoma no Hodgkin de Células B o Cerebral.	
Carcinoma cervical invasivo.	
Leishmaniasis atípica diseminada.	
Nefropatía o miocardiopatía idiopática asociada al VIH (incremento de creatinina mayor de 2.0 mg/dl o paciente con datos de falla cardíaca).	
Infección por herpes zoster multidermatómico.	
Infección por toxoplasma en otro órgano fuera del Sistema Nervioso Central (SNC).	

19.2 Escenario de atención a personas que viven con VIH (F-VIH)

TABLA 13 - ESCENARIO DE ATENCIÓN A PERSONAS QUE VIVEN CON VIH	
Escenario clínico	Acciones a tomar
<p>PVIH que llega con una prueba de VIH confirmada con dos métodos antigénicos diferentes o con cualquier otro método válido positivo, sin datos que sugieran inicio de antirretrovirales inmediatos (edad, manifestaciones clínicas u otros -incluyendo conteo de células CD4 mayores a 500 células/mm³ y/o carga viral para VIH menor a 100 mil copias/mm³).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apertura de expediente clínico y llenado de documentos solicitados por Servicio Nacional de Salud y/o el Ministerio de Salud Pública. • Historia clínica con examen físico (que se repetirá anualmente). • Indicar pruebas de laboratorio iniciales e investigar para descartar tuberculosis activa e iniciar tratamiento de infección latente contra tuberculosis. • Ser evaluado por Consejería, Psicología o servicio afín. • No iniciar antirretrovirales hasta que el paciente cumpla los criterios requeridos para el inicio de estos medicamentos. • Pautar una cita dentro de los próximos 45 días. • Evaluación clínica en el expediente cada tres meses (mínimo).
<p>PVIH que llega con una prueba de VIH confirmada sin manifestaciones clínicas de sida pero con laboratorios que señalan necesidad de inicio de tratamiento antirretroviral (aconteo de CD4s menor a 500 células/mm³ y/o carga viral mayor a 100 mil copias/mm³).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apertura de expediente clínico y llenado de documentos solicitados/aprobados por Servicio Nacional de Salud y/o Ministerio de Salud Pública. • Historia clínica con examen físico (que se repetirá anualmente). • Indicar pruebas de laboratorio iniciales e investigar para descartar tuberculosis activa e iniciar tratamiento de infección latente contra tuberculosis. • Ser evaluado por Consejería, Psicología o servicios afines, quienes autorizan el uso de los antirretrovirales. • Inicio de antirretrovirales previa discusión con el servicio de adherencia. • Pautar una cita dentro de los próximos 30 días. • Evaluación clínica en el expediente cada tres meses (mínimo).

<p>PVIH que llega con una prueba de VIH confirmada, con manifestaciones clínicas de sida, pero con conteo de células CD4 mayores a 500 células/mm³ y de carga viral baja (menor de 100 mil copias/mm³).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apertura de expediente clínico y llenado de documentos solicitados/aprobados por Servicio Nacional de Salud y/o Ministerio de Salud Pública. • Historia clínica con examen físico (que se repetirá anualmente). • Indicar pruebas de laboratorio iniciales e investigar para descartar tuberculosis activa e iniciar tratamiento de la infección latente contra la tuberculosis. • Ser evaluado por Consejería, Psicología o servicios afines, quienes autorizan el uso de los antirretrovirales. • Inicio de antirretrovirales previa discusión con el servicio de adherencia. • Pautar cita dentro de los próximos 30 días. • Realizar una evaluación clínica en el expediente cada tres meses (mínimo).
<p>PVIH que llega desde otro país u otro servicio y se encuentra en uso de algún o algunos antirretrovirales no disponibles del Servicio de Atención Integral (SAI).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Registrar en el Servicio, solicitando la transferencia desde el SAI donde recibía atenciones previamente. • Apertura de expediente clínico y llenado de documentos solicitados/aprobados por el Servicio Nacional de Salud y/o el Ministerio de Salud Pública. • Historia clínica con examen físico (que se repetirá anualmente). • Conteo de CD4 y carga viral para VIH cada seis meses. • Ser evaluado por Consejería, Psicología o servicio afines. • Establecer comunicación con la Digecitss para valorar opciones compatibles o brindar la mejor atención a la PVIH.
<p>^aToda persona con VIH y conteo de células CD4 menores a 200 cels/mm³ se colocará en profilaxis con trimetoprim:sulfametoxazole a las dosis recomendadas en el capítulo "Profilaxis para infecciones oportunistas".</p>	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 - Pruebas recomendadas en la primera visita y en seguimiento	15
Tabla 2 - Esquemas iniciales recomendados para el tratamiento antirretroviral	19
Tabla 3 - Cambios antirretrovirales ante efectos adversos	23
Tabla 4 - Interacción de la rifampicina con los antirretrovirales	31
Tabla 5 - Manejo de PVIH en tratamiento antirretroviral y con tuberculosis	31
Tabla 6 - Dosis habituales y efectos adversos comunes de los antirretrovirales	34
Tabla 7 - Dosis habituales y ajustes de dosis de los antirretrovirales ante la insuficiencia renal	37
Tabla 8 - Interacciones de los antirretrovirales en uso dentro del programa nacional de atención integral	40
Tabla 9 - La interacción entre los IP y los ITRNAN	43
Tabla 10 - Profilaxis de las infecciones oportunistas más frecuentes en personas que viven con VIH	45
Tabla 11 - Porcentaje de riesgo de transmisión de VIH frente a una fuente VIH (+), sin uso de preservativo, ruptura o mal uso de este	49
Tabla 12 - Estadíos clínicos relacionados con el VIH de la OMS	53
Tabla 13 - Escenario de atención a personas que viven con VIH	55

