



ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA
MINISTERIO DE SALUD

GUÍA
DE TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL
EN ADULTOS

PUBLICACIÓN
351

La Salud... un derecho para vivir bien
Serie: Documentos Técnico – Normativos
La Paz – Bolivia
2017



ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA
MINISTERIO DE SALUD

GUÍA DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS



La Salud... un derecho para vivir bien
Serie: Documentos Técnico – Normativos

La Paz – Bolivia

2017

Ficha Bibliográfica

R-BO WD308 M665g No.351 2014	Bolivia. Ministerio de Salud. Dirección General de Servicios de Salud. Programa Nacional ITS/VIH/SIDA. Guía de terapia antirretroviral en adolescentes y adultos./Ministerio de Salud. La Paz: ArteManía, 2014 78p.: tab; ilus. (Serie: Documentos Técnico-Normativos No.351) Depósito legal: 4-1-39-14 P.O.
	I. ANTIRRETROVIRALES^sadmin II. INFECCIONES POR RETROVIRIDAE^sterap III. FARMACOS ANTI-VIH^sadmin IV. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL^snormas V. SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA VI. SALUD DEL ADOLESCENTE VII. VIH VIII. GUIA IX. BOLIVIA 1. t. 2. Serie.

GUÍA DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

Puede obtenerse información en la siguiente dirección de Internet <http://www.sns.gov.bo/its-vih-sida>. Programa Nacional ITS/VIH/SIDA, Av. Mcal. Santa Cruz esq. calle Cochabamba, Ed. Lotería Nacional, 5to. piso, Tel 2115022, Fax 2315376

Documento Elaborado por:

Dr. Victor Hugo Sequeiros - Consultor

Comité Farmacoterapéutico Nacional de ITS/VIH/SIDA Y HV. Ver nómina en anexos

Revisión Técnica realizada por:

Dra. Carola Valencia Rivero - Coordinadora Programa Nacional ITS/VIH/SIDA-HV

Dr. Freddy Flores Conde - Responsable de Logística de Medicamentos ITS/VIH/SIDA-HV

Dr. Gilvan Ramos Mercado - Comité Farmacoterapéutico ITS/VIH/SIDA-HV

Artes Gráficas:

Artemania Industria Impresiones Srl.

Documento impreso con el apoyo financiero del Fondo Mundial

La Paz Programa Nacional ITS/VIH/SIDA - Unidad de Epidemiología - Dirección General de Servicios de Salud - Viceministerio de Salud y Promoción - Comité de Identidad Institucional y Publicaciones - Ministerio de Salud - 2017.

© Ministerio de Salud 2017.

Esta publicación es propiedad del Ministerio de Salud de Bolivia, se autoriza su reproducción, total o parcial a condición de citar la fuente y la propiedad.

Tiraje 800 Ejemplares - Reimpresión y Actualización

Impreso en Bolivia

MINISTERIO DE SALUD

Dra. Ariana Campero Nava
MINISTRA DE SALUD

Dr. Alvaro Terrazas Peláez
VICEMINISTRO DE SALUD Y PROMOCIÓN

Dr. Rodolfo Edmundo Rocabado Benavides
DIRECTOR GENERAL DE SERVICIOS DE SALUD

Dr. Adolfo Zarate Cabello
JEFE a.i. UNIDAD NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Dra. Carola Valencia Rivero
COORDINADORA NACIONAL PROGRAMA ITS/VIH/SIDA-HV

PRESENTACION

El Ministerio de Salud, en el marco del Plan de Desarrollo Nacional y la Política de Salud Familiar Comunitaria Intercultural, dirige sus acciones a la articulación de los servicios de salud con la persona, la familia y la comunidad, en los procesos de promoción, prevención, recuperación y rehabilitación de la salud, Para Vivir Bien en una Bolivia Digna.

A través del Programa Nacional ITS/VIH/SIDA desarrolla acciones orientadas a disminuir la morbilidad y mortalidad por el VIH/SIDA, enfatizando en la prevención y el control de la infección, con un abordaje integral, universal, intersectorial y multidisciplinario, respetando los derechos humanos.

Los estudios e investigaciones constantes en cuanto a profilaxis y tratamiento, ponen de manifiesto y en evidencia, nuevas alternativas para controlar la epidemia, por lo cual el manejo de la terapia antirretroviral es bastante dinámico. Nuestro País, con grandes avances en esta temática, asume estos cambios para mejorar la terapéutica y la calidad de vida de las personas que viven con el VIH.

En este sentido, el documento “Guía de Terapia Antirretroviral en Adultos” ha sido actualizado con el propósito de estandarizar y normar los criterios técnicos de atención y tratamiento, para mejorar la respuesta nacional en los tres niveles de atención en todo el sistema de salud.

Por ello, invito a todo el personal del sector salud a que, con el uso de estos Documentos Técnicos pueda desarrollar una atención con calidad, teniendo una intervención oportuna y efectiva, para los tratamientos de las personas que viven con el VIH y para prevenir la transmisión madre - hijo.

Dra. Ariana Campero Nava
MINISTRA DE SALUD



Ministerio de Salud

Resolución Ministerial

NO

0368

01

VISTOS Y CONSIDERANDO:

Que el Parágrafo I del Artículo 33 de la Constitución Política del Estado (C.P.E.), establece que el Estado, en todos sus niveles, protegerá el derecho a la salud, promoviendo políticas públicas orientadas a mejorar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso gratuito de la población a los servicios de salud.

Que el numeral I del Parágrafo I del Artículo 81 de la Ley Nº 031 de 19 de julio de 2010, Marco de Autonomías y Descentralización, Andrés Ibáñez, manifiesta que una de sus competencias concurrentes del numeral 2 del Parágrafo II del Artículo 299 de la C.P.E., del Nivel Central del Estado, es la elaboración de la política nacional de salud y las normas nacionales que regulen el funcionamiento de todos los sectores, ámbitos y prácticas relacionados con la salud.

Que el artículo 3 del Código de Salud, aprobado mediante Decreto Ley Nº 15629 de 18 de julio de 1978, señala que corresponde al Poder Ejecutivo (actual Órgano Ejecutivo) a través del Ministerio de Previsión Social y Salud Pública (actual Ministerio de Salud), al que este Código denominara Autoridad de Salud, la definición de la política nacional de salud la normación, planificación, control y coordinación de todas las actividades en todo el territorio nacional, en instituciones públicas y privadas sin excepción alguna.

Que el inciso b) del artículo 90 del Decreto Supremo Nº 29894 de 07 de febrero de 2009, Estructura Organizativa del Órgano Ejecutivo del Estado Plurinacional, establece que una de las atribuciones del Sr. Ministro de Salud, es regular, planificar, controlar y conducir el Sistema Nacional de Salud, conformado por los sectores de seguridad social a corto plazo, público y privado con y sin fines de lucro y medicina tradicional

Que mediante Nota Interna CITE:MS/VMSP/DGSS/URSS/ACON/NI/50/2014, el Profesional Técnico II Área del Continuo via el Responsable Área del Continuo via Director General de Servicios de Salud y Calidad a t., envía al Viceministro de Salud y Promoción documentación con las observaciones subsanadas.

Que mediante Informe Técnico DGSP/UPS/II/486/2014 el Técnico en Imagen Institucional –UPS, aplicación de normas institucionales asigna numeración y serie, para publicación de documento, manifestando que el documento de referencia ha sido concordado con el Manual de Normas de Publicaciones institucionales, debiendo aplicarse las recomendaciones editoriales en la diagramación y posterior impresión; de los Documentos "GUÍA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS, GUÍA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS y GUÍA PARA LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNO INFANTIL DEL VIH Y LA SIFILIS CONGENITA", se asigna los Números 331, 332 y 333 en las Series: Documento Técnico Normativo, asimismo señala, que posterior a este informe no podrá modificarse el contenido técnico ni alterarse la diagramación explicitada en la guía adjunta.

Que mediante Hoja de Ruta VMNyP-15430-DGAJ, se solicita a la Dirección General de Asuntos Jurídicos, atender la solicitud de Resolución Ministerial;

POR TANTO:

El señor Ministro de Salud en uso de las atribuciones que le confiere el Decreto Supremo Nº 29894 de 07 de febrero de 2009, Estructura Organizativa del Órgano Ejecutivo del Estado Plurinacional;

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO.- Aprobar la implementación y aplicación de los documentos técnicos normativos: "GUÍA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS, GUÍA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS y GUÍA PARA LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNO INFANTIL DEL VIH Y LA SIFILIS CONGENITA"

ARTÍCULO SEGUNDO.- Autorizar a la Unidad de Epidemiología, la publicación y difusión de los mencionado documento, debiendo depositarse un ejemplar del documento impreso en Archivo central de este Ministerio

Regístrese, hágase saber y archívese.



[Firma manuscrita]

Dr. *[Firma]* María del Valle
VICEMINISTRO DE SALUD
MINISTERIO DE SALUD

[Firma manuscrita]
VICEMINISTRO DE SALUD
MINISTERIO DE SALUD

GLOSARIO DE SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ADN	Acido Desoxirribonucleico
ASC	Área de Superficie Corporal
ARN	Acido Ribonucleico
ARV	Antirretrovirale(s)
AZT	Zidovudina
CD4	Linfocito T con receptores CD4
CV	Carga viral
EFV	Efavirenz
Hb	Hemoglobina
INH	Isoniacida
IO	Infección oportunista
IP	Inhibidor de proteasa
IP/r	Inhibidor de proteasa reforzado con baja dosis de Ritonavir
ITRN	Inhibidor de Transcriptasa Reversa Análogo de Nucleósidos
ITRNN	Inhibidor de Transcriptasa Reversa No Análogo de Nucleósidos
LCR	Líquido Cefalorraquideo
LPV/r	Lopinavir con baja dosis de Ritonavir
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SNC	Sistema Nervioso Central
SIRI	Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculosis
TB MDR	Tuberculosis Multidrogorresistente
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
ATV	Atazanavir
ATV/r	Atazanavir/ritonavir
DDI	Didanosina
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarato
TEL	Tenofovir/Efavirenz/Lamivudina (Combinado)
DRV	Darunavir
RAL	Raltegravir

GLOSARIO DE TERMINOS

ADHERENCIA TERAPEUTICA: La adherencia terapéutica es la capacidad de la PVVS de involucrarse decididamente en la elección, inicio y control de la Terapia Antirretroviral (TARV), de tal manera que pueda cumplir rigurosamente cada una de sus etapas hasta conseguir la efectiva supresión de la replicación viral.

LINFOCITO T CD4: Comúnmente referidos como CD4, es parte de la familia de linfocitos T, y ocupa el rol de ayudador (helper), los niveles normales son de linfocitos CD4 son de 500 a 1.500 ce/mm³, participan en la respuesta inmunológica y son indispensables para el sistema de defensa.

NEFROPATIA ASOCIADA AL VIH: (HIVAN, por sus siglas en Ingles) Aunque carece de una definición específica, la mayoría de las definiciones de caso incluyen proteinuria, impedimento de la función renal con una reducción en la Tasa de Filtración Glomerular y ausencia de enfermedad renal aguda u obstructiva, y la exclusión de otras co-morbilidades tales como diabetes, hipertensión y enfermedades vasculares del colágeno.

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1 Situación Epidemiológica en Bolivia	3
2. Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)	6
2.1 Virología VIH	7
2.2 Replicación del VIH	8
2.3 Patogenia del VIH	8
2.4 Genética y resistencia a la infección por el VIH	9
3. Diagnóstico de infección por virus de la inmunodeficiencia Humana	10
3.1 Criterios Diagnósticos	11
3.2 Clasificación Clínico Inmujnológico	12
4. Evolución natural de la infección por VIH	14
4.1 Síntomas Clínicos	14
4.2 Evaluación Inicial del Paciente con infección por VIH	15
4.3 Sobre el Seguimiento con Recuento de Linfocitos CD4	17
5. Terapia Antirretroviral	18
5.1 Objetivos de la Terapia antirretroviral	18
5.2 Evaluación estadio clínico (OMS/CDC)	18
5.3 Evaluar el grado de inmunodeficiencia mediante recuento cel CD4+	18
5.4 Evaluar el grado de progresión de la actividad viral mediante Carga	19
5.5 Analizar potenciales beneficios y riesgos de la terapia ARV	19
5.6 Inicio de la Terapia Antirretroviral	20
5.7 Aceptación del paciente para el inicio de la terapia y compromiso de adherencia a la misma	21
5.8 Adherencia terapéutica	21
6. Medicamentos Antirretrovirales	22
6.1 Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleósido (ITRN)	23
6.2 Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Análogos de Nucleósido (ITRNN)	24
6.3 Inhibidores de Proteasa (IP)	25
6.4 Inhibidores de la integrasa	26
6.5 Tratamiento antirretroviral de primera línea	27

6.6	Terapia antirretroviral durante los primeros seis meses	30
6.7	Recuperación de CD4+	30
6.8	Toxicidad a antirretrovirales	31
6.9	Alteraciones metabólicas frecuentes en toxicidad a ARV	35
6.10	Cambio de fármacos ARV por toxicidad	35
7.	Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI)	37
8.	Fracaso de la terapia antirretroviral y cambio de esquema	38
8.1	Fracaso virológico	39
8.2	Fracaso inmunológico	40
8.3	Fracaso clínico	40
8.4	Terapia antirretroviral de segunda línea	42
9.	Profilaxis Post Exposición	44
9.1	Profilaxis Post Exposición Ocupacional	44
9.2	Profilaxis de Hepatitis B	46
9.3	Profilaxis Post Exposición en Casos de Violencia Sexual	46
9.4	Esquema para Profilaxis Post Exposición	47
10.	Genotipaje	50
10.1	Introducción	50
10.2	Causas del Fracaso Viroológico	51
10.3	Factores Virales y del Huesped	51
10.4	Potencia del esquema antirretroviral	51
10.5	Conceptos Básicos	51
10.6	Pruebas de Resistencia Viral	54
10.7	Fenotipaje	55
10.8	Cuando Realizar la Prueba de Genotipaje	56
10.9	Barrera Genética	56
10.10	Nomenclatura de las Mutaciones	57
10.11	Mecanismos de Resistencia	57
10.12	Mecanismos de Resistencia	58
10.13	Resistencia a los ITRNN (No Análogos de Nucleósidos)	62
10.14	Resistencia a los IP (Inhibidores de la Proteasa)	62

1. INTRODUCCIÓN

El VIH es una enfermedad infecciosa, transmisible, crónica, aun no curable que cuenta con una terapia para detener la replicación del virus y preservar el sistema inmunológico y de esta manera mejorar la calidad de vida del paciente.

A nivel mundial¹ se tiene importantes cambios con relación a años previos.

Cuadro 1. Situación Mundial de la Epidemia del VIH

SITUACION MUNDIAL DE LA INFECCIÓN POR VIH	
Nuevas Infecciones 2016	1,8 millones (1,6-2,1)
Personas Viviendo con VIH	36,7 millones [30,8 – 42,9]
Personas con Acceso a TARV 2016	19,5 millones
Muertes por SIDA 2016	1 millón [830.000 – 1,2 millones]

Fuente: ONUSIDA, Hoja Informativa, julio de 2017, Estadísticas Mundiales sobre el VIH.