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Esquema de rescate	25
Gráfico 2 - Esquema de rescate en pacientes multitratados	27
Gráfico 3 - Flujograma administración de isoniazida ante M.Tuberculosis	33
Gráfico 4 - Flujograma de acción ante una exposición riesgosa de VIH	49

BIBLIOGRAFÍA

Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV:2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;58:e1-34.

Abdool Karim SS et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365:1492-1501.

Acosta EP et al. Effect of concomitantly administered rifampin on the pharmacokinetics and safety of atazanavir administered twice daily. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, 51:3104-3110.

Ajose O et al. Treatment outcomes of patients on second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2012, 26:929-938.

Álvarez Estévez M, Camacho-Luque R, Chueca N, Pérez-Elias MJ, Vidal C, Viciano I, et al. Transmisión de cepas con mutaciones y resistencia a fármacos de primera línea en los pacientes VIH naïve en CoRIS. Actualización 2013-2014. VI Congreso Nacional de GeSIDA, 25-28 de noviembre 2014, Málaga. Abstract P-119.

Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Guidelines on care, treatment and support for women living with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization, 2004 (www.who.int/hiv/pub/mtct/en/arvdrugswomenguidelinesfinal.pdf, accessed Oct. 2015).

Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2006 revision. Geneva, World Health Organization, 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>, accessed Nov. 2015).

Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. The MONET trial: Week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med*. 2012;13:398-405.

Arribas J, Hill A, Xi N, van Delft Y, Moecklinghoff C. Interleukin-6 and C-reactive protein levels after 3 years of treatment with darunavir/ritonavir monotherapy

or darunavir/ritonavir + two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the MONET trial. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:1804-6.

Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Munoz R, Portilla J, Pasquau J, et al.

Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, di Perri G, Reynes J, Tebas P, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:581-9.

Asboe D, Aitken C, Boffito M, Booth C, Cane P, Fakoya A, et al. British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011. *HIV Med.* 2012;13:1-44.

Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS.* Jul 17 2009;23(11):1397-1404.

Avila D, Althoff KN, Mugglin C, et al; IeDEA and ART Cohort Collaborations. Immunodeficiency at the start of combination antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(1):e8-e16.

A multicentre trial of second-line antiretroviral treatment strategies in African adults using atazanavir or lopinavir/ritonavir ALISA. Paris, French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis, 2013 (<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01255371>).

A trial of 2 options for second line combination antiretroviral therapy following virological failure of a standard non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)+2N(t)RTI first line regimen SECOND-LINE. Darlinghurst, Kirby Institute, 2012 (<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00931463>).

Badri M et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*, 2002, 359:2059-2064.

Bangsberg DR, Kroetz DL, Deeks SG. Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2007;4:65-72.

Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk

associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS*. 2012;26:825–31.

Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, Vidiella G, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis*. 2011;53:84–91.

Behrens G, Maserati R, Rieger A, Domingo P, Abel F, Wang H, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: Effect on lipid profiles. *Antivir Ther*. 2012;17:1011–20.

Blanc FX et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365:1471–1481.
Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, et al; SECOND-LINE Study Group. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2013;381(9883):2091-2099.

Brumme CJ, Swenson LC, Wynhoven B, Yip B, Skinner S, Lima VD, et al. Technical and regulatory shortcomings of the TaqMan version 1 HIV viral load assay. *PLoS One*. 2012;7:e43882.

Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, Munsakul W, Jirajariyavej S, Kantipong P, et al. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI regimens: The HIV STAR study. *Antivir Ther*. 2012;17:1351–61.

Burger DM et al. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, 50:3336–3342.

Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med*. 2011;154:509–15.

Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of

the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:572-80.

Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT:Prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1637-45.

Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med.* Jul 15 1992;117(2):106-111. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1351371>.

Ciccarelli N, Fabbiani M, di Giambenedetto S, Fanti I, Baldonero E, Bracciale L, et al. Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. *Neurology.* 2011;76:1403-9.

Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. 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.

Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet.* 2014;383:2222-31.

Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other health-care utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. *BMJ Open.* 2013;3:e003028.

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:493-505.

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* Aug 11 2011;365(6):493-505.

Colbers A, Greupink R, Burger D. Pharmacological considerations on the use of antiretrovirals in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26:575-88.

Cozzi Lepri A et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from ICONA study. *AIDS*, 2001, 15:983-990.

Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *JAMA*. Jul 14 2004;292(2):224-236.

Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Parisi S, Bosco O, Moyle G. Comparative virologic efficacy of Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) and Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC): systematic review and metaregression of randomized clinical trials. 14th European AIDS Conference, 16-19 October 2013, Brussels. Abstract PE7/2.

Cu-Uvin S, DeLong AK, Venkatesh KK, et al. Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load. *AIDS*. Oct 23 2010;24(16):2489-2497.

Declodt EH et al. Pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults receiving rifampin with adjusted doses of lopinavir-ritonavir tablets. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011, 55:3195-3200.

De Lastours V, Ferrari Rafael de Silva E, Daudon M, Porcher R, Loze B, Sauvageon H, et al. High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1850-6.

De Lazzari E, León A, Arnaiz JA, Martínez E, Knobel H, Negredo E, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med*. 2008;9:221-6.

Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: Findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:441-7.

Dolling D, Sabin C, Delpech V, Smit E, Pozniak A, Asboe D, et al., U. K. Collaborative Group on HIV Drug Resistance. Time trends in drug resistant HIV-1 infections in the United Kingdom up to 2009: multicentre observational study. *BMJ*. 2012;345:e5253.

Dworkin MS, Hanson DL, Kaplan JE, Jones JL, Ward JW. Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. *J Infect Dis*. Aug 2000;182(2):611-615. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10915098>.

D'Egidio GE, Kravcik S, Cooper CL, Cameron DW, Fergusson DA, Angel JB. Pneumocystis jirovecipneumonia prophylaxis is not required with a CD4+ T-cell count < 200 cells/microl when viral replication is suppressed. *AIDS*. Aug 20 2007;21(13):1711-1715. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690568>.

Egger M et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*, 2002, 360:119-129.

El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al; with Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis*. Oct 1999;29(4):775-783. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589887>.

Ena J, Leach A, Nguyen P. Switching from suppressive protease inhibitor-based regimens to nevirapine-based regimens: A meta-analysis of randomized controlled trials. *HIV Med*. 2008;9:747-56.

Eron JJ Jr, Rockstroh JK, Reynes J, Andrade-Villanueva J, Ramalho-Madruga JV, Bekker LG, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: A randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:907-15.

Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*. 2008;197:1133-44.

Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al. 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.

Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 2010;375:396-407.

Europe-Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy

EARNEST. London, United Kingdom Medical Research Council, 2013 (<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN37737787>).

Evaluation of three strategies of second-line antiretroviral treatment in Africa (Dakar - Bobo-Dioulasso - Yaoundé) 2LADY. Paris, French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis, 2012 (<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00928187>).