En general en la Región de América Latina la epidemia ha reducido sus avances en gran medida, tal como lo refleja el informe de ONUSIDA del 2015²

Gráfico 1. Datos de América Latina 2010-2014

América Latina



En América Latina el número de **nuevas infecciones por el VIH en 2014 fue un 17% menor** que en 2000.

2000 100.000 [88.000 - 120.000]

2014 87.000 [70.000 - 100.000]

América Latina



Las muertes relacionadas con el sida **han disminuido en un 31%** en América Latina.

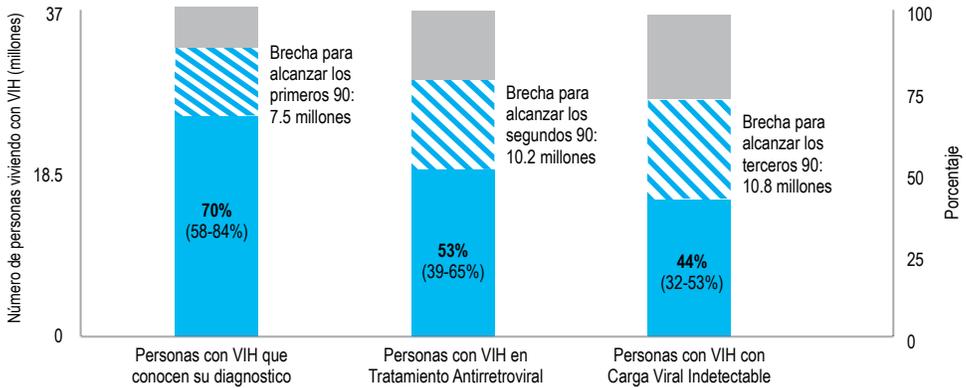
2000 100.000 [88.000 - 120.000]

2014 87.000 [70.000 - 100.000]

Fuente: El sida en cifras 2015, ONUSIDA

Sin embargo, los datos de las metas 90-90-90 reflejados en la cascada del continuo de atención a nivel global, aún muestran debilidades y la necesidad de seguir avanzando en la respuesta³.

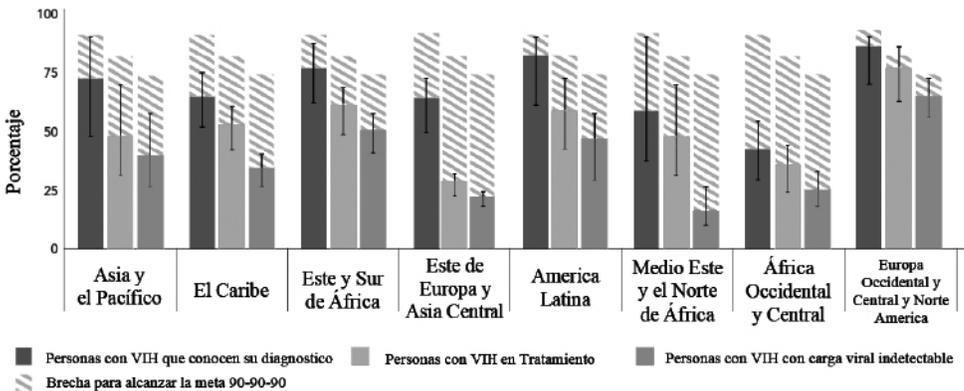
Figura 1. Estado Global de las metas 90-90-90



2

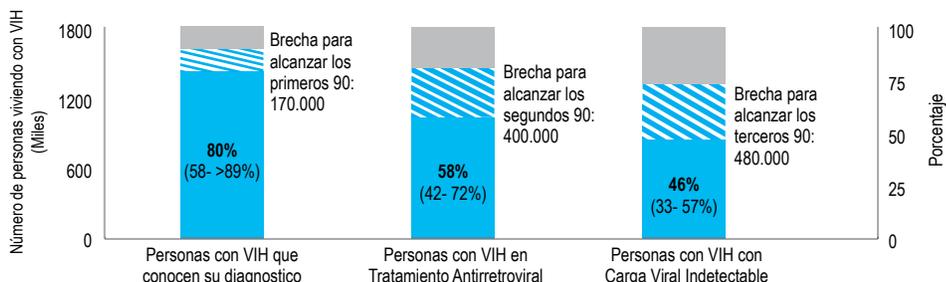
Fuente: Traducido y adaptado de “Ending AIDS Progress towards the 90-90-90 targets”, UNAIDS 2017

Figura 2. Estado de las metas 90-90-90 por región



Fuente: Traducido y adaptado de “Ending AIDS Progress towards the 90-90-90 targets”, UNAIDS 2017

Figura 3. Estado de las metas 90-90-90 para América Latina



Fuente: Traducido y adaptado de “Ending AIDS Progress towards the 90-90-90 targets”, UNAIDS 2017

Los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) se llevaron adelante hasta el año 2015, y en sus planteamientos originales, la temática del VIH se encontraba en el Objetivo 6:

ODM 6: Combatir el VIH/SIDA, el paludismo y otras enfermedades.

6. A: Haber detenido y comenzado a reducir en 2015 la propagación del VIH/SIDA.

Estos objetivos han sido reemplazados por los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)⁴, que son “17 objetivos para transformar nuestro mundo”, entre ellos la temática de salud se encuentra en el Objetivo 3, y el tema específico del VIH/SIDA en la meta 3.3

Objetivo 3: “Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades”

3.3 “Para 2030, poner fin a las epidemias del SIDA, la tuberculosis, la malaria y las enfermedades tropicales desatendidas y combatir la hepatitis, las enfermedades transmitidas por el agua y otras enfermedades transmisibles”

1.1 Situación Epidemiológica en Bolivia

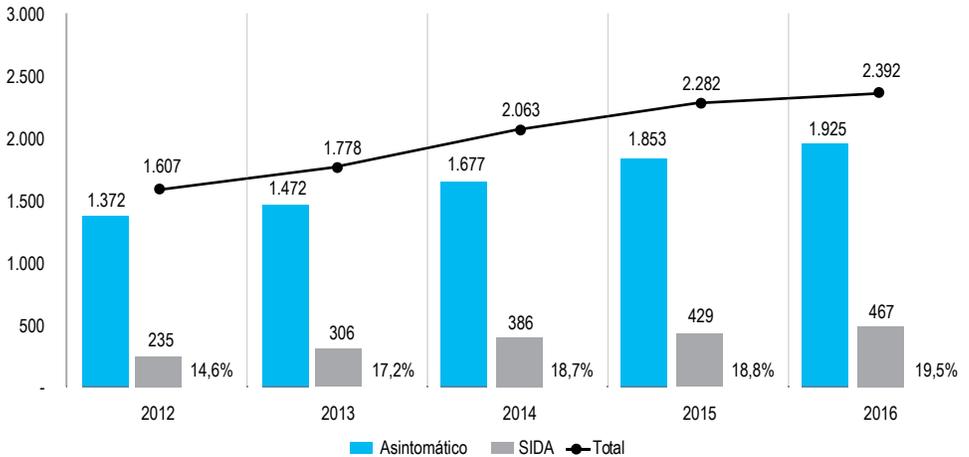
La situación del VIH en Bolivia se presenta con datos epidemiológicos a la gestión 2016 en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Situación en Bolivia de la Epidemia del VIH

Datos Epidemiológicos de Bolivia de 1984 a 2016	
Nuevas Infecciones en 2016	2.392 personas
Personas Viviendo con VIH en 2016	13.614 personas
Personas con Acceso a TARV en 2016	6.515 personas
Muertes por SIDA en 2016	468 personas

Los datos epidemiológicos del Programa Nacional de ITS VIH SIDA y HV, muestran que el número de nuevos diagnósticos anuales en Bolivia se encuentra en incremento, al igual que el número de personas que reciben terapia antirretroviral.