Fisac C, Fumero E, Crespo M, Roson B, Ferrer E, Virgili N, et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS*. 2005;19:917-25.

Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M, Orkin C, Kingston M, Wilkins E, et al. A randomized comparative trial of continued zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:562-8.

Furrer H, Egger M, Opravil M, et al; Swiss HIV Cohort Study. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. Apr 29 1999;340(17):1301-1306. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10219064>.

Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. Jun 24 2000;355(9222):2217-2218. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10881897>.

Furrer H, Opravil M, Rossi M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia: prospective multicentre study. *AIDS*. Mar 9 2001;15(4):501-507. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242147>.

Gale HB et al. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts ≥ 300 cells/ μ l and HIV-1 suppression? *Clinical Infectious Diseases*, in press.

Gallant JE et al. Health outcomes associated with the timing of antiretroviral therapy initiation. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 17-20 July 2011, Rome, Italy (Abstract CDB320; www.iasociety.org/Abstracts/A200742892.aspx, accessed Oct. 2015).

Gatell JM et al. Long-term efficacy and safety of the HIV integrase inhibitor raltegravir in patients with limited treatment options in a Phase II study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 53:456-463.

Gardner EM, Sharma S, Peng G, Hullsiek KH, Burman WJ, Macarthur RD, et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS*. 2008;22:75-82.

Gatell J, Arribas J, Girard P, Landman R, Pich J, Mallolas J, et al. Non-inferiority of dual-therapy (DT) with lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus lamivudine (3TC) vs triple-therapy (TT) with LPV/r plus two nucleos(t)ides (NRTIs) for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of the OLE study. 20th International AIDS Conference, Melbourne, Australia, July 20-25, 2014. Abstract LBPE17.

Geretti AM, Arribas JR, Lathouwers E, Foster GM, Yakoob R, Kinloch S, et al. Dynamics of cellular HIV-1 DNA levels over 144 weeks of darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in the MONET trial. *HIV Clin Trials*. 2013;14:45-50.

Golub JE et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*, 2007, 11;21:1441-1448.

Golub JE et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*, 2008, 22:2527-2533.

Green H, Hay P, Dunn DT, McCormack S, Investigators S. A prospective multicentre study of discontinuing prophylaxis for opportunistic infections after effective antiretroviral therapy. *HIV Med*. Jul 2004;5(4):278-283. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15236617>.

Group S-LS, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Nwizu C, Losso MH, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): A randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2013;381:2091-9.

Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA), Sociedad Española de Medicina y Seguridad del Trabajo (SEMST), Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), Asociación Española de Especialistas en Medicina del

Trabajo (AEEMT), Sociedad Española de Salud Laboral en la Administración Pública (SESLAP), Asociación Nacional de Médicos del Trabajo en el Ámbito Sanitario (ANMTAS), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), Grupo de Estudio de Hepatitis Víricas-SEIMC (GEHEP) y Federación Española de la Enfermería del Trabajo (FEDEET). Documento de Consenso sobre profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH, VHB y VHC en adultos y niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(2):121.e1-121.e15

Guía de interacciones farmacológicas en VIH. Disponible en:<http://www.interaccionesvih.com>

Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. <http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>

Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. "Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014. Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel". *JAMA*. 2014;312:410-25.

Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, et al. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1262-9.

Havlir DV et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV 1 infection and tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365:1482-1491.

HIV-CAUSAL Collaboration. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries. *Annals of Internal Medicine*, 2011, 154:509-515.

HIV drug interactions website. Disponible en: <http://www.hivdruginteractions.org>

Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, Haubrich RH, Aids Clinical Trials Group AST. Bone mineral density effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor selection from ACTG A5142. *HIV Clin Trials*. 2013;14:224-34.

Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, Higgins N, Robinson L, Kelly DV, et al.

Abacavir hypersensitivity reaction: An update. *Ann Pharmacother.* 2008;42:387-96.

Josephson F et al. The relation between treatment outcome and efavirenz, atazanavir or lopinavir exposure in the NORTHIV trial of treatment-naive HIV-1 infected patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 66:349-357.

Justesen US et al. Pharmacokinetic interaction between rifampin and the combination of indinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38:426-429.