Figura 4. Número de nuevas infecciones en Bolivia, del 2011 al 2016 de acuerdo al momento de la infección



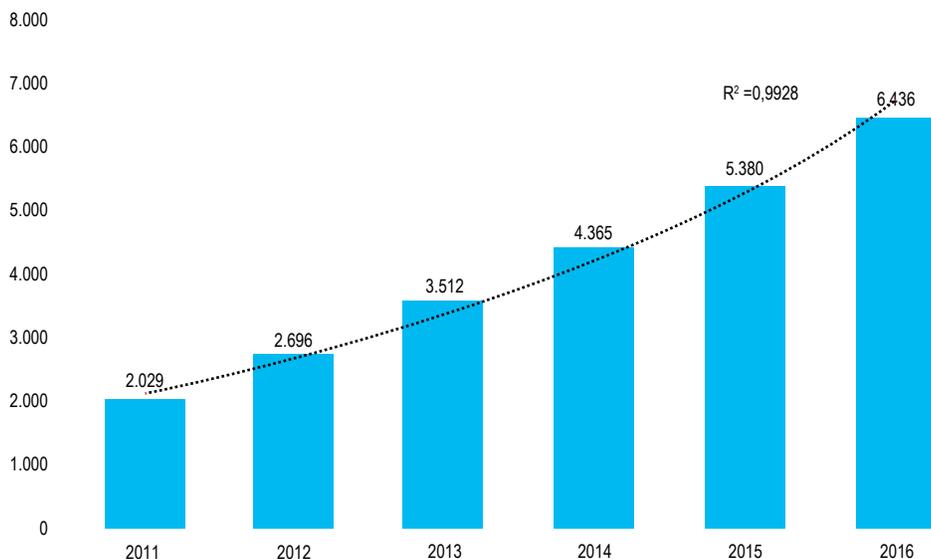
Fuente: Elaborado con Información Extractada del Sistema Informático de Monitoreo y Evaluación Programa Nacional de ITS/VIH/SIDA y HV (SIMONE)

El Estado Plurinacional de Bolivia ha contado con tratamiento antirretroviral disponible desde el año 2005 y ha mantenido un stock continuo sin periodos de desabastecimiento registrados en el país.

El país ha modificado su algoritmo diagnóstico para VIH a fin de simplificarlo y facilitar su uso de manera más extendida y lograr una mayor cobertura. Así mismo ha encarado un proceso de desconcentración de la atención en centros de primer y segundo nivel.

Se espera que todas estas estrategias incrementen los diagnósticos y el número de personas en tratamiento antirretroviral en los próximos años.

Figura 5. Número de personas en Terapia Antirretroviral y Tendencia exponencial en Bolivia del 2011 al 2016



Fuente: Elaborado con Información Extractada del Sistema Informático de Monitoreo y Evaluación Programa Nacional de ITS/VIH/SIDA y HV (SIMONE)

El funcionamiento del Comité Fármaco Terapéutico Nacional del VIH-Sida y su carácter Técnico – Asesor para el Programa Nacional ITS/VIH/SIDA, ha fortalecido las acciones por la elaboración y publicación de esta y otras Guías, de su aplicación y la capacitación al personal de salud.

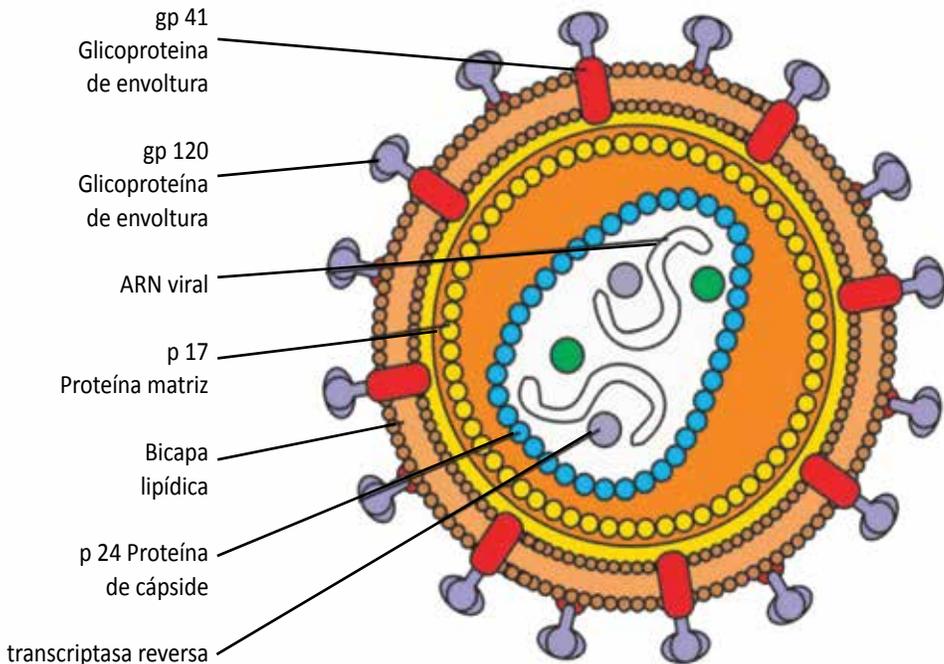
2. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

El Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un miembro de la familia Retroviridae y pertenece al género Lentivirus. Los lentivirus están relacionados con enfermedades que tiene largos periodos de evolución y producen enfermedades lentamente progresivas, Las partículas del VIH son esferas icosaédricas de 100 a 120 nm rodeadas por una envoltura bilipídica, compuesta por glucoproteínas que hacen protrusión, la glucoproteína 120 o gp120 que forma la parte externa hidrofílica (cabeza) y la glucoproteína 41 o gp41 que forma la espiga unida a la capa lipídica externa hidrofóbica, la proteína de la matriz (p17) se encuentra debajo de la capa bilipídica, la proteína p24 forma la nucleocápside que cubre las dos copias del genoma de ARN monocatenario. La transcriptasa inversa (p64) y la integrasa (p32), están unidas al genoma viral, la proteína p10 o proteasa tiene como función principal, cortar las proteínas Gag, Pol y la Gag-Pol. Una parte de las Antirretrovirales de última generación, actúan sobre la p10 como inhibidores de fusión, también se une al genoma viral.

Variación genética del virus

- 6 El VIH es muy variable debido a la rapidez con que muta produciendo un número considerable de cepas diferentes.

Grafico 2. Estructura del VIH



2.1. Virología VIH

Cuadro 3. Clasificación Viroológica del VIH

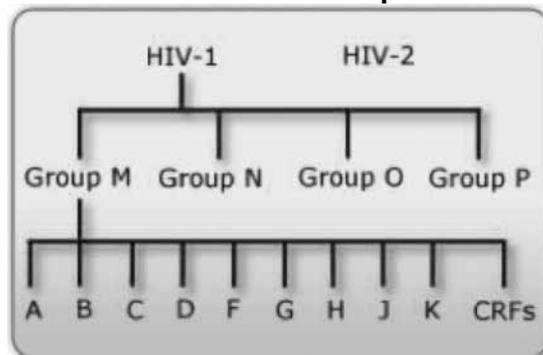
Virus	Virología	Tipos	Sub tipo	Distribución
VIH 1	Virus ARN monocatenario Retrotranscrito. Familia: Retrovirus Genero Lentivirus	M	A hasta D. F hasta H. J y K.	Subtipo B: Predominante en América. Resto en África / Europa.
		N		África
		O		África
VIH 2*	Virus ARN monocatenario Retrotranscrito Familia: Retrovirus Genero Lentivirus.		A hasta H.	África Occidental/ Europa. Menos Patogénico Menos Transmisible.

*El VIH 2 muestra resistencia natural a los ITRNN (Efavirenz – Nevirapina) sin embargo no se tienen casos registrados en Bolivia.

Actualmente el VIH 1 se divide en 3 grupos sobre la base de las semejanzas genéticas: el grupo M, el gripe marginal (O) y el nuevo grupo (N)

El grupo O está restringido al África centro occidental y el N en camerón. El grupo (M) se divide en los subtipos: A, B, C, D, F, G, H, y K y ORF.

Cuadro 4. Clasificación sub tipos del VIH 1



2.2. Replicación Del VIH

El VIH infecta los linfocitos CD4+ y los lisa durante la infección. Se aloja, replica y brota sin producir lisis en otras células como las NK, linfocitos T CD8+, Macrófagos, Atrocitos, Neuronas, Células gliales y Células dendríticas.

El VIH tiene tropismo con los macrófagos y posteriormente por los linfocitos. Para la infección el VIH penetra en las células mediante receptores y correceptores celulares como el receptor CD4 que es uno de los importantes en la comunicación linfocitaria y que está presente en abundancia en los linfocitos T. El correceptor es la proteína CXCR4, un receptor quimoquina tipo 4 (CD184) también llamado fusina. Otro correceptor importante es el CCR5 predominantemente expresada en linfocitos T, macrófagos, células dendríticas y la microglía.

Cuando el VIH se adhiere a una célula, la gp 120 interactúa con el receptor CD4+ y luego la gp120 y gp41 producen reacciones de unión con el correceptor determinando que el virus se ancle y se inserte en la membrana de los linfocitos CD4+ permitiendo la fusión de la membrana celular del linfocito con la membrana bilipídica correspondiente a la envoltura del virus, permitiendo el ARN viral sea depositado en el citoplasma de las células, este ARN es retrotranscrito en ADN por la transcriptasa inversa codificada por el VIH. Se inicia la síntesis del ADN viral, transportado al núcleo de la célula en un nuevo ADN retrotranscrito, el cual se fusiona por acción de la p10 y llega a formar parte del ADN cromosómico. La p32 cataliza la integración del genoma viral. El genoma del VIH incluye las regiones Gag (de grupo), Pol (de polimerasa) y Env (de envoltura) además de las repeticiones terminales largas (LTR por sus siglas en inglés)

2.3. Patogenia del VIH

La infección por el VIH causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) por la depleción del número de linfocito CD4+, llevando a la disminución de la respuesta del sistema inmunitario, en consecuencia se producen las infecciones oportunistas. En estas condiciones de inmunosupresión el organismo es incapaz de controlar las infecciones y la generación como la propagación de células cancerosas. Las formaciones sin sitios o células gigantes producidas por el VIH son formas de apoptosis que destruyen muchas células CD4.

La proteína ENV viral se expresa en la superficie en las células infectadas que se unen a las células no infectadas teniendo lugar a la fusión de las células plasmática formado sincitios que mueren prematuramente.

El virus de inmunodeficiencia humana causa la formación de células gigantes formadas por la fusión de muchas células CD4. Debido a que las proteínas *env* se expresan en la superficie de células infectadas las cuales se unen a las no infectadas fusionando las membranas plasmáticas dando como resultado las células gigantes o sincitios que son incompatibles con la vida, este mecanismo causa una gran destrucción de células CD4.

2.4. Genética y resistencia a la infección por el VIH.

Estudios recientes indican que hay un componente genético vinculado con la resistencia del huésped. Los individuos homocigotos para el gen CCR5 son aparentemente resistentes a la infección por el virus VIH. Quienes son heterocigotos que heredan un solo CCR5 defectuoso progresan más lentamente al síndrome de inmunodeficiencia. Estos genes codifican una proteína trunca que no puede detectarse en la superficie celular bloqueando de esta manera la adherencia del complejo gp 120 y la gp 41.

3. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

Se considera persona con VIH, a toda persona con resultado positivo a pruebas de laboratorio que determinen la presencia de anticuerpos anti VIH o antígenos propios del virus, de acuerdo al algoritmo vigente en el país. (Ver Anexos)

Toda persona que demanda o accede pruebas laboratoriales para el diagnóstico de VIH, necesariamente debe brindársele asesoría pre y post prueba, además de obtenerse el consentimiento informado, excepto en los casos contemplados por la Ley 3729⁵ “Ley para la Prevención del VIH-SIDA, Protección de los Derechos Humanos y Asistencia Integral Multidisciplinaria para las Personas que Viven con el VIH-SIDA”.

Artículo 19 (Pruebas para el Diagnóstico de VIH-SIDA).

I. Ninguna persona será sometida a pruebas obligatorias para el diagnóstico de VIH-SIDA, salvo en los casos que se establecen a continuación, sujetas a normas de atención:

- a) Para efectos de donar sangre, hemoderivados, leche materna, semen, órganos o tejidos.
- b) Para la emisión del carnet sanitario a personas de ambos sexos que se dedican al comercio sexual.
- c) Enjuiciamiento penal por transmisión a otras personas, en estos casos la prueba se realizará con orden emitida por Juez competente.
- d) Para fines de vigilancia epidemiológica e investigación en la población que enfrenta un riesgo potencial e inminente de transmisión.
- e) En pacientes con insuficiencia renal crónica, antes de entrar a los programas de hemodiálisis.
- f) En pacientes programados para intervenciones quirúrgicas y aquellos que vayan a ser sometidos a métodos de diagnóstico invasivo.
- g) A los que presenten una o varias ETS y a los que manifiestan alguna conducta de riesgo.
- h) En los niños nacidos de madres VIH (+).

Cuadro 5. Métodos Laboratoriales de Diagnóstico de VIH disponibles en Bolivia

Métodos	Sensibilidad	Especificidad	Interpretación	Observaciones
Indirectos				
Tamizaje:				
Prueba Rápida 1 ^a	>99.8%	> 98%	Reactivo	Todos los centros de salud
Prueba Rápida 2 ^a	>99%	> 99.9%	Positivo	Algunos centros y CDVIR
Confirmación:				
Elisa	100%	>98%	Positivo	CDVIR
Directos				
PCR - RNA	100%	100%	Copias/ml.	Dx menor de 18 meses
PCR - DNA Proviral	100%	100%	Presencia / Ausencia	Dx menor de 18 meses

3.1. Criterios Diagnósticos

Los siguientes son los posibles resultados a las pruebas para VIH.