Kalayjian RC, Lau B, Mehekano RN, Crane HM, Rodriguez B, Salata RA, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS.* 2012;26:1907-15.

Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis.* Oct 1998;178(4):1126-1132. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9806044>.

Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, Lundgren JD, Gill MJ, Gatell JM, et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS.* 2009;23:1689-99.

Kimmel AD, Goldie SJ, Walensky RP, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, et al. Optimal frequency of CD4 cell count and HIV RNA monitoring prior to initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Antivir Ther.* 2005;10:41-52.

Kirk O, Lundgren JD, Pedersen C, Nielsen H, Gerstoft J. Can chemoprophylaxis against opportunistic infections be discontinued after an increase in CD4 cells induced by highly active antiretroviral therapy? *AIDS.* Sep 10 1999;13(13):1647-1651. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509565>.

Kish MA. "Guide to development of practice guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 2001"; 32:851-4.

Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, Peytavin G, Duvivier C, Haim-Boukobza S, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1- infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis.* 2011;204:1211-6.

LaPorte C et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48:1553-1560.

Laureillard D, Prak N, Fernandez M, Ngeth C, Moeung S, Riel V, et al. Efavirenz replacement by immediate full-dose nevirapine is safe in HIV-1-infected patients in Cambodia. *HIV Med.* 2008;9:514-8.

Leport C, Chene G, Morlat P, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. ANRS 005-ACTG 154 Group Members. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. AIDS Clinical Trial Group. *J Infect Dis.* Jan 1996;173(1):91-97. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8537688>.
Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, et al; with the Grupo de Estudio del SIDA 04/98. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med.* Jan 18 2001;344(3):159-167. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172138>.

Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med.* Sep 30 1993;329(14):995-1000. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366923>.

Li JZ, Paredes R, Ribaud HJ, Svarovskaia ES, Metzner KJ, Kozal MJ, et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: A systematic review and pooled analysis. *JAMA.* 2011;305:1327-35.

Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, Gatell JM, Lozano F, Santos JR, et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS.* 2011;25:1683-90.

Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:147-52.

Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA.* Aug 17 1984;252(7):913-917. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6748191>.

Madrugá JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. 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.

Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358:568-79.

Martín A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: A randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1591-601.

Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2003;349:1036-46.

Martínez E, Arranz JA, Podzamczar D, Lonca M, Sanz J, Barragán P, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily Fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:290-7.

Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutiérrez F, Saumoy M, Antela A, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS.* 2010;24:1697-707.

Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: Medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2107-11.

Mayer KH, Safren SA, Gordon CM. HIV care providers and prevention: opportunities and challenges. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Oct 1 2004;37(Suppl 2):S130-132.

McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis.* 2011;203:1791-801.

Miro JM, Lopez JC, Podzamczar D, et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis.* Jul 1 2006;43(1):79-89. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16758422>.

Mocroft A et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jiroveci* pneumonia

prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/ μ l? *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 51:611-619.

Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008;372:646-55.

Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: An analysis of trial data. *Ann Intern Med*. 2014;161:1-10.

Monteiro P, Perez I, Pich J, Gatell JM, Martinez E. Creatine kinase elevation in HIV-1-infected patients receiving raltegravir-containing antiretroviral therapy: A cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:404-8.

Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA, Dauchy FA, Asselineau J, Deti E, et al. Role of traditional risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine cohort, France, 2004-2012. *PLoS One*. 2013;8:e66223.

Moyle G, Orkin C, Fisher M, Dhar J, Anderson J, Ewan J, et al. Switching to Atripla (EFV/FTC/TDF) from Kivexa (ABC/3TC) + efavirenz improves lipid levels towards NCEP recommendations: results of a 24-week randomized study. International AIDS Conference, July 18-23, 2010, Vienna, Austria. Abstract THPE0133.

Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS*. 2006;20:2043-50.

Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis*. May 2000;181(5):1635-1642. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10823763>.

Navin TR, Miller KD, Satriale RF, Lobel HO. Adverse reactions associated with pyrimethamine-sulfadoxine prophylaxis for *Pneumocystis carinii* infections in AIDS. *Lancet*. Jun 8 1985;1(8441):1332. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2868888>.

gov/pubmed/2860516.

Negredo E, Domingo P, Pérez-Álvarez N, Gutiérrez M, Mateo G, Puig J, et al. Improvement in bone mineral density after switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: Two-centre randomized pilot study (OsteoTDF study). *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:3368–71.

Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. Once-weekly administration of dapsone/pyrimethamine vs. aerosolized pentamidine as combined prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* Mar 1995;20(3):531-541. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7756472>.

Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIVERiE, Mocroft A, Reiss P, et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? *Clin Infect Dis.* Sep 1 2010;51(5):611-619. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20645862>.

Orkin C et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naive patients in the ARTEMIS trial. *HIV Medicine*, 2012, doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01060.x. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naive patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med.* 2013;14:49–59.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health. 2014. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

Pappa K, Baumgarten A, Felizarta F, Florence E, Portilla J, Walmsley S, et al. Abacavir/lamivudine is superior to efavirenz/tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV subjects: 144-week results-SINGLE (ING114467). 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). September 5-9, 2014. Washington DC, USA. Abstract H647a.

Parianti JJ, Peytavin G, Reliquet V, Verdon R, Coquerel A. Pharmacokinetics of the treatment switch from efavirenz to nevirapine. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1547–8.

Paton N, Kityo C, Hoppe A, et al. A pragmatic randomised controlled strategy trial of three second-line treatment options for use in public health rollout

programme settings: the Europe-Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy (EARNEST) Trial. Presented at: 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; Kuala Lumpur, Malaysia; June 30-July 3, 2013. Abstract WELBB02.

Paton N, Stöhr W, Arenas-Pinto A, Dunn D, the PIVOT Trial Group. Randomised controlled trial of a PI monotherapy switch strategy for long-term HIV management (The PIVOT trial). 21th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), March 3-6, 2014, Boston, MA. Abstract 550.

Perez-Molina J, Rubio R, Rivero A, Pascquau J, Suárez I, Riera M, et al. Switching to dual therapy (atazanavir/ritonavir + lamivudine) vs. standard triple therapy (atazanavir/ritonavir + 2 nucleos[t]ides) is safe and effective in virologically suppressed patients: 48-week results of a randomized clinical trial (SALT study). 20th International AIDS Conference, July 20-25, 2014. Melbourne, Australia. Abstract LBPE18.

Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, Monge S, Montes-Ramírez ML, Bayón C, et al. A prospective cohort study of neurocognitive function in aviremic HIV-infected patients treated with 1 or 3 antiretrovirals. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1627-34.

Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med*. Jan 18 1990;322(3):161-165. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1967190>.

Podzamczak D, Salazar A, Jimenez J, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med*. May 15 1995;122(10):755-761. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7717598>.

Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Jan 2 2004;18(1):81-88.

Pou C, Noguera-Julian M, Perez-Alvarez S, Garcia F, Delgado R, Dalmau D, et al. Improved prediction of salvage antiretroviral therapy outcomes using ultrasensitive HIV-1 drug resistance testing. *Clin Infect Dis*. 2014;59:578-88.

Pulido F, Arribas J, Hill A, Moecklinghoff C. No evidence for evolution of protease inhibitor resistance from standard genotyping, after three years of treatment

with darunavir/ritonavir, with or without nucleoside analogues. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28:1167-9.

Pulido F, Pérez-Valero I, Delgado R, Arranz A, Pasquau J, Portilla J, et al. Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antivir Ther*. 2009;14:195-201.

Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384:1942-51.

Rakotondravelo S, Poinsignon Y, Borsa-Lebas F, de la Blanchardiere A, Michau C, Jantzen H, et al. Complicated atazanavir-associated cholelithiasis: A report of 14 cases. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1270-2.

Rhee SY, Fessel WJ, Liu TF, Marlowe NM, Rowland CM, Rode RA, et al. Predictive value of HIV-1 genotypic resistance test interpretation algorithms. *J Infect Dis*. 2009;200:453-63.

Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29:256-65.

Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;358:2095-106.

Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: Final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63:77-85.

Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: The D:A:D study. *J Infect Dis*. 2013;207:1359-69.

Ryscavage P, Kelly S, Li JZ, Harrigan PR, Taiwo B. Significance and clinical management of persistent low-level viremia and very-low-level viremia in HIV-1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:3585-98.