Resultado Negativo

Toda prueba de tamizaje para VIH con resultado no reactivo

Resultado Positivo

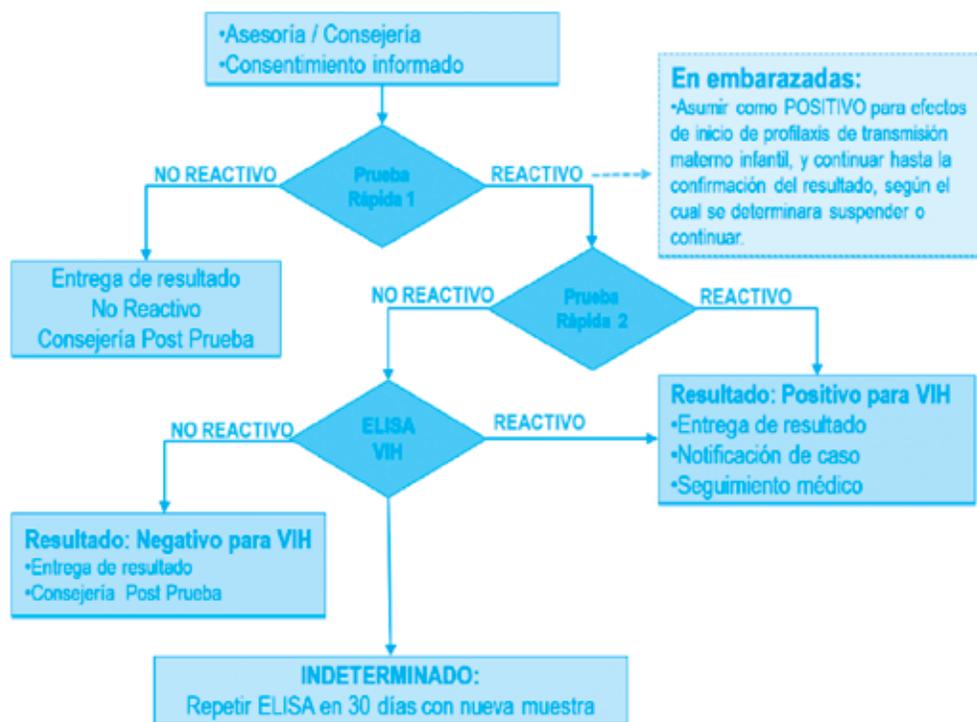
Toda prueba de tamizaje para VIH con resultado reactivo y 2^a prueba confirmatoria positiva, o 3^a prueba confirmatoria positiva.

Resultado Indeterminado

Toda prueba de tamizaje para VIH con resultado de 2^a prueba no reactiva y 3^a prueba confirmatoria indeterminada.

En los casos indeterminados se debe repetir todo el algoritmo con nueva muestra en un mes.

Figura 6. Nuevo Algoritmo para Diagnóstico de VIH



12

3.2. Clasificación Clínico Inmunológica

La OMS ha revisado la clasificación sobre enfermedades clínicas asociadas al VIH con el fin de proporcionar una mayor consistencia entre los sistemas de estadificación pediátricos y del adulto (cuadro 6). Con uso sobre todo para programas de salud pública y estandarización en toma de decisiones en ámbitos específicos de salud.

Cuadro 6. Clasificación de los estadios Clínicos del VIH de la OMS

Clasificación de Enfermedades Clínicas Asociadas al VIH	Estadio Clínico de la OMS
Asintomático	1
Leve	2
Avanzada	3
Grave	4

Véanse más detalles en los Anexos

Así mismo el centro de control de enfermedades de Estados Unidos (CDC) ha elaborado una clasificación que combina el estadio clínico con el estado inmunológico basado en los linfocitos CD4 teniendo bastante uso y difusión en la parte clínico asistencial.

Cuadro 7. Clasificación de los estadios Clínicos del VIH del CDC.

Categorías de linfocitos CD4	A	B	C
	Infección aguda asintomática o LGP*	Infección sintomática no A ni C	Condiciones indicadoras de SIDA
(1) >500 cel/mm ³	A1	B1	C1
(2) 200-499 cel/mm ³	A2	B2	C2
(3) < 200 cel/ mm ³	A3	B3	C3

*LGP= Linfadenopatía Generalizada Persistente

4. EVOLUCIÓN NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH

Hay tres fases en la evolución de la infección por el VIH:

1. Infección primaria
2. Fase crónica (asintomática).
3. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

4.1. Síntomas Clínicos

Los síntomas clínicos están en relación con las tres fases de la infección por el VIH: infección primaria, fase crónica asintomática y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

Infección Primaria por el VIH

La infección primaria es el periodo después de la recepción del virus pero antes del desarrollo de anticuerpos en este periodo el virus se replica rápidamente durante algunas semanas o meses, está presente en gran número en sangre, sistema nervioso, sistema linfático, e invade a otros tejidos, más o menos el 50 % de estos pacientes no experimentan ningún síntomas en el otro número de paciente la enfermedad se presenta como una infección viral con síntomas de la mononucleosis o la gripe este cuadro se conoce con el síndrome retroviral agudo y puede durar de 2 a 3 semanas

Fase de Infección Crónica Asintomática

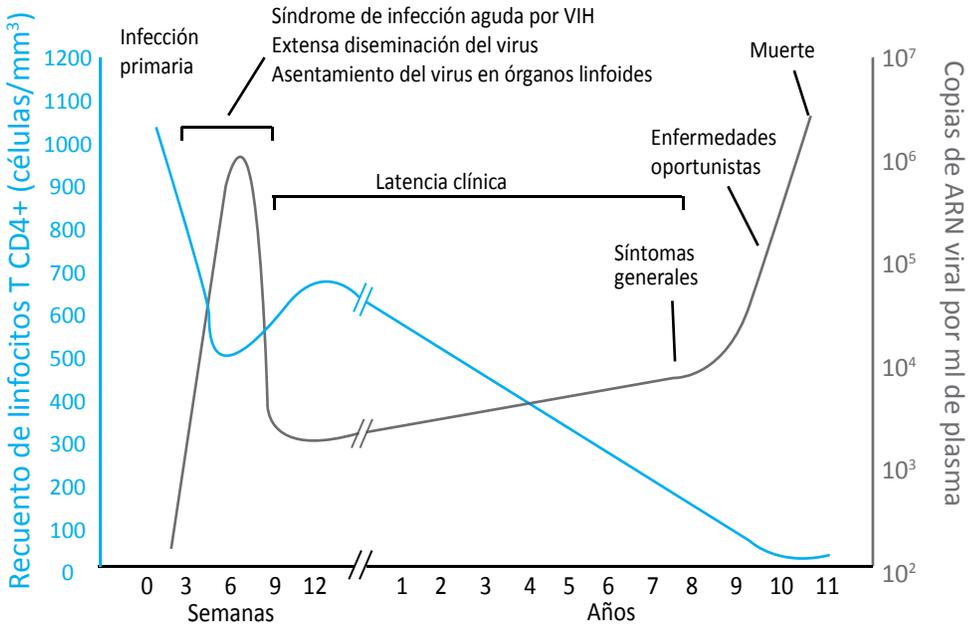
Durante esta fase no están presente ni los signos ni los síntomas de la enfermedad y puede durar un promedio de 10 años, los anticuerpos están presentes y la replicación del virus es continua en el organismo, a medida que la concentración del virus aumentan el recuento de células CD4⁺ disminuye. Cuando el recuento cae por debajo de 200 cel/mm³ aparecen las infecciones oportunistas.

Entre el 10 y 20 % de los infectados desarrollan el SIDA en el curso de 5 años después de la infección estos pacientes se los considera con progresión rápida del 5 al 15 % de los infectados desarrolla la infección entre los 10 a 15 años son los pacientes con progresión lenta y más o menos el 1 % de estos pacientes tiene una progresión a largo plazo, el resto de los pacientes tiene un promedio de progresión de 8 a 10 años.

Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)

El síndrome de inmunodeficiencia es la última fase de infección por VIH, en esta etapa el número de CD4 es baja, por lo general menos de 200 cel/mm³ pudiendo llegar a 50 cel/mm³ o menos, el número de infecciones oportunistas aumenta con la caída de las células CD4⁺. El paciente sin terapia puede fallecer en 2 o 3 años, por enfermedades asociadas a la infección como los cánceres secundarios, Sarcoma de Kaposi, linfomas, o por infecciones oportunistas.

Grafico 2. Evolución Natural de la Infección por el VIH



4.2. Evaluación Inicial del Paciente con infección por VIH.

Es necesario que en todo paciente con diagnóstico confirmado de infección por VIH se realice la evaluación clínica completa.

Cuadro 8. Evaluación Clínica del Paciente con infección por VIH.

Evaluación del paciente
Historia clínica completa que comprenda la anamnesis y examen físico
Exámenes de laboratorio y de gabinete
Clasificación Clínico Inmunológica

Cuadro 9. Frecuencia de Pruebas de Laboratorio para pacientes con infección por VIH

Pruebas de laboratorio para seguimiento	En la primera consulta	Cada seis meses	Según se requiera
Recuento de células CD4+	✓		✓
Carga viral	✓	✓	
Hemograma	✓		✓
Química sanguínea: Glicemia, Transaminasas, Fosfatasa Alcalina, Bilirrubina, Urea Creatinina***, Proteínas Totales, Albúmina, Amilasa, Ionograma.	✓		✓
Perfil lipídico LDL, HDL Colesterol y triglicéridos	✓		✓
Proteína en Orina de 24 hrs.			✓
16 Clearance de Creatinina			✓
Examen general de Orina	✓		✓
Parasitológico heces.	✓		✓
Serología para: Hepatitis B y C, VDRL o RPR, IgG Toxoplasmosis, Chagas*.	✓		✓
Examen Ginecológico, Colposcopia y Papanicolaou. En HSH realizar anoscopia y PAP y toma de muestra de ser necesario	✓		✓
Test de embarazo	✓		✓
En pacientes que se sospecha TB se debe solicitar baciloscopias, cultivo y prueba de GenXpert	✓		✓
Valoración Oftalmológica	✓		✓

Si se tiene sospecha clínica de otras patologías se pueden solicitar las pruebas que se considere necesarias.

* Para valorar enfermedad tuberculosa activa (pulmonar o extrapulmonar) se debe hacer la evaluación clínica para tuberculosis que consiste en las siguientes 4 preguntas:

- i. ¿Tuvo fiebre durante el último mes?
- ii. ¿Tuvo tos durante el último mes?
- iii. ¿Tuvo sudoración nocturna durante el último mes?
- iv. ¿Ha perdido peso durante el último mes? (10% del peso corporal)

Si el paciente responde que SI a cualquiera de las preguntas, se considera que podría tener tuberculosis activa y se deben hacer mas investigaciones. Otras valoraciones por especialidad de acuerdo al requerimiento del paciente.

4.3. Sobre el Seguimiento con Recuento de Linfocitos CD4.

Se recomienda que la prueba de recuento de linfocitos CD4 se realice al momento del diagnóstico con el fin de establecer una línea de base, y al momento de iniciar terapia antirretroviral (si fuera mayor a 6 meses del último recuento). También se recomienda que si el recuento de CD4 es mayor a 200 Cel/mm³ la prueba se realice de manera anual.

En caso de presentarse un fracaso clínico se puede solicitar el recuento nuevamente, en caso de que el resultado de CD4 fuese menor a 200 Cel/mm³ se debe realizar el examen de manera semestral hasta que los valores estén por encima de 200 Cel/mm³.

Cuadro 10. Recomendaciones de uso del Recuento de Linfocitos CD4.

Situación Clínica / Nivel de CD4	Frecuencia Recomendada
Diagnostico de VIH	Al diagnóstico como línea de base
Inicio de Terapia Antirretroviral	Solamente si son más de 6 meses del último recuento.
CD4 <200 Cel/mm ³	Cada 6 meses hasta que esté por encima de 200 cel /mm ³
CD4 >200 Cel/mm ³	Cada 12 meses
Fracaso Clínico	Solicitar al momento y 6 meses después.

5. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

El éxito de la Terapia antirretroviral radica en la supresión máxima y prolongada de la carga viral del VIH en el plasma. El objetivo es alcanzar niveles inferiores a 40 copias de ARN viral/ml.

5.1. Objetivos de la Terapia antirretroviral

1. Máxima y persistente supresión viral
2. Restauración y preservación de la función inmune
3. Reducción de la morbilidad y mortalidad relacionada el VIH
4. Mejorar la Calidad de Vida.
5. Prevención de la Transmisión Materno Infantil de VIH
6. Prevención de la Transmisión a parejas sexuales.

Instrumentos para lograr los objetivos del TARV:

1. Selección de un régimen ARV según las características individuales del paciente:
 - a. Enfermedades anteriores
 - b. Enfermedades concomitantes
 - c. Otros antecedentes de importancia ej: atopia
2. Uso racional de la terapia antirretroviral
3. Máxima adherencia
4. Preservación de opciones de terapia ARV.

5.2. Evaluación estadio clínico (OMS/CDC).-

La evaluación inicial y manejo terapéutico del paciente parte de una adecuada clasificación clínica e inmunológica, combinando la clasificación existente para tal efecto (OMS/CDC). Que se basan en una evaluación clínica completa, presencia de enfermedades asociadas y/o infecciones oportunistas y la disposición de laboratorio para la determinación de linfocitos CD4+.

5.3. Evaluar el grado de inmunodeficiencia mediante recuento de células CD4+

El CD4+ constituye:

- a) El mejor indicador de la función inmune
- b) Una cuenta reciente de células CD4+ es el mejor predictor de progresión de la enfermedad
- c) Un factor que determina la urgencia del inicio de la terapia ARV y la necesidad de profilaxis contra infecciones oportunistas.
- d) Un complemento en la determinación de la respuesta a ARV:
 1. Adecuada respuesta: Incremento de CD4+ de 50 a 150 cel/mm³ al año.

5.4. Evaluar el grado de progresión de la actividad viral mediante Carga.

La Carga Viral de VIH es:

- a) Determinante en la respuesta a ARV
 - a. Objetivo de la terapia: Carga Viral (CV) VIH por debajo del límite de detección del equipo usado.
- b) La carga viral como monitoreo permite hacer el diagnóstico de fracaso virológico del TARV antes de que el paciente presente criterios de fracaso inmunológico o clínico
- c) Frecuencia de monitoreo de Carga Viral: Al diagnóstico y cada 6 meses o según valoración por medico tratante.

Cuadro 11. Consideraciones generales al momento de iniciar Terapia Antirretroviral

Considerar	Observaciones
1. Evaluación del estadio clínico (OMS/CDC)	Un peor estadio clínico determina una mayor urgencia para el inicio de la terapia antirretroviral determinante en decisión de Inicio de TARV
2. Evaluar la inmunodeficiencia mediante CD4+	Para seguimiento de la recuperación inmunológica y consideración de profilaxis específicas
3. Evaluar la progresión viral mediante la Carga Viral	Para seguimiento de la efectividad de la terapia, o el grado de adherencia del paciente
4.a) Analizar potenciales beneficios y riesgos de la terapia antirretroviral	Efectos adversos, toxicidad, interacciones con otra medicación del paciente
b) Evaluar las comorbilidades que pudiera tener el paciente, Nefropatía, Diabetes, Coinfección TB/VIH, Enfermedad Mental	
5. Aceptación del paciente para del inicio de la terapia y compromiso de adherencia a la misma.	Asesoría en Adherencia Inicial y considerar la adherencia como un proceso continuo a lo largo de la vida del paciente

5.5. Analizar potenciales beneficios y riesgos de la terapia ARV

Las consideraciones sobre el manejo específico, las indicaciones, seguimiento y vigilancia de reacciones adversas así como la adherencia al mismo, son responsabilidad del equipo multidisciplinario de manejo basado en las guías nacionales y sobre todo en la valoración individual del paciente, donde deben considerarse además posibles interacciones medicamentosas que el paciente estuviera utilizando para otras patologías.