Safrin S, Lee BL, Sande MA. Adjunctive folinic acid with trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients is associated with an increased risk of therapeutic failure and death. *J Infect Dis.* Oct 1994;170(4):912-917. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7930736>.

Sayana S, Javanbakht M, Weinstein M, Khanlou H. Clinical impact and cost of laboratory monitoring need review even in resource rich setting. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;56:e97-8.

Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. Guidelines for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2002 (www.who.int/hiv/pub/prev_care/ScalingUp_E.pdf, accessed Oct. 2015).

Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP, Jaspers CA, Hoepelman AI. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Lancet.* Jan 16 1999;353(9148):201-203. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9923876>.

Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S, et al; with Dutch AIDS Treatment Group. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* Jun 1995;171(6):1632-1636. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769306>.

Schurmann D, Bergmann F, Albrecht H, et al. Twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine effectively prevents *Pneumocystis carinii* pneumonia relapse and toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *J Infect.* Jan 2001;42(1):8-15. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11243747>.

Schurmann D, Bergmann F, Albrecht H, et al. Effectiveness of twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine as primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in patients with advanced HIV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* May 2002;21(5):353-361. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12072919>.

Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, Waters L, Martin T, Mandalia S, et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. *AIDS.* 2012;26:1399-401.

Sension M, Cahn P, Domingo P, Hodder S, Opsomer M, Lathouwers E, et al. Subgroup analysis of virological response rates with once- and twice-daily darunavir/

ritonavir in treatment-experienced patients without darunavir resistance-associated mutations in the ODIN trial. *HIV Med.* 2013;14:437-44.

Sension M, Cahn P, Domingo P, et al. Subgroup analysis of virological response rates with once- and twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients without darunavir resistance-associated mutations in the ODIN trial. *HIV Med.* 2013;14(7):437-444.

Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud-Thery F, Shaffer N, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2013;27:1403-12.

Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359:339-54.

Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med.* 2010;63:257-65.

Soriano V, Arasteh K, Migrone H, Lutz T, Opravil M, Andrade-Villanueva J, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: The ARTEN Trial. *Antivir Ther.* 2011;16:339-48.

Steigbigel RT et al. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50:605-612.

Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir and lamivudine versus tenofovir with emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis.* 2010;51:963-72.

Study of Options for Second-Line Effective Combination Therapy (SELECT) SELECT. AIDS Clinical Trials Group, 2013 ([http:// apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01352715](http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01352715)).

Sturmer M, Doerr HW, Berger A, Gute P. Is transmission of HIV-1 in non-viraemic serodiscordant couples possible? *Antivir Ther.* 2008;13(5):729-732.

Suthar AB et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, 2012, 9:e1001270.

Taylor BS et al. Rapid development of antiretroviral drug resistance mutations in HIV-infected children less than two years of age initiating protease inhibitor-based therapy in South Africa. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2011, 27:945-956

U.S. Food and Drug Administration FDA approved drug products. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>

Van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med*. 2004;1:e19.

Von Wichmann MA, Locutura J, Blanco JR, Riera M, Suarez-Lozano I, Saura RM, et al. "Indicadores de calidad asistencial de GESIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/sida". *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2010; 28 Suppl 5:6-88.

Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, et al; with the EuroSIDA Study Group. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet*. Apr 17 1999;353(9161):1293-1298. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10218526>.

When to Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*, 2009, 373:1352-1362.

Williams BG et al. Antiretroviral therapy for tuberculosis control in nine African countries. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107:19485-19489.

Winston A, Pozniak A, Smith N, Fletcher C, Mandalia S, Parmar D, et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals. *AIDS*. 2004;18:572-4.

Wit FW, Kesselring AM, Gras L, Richter C, van der Ende ME, Brinkman K, et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naive patients: The ATHENA cohort study. *Clin Infect Dis*. 2008;46:933-40.

Wittkop L, Gunthard HF, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri A, de Luca A, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): A European multicohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:363-71.

Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, Dejesus E, et al. A randomized, double-blind comparison of single tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65:e118-20.

Yangco BG, Von Bargen JC, Moorman AC, Holmberg SD; with the HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Discontinuation of chemoprophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* Feb 1 2000;132(3):201-205. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10651600>.







**Dirección General de Control de las
Infecciones de Transmisión Sexual y Sida
(DIGECITSS)**