5.6. Inicio de la Terapia Antirretroviral

A partir de los resultados del estudio START y el estudio TEMPRANO que demostraron la importancia de iniciar la terapia antirretroviral de manera temprana, el Comité Farmacoterapéutico Nacional ha determinado recomendar:

“El inicio de la terapia antirretroviral en todos los pacientes con diagnóstico confirmado de VIH, sin que el nivel de CD4 o de Carga Viral sean determinantes para esta decisión”

Cuadro 12. Recomendación para iniciar Terapia Antirretroviral

<p>Todos los pacientes con diagnóstico de VIH deben iniciar Terapia Antirretroviral en el transcurso de una semana tras recibir el resultado de su diagnóstico</p> <p>Salvo en las situaciones que se describen el Cuadro 13</p>
<p>Los siguientes laboratorios son indispensables antes del inicio de la terapia antirretroviral:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Hemograma Completo2. Glicemia, Urea y Creatinina3. Examen General de Orina4. Serología para Hepatitis B <p>Los laboratorios específicos CD4 y Carga Viral son importantes para tener una línea de base antes del inicio de la Terapia Antirretroviral, sin embargo, no son un criterio para determinar si el paciente inicia o no.</p>

Cuadro 13. Criterios para no iniciar Terapia Antirretroviral rápidamente

<p>Se considera que la evaluación para Adherencia es determinante para el inicio de la terapia y la reducción del abandono a la misma, sobre todo si se encontraran aspectos que podrían perjudicarla por ejemplo:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Usuarios en Situación de Calle2. Usuarios con adicción a sustancias3. Usuarios que rechazan el inicio de la terapia antirretroviral4. Usuarios que se encuentran en la fase de negación o depresión y que aún no han asimilado su diagnóstico5. Otras situaciones que el Asesor considere que llevarían al abandono de la terapia6. También constituyen una razón importante para demorar el inicio de terapia, el hecho de que el paciente se encuentre cursando, o en tratamiento para otras infecciones oportunistas que requieran diferir el inicio.7. Otras circunstancias justificadas.
<p>Es recomendable que el paciente participe de Grupos de Ayuda Mutua y pueda recibir Consejería de Pares (Promotores Educadores Pares), para facilitar su proceso de adherencia.</p>

5.7. Aceptación del paciente para del inicio de la terapia y compromiso de adherencia a la misma.

Se deben informar claramente a los pacientes acerca de las características de la infección por VIH, así como el objetivo de la terapia antirretroviral y los potenciales efectos adversos de los medicamentos antirretrovirales. Es muy importante explicar al paciente que la terapia deberá mantenerse por tiempo indefinido, en vista de que al momento actual no es posible eliminar el virus del organismo humano. El proceso de iniciar el TARV implica evaluar la disposición y compromiso del paciente a iniciar esta terapia con las indicaciones del médico (adherencia terapéutica) y la comprensión de lo que esto implica (terapia de por vida, adherencia, toxicidad).

Cuando se decide iniciar el TARV es importante que el paciente reciba apoyo psicosocial de manera previa y de ser posible se lo vincule a grupos de ayuda mutua (GAM) de pares y familiares, así como también se debería involucrar al paciente con la estrategia de pares (Promotores Educadores Pares PEP) para apoyar su proceso de adherencia.

5.8. Adherencia terapéutica

La adherencia es crucial para demorar o evitar el desarrollo de resistencia a los medicamentos y para asegurar la máxima durabilidad del régimen ARV de primera línea, en nuestro medio los estudios de Indicadores de Alerta Temprana de la Farmacoresistencia al VIH, reflejan un abandono aproximado del 33% durante el primer año de terapia antirretroviral, por este motivo es determinante analizar el tema de la Adherencia como un requisito previo al inicio de la terapia antirretroviral.

Claves del Éxito en la terapia ARV:

- a) Tratar de reducir el número de píldoras,
- b) Envase de las píldoras (utilización de pastilleros), Incorporar la terapia en el estilo de vida del paciente
- c) Participación de familiares amigos y/o miembros de la comunidad para respaldar la adherencia del paciente.

Para mayores detalles e información referirse a la “Guía de Adherencia Terapéutica en el VIH/SIDA dirigida al personal de Salud”.

6. MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES.

Existen cinco familias diferentes de medicamentos antirretrovirales, que se encuentran en el mercado. Sin embargo, a pesar de la amplia gama de combinaciones disponibles, solamente algunas han demostrado tener la efectividad y seguridad necesarias para convertirse en esquemas de primera y segunda línea recomendados.

Los medicamentos antirretrovirales y las combinaciones de que son parte, deberán tener las siguientes características ideales: potencia o actividad antiviral, alta barrera genética (número de mutaciones requeridas para generar resistencia), seguridad, simplicidad, tolerancia, farmacocinética aceptable, entre otros.

El Ministerio de Salud, a través del Programa Nacional ITS/VIH/SIDA y HV cuenta con medicamentos antirretrovirales de cuatro de las cinco familias farmacológicas (Cuadro 13). A partir de ellos, se construye los esquemas de terapia de primera línea, de segunda línea, así como alternativas de rescate. Así como también las alternativas en caso de toxicidad y/o intolerancia a alguno de ellos.

Cuadro 13. Medicamentos Antirretrovirales disponibles en Bolivia

FAMILIA	NOMBRE	PRESENTACIONES	ABREVIATURA
INHIBIDORES COMPETITIVOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (ITN)	Abacavir	300 mg	ABC
	Lamivudina	150mg	3TC
	Tenofovir ¹	300mg	TDF
	Zidovudina	300mg	AZT
INHIBIDORES NO COMPETITIVOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (ITNN)	Efavirenz	600mg 400mg 200mg	EFV
	Nevirapina	200mg	NVP
INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)	Lopinavir/Ritonavir	200/50mg	LPV/r
	Atazanavir/Ritonavir	300/100mg	ATV/r
	Darunavir + Ritonavir ²	600 + 100 mg	DRV
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA	Dolutegravir ³	50mg	DTG
	Raltegravir ²	400mg	RGV

¹ Tenofovir aunque se encuentra en esta categoría no es un análogo de nucleósido sino un análogo de nucleótido.

² Al momento de esta publicación estos medicamentos están reservados para esquemas de rescate con resultados de Genotipaje.

³ Aunque se aprobó su inclusión en la Guía, Dolutegravir aún no está disponible en Bolivia, el Programa Nacional de ITS/VIH/SIDA y HV comunicará la disponibilidad del mismo.

6.1. Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleósido (ITRN).

Los ITRN actúan por inhibición competitiva, todos ellos son productos similares a las bases nucleosídicas o nucleotídicas (TDF) que utiliza el virus mediante la Transcriptasa Reversa para la conformación de su ADN, ellos compiten con las bases naturalmente encontradas por el lugar en la cadena de ADN nueva, cuando se incorpora uno de los análogos, en lugar de la base, la síntesis del ADN se detiene y el virus no completa su ciclo de replicación. Cabe destacar que el efecto, al ser competitivo, es muy sensible a los niveles de concentración del medicamento en la sangre.

La Lamivudina (3TC) ha sido y sigue siendo fundamental en todos los regímenes ARV de primera línea. Constituye el componente básico de los dos ITRN en todas las combinaciones de TARV. Ha demostrado ser segura, tiene un perfil de menor toxicidad, su producción es relativamente barata y está ampliamente disponible.

La Zidovudina (AZT), generalmente es bien tolerada y está ampliamente disponible como combinaciones de dosis fija junto con Lamivudina (3TC). Los efectos secundarios iniciales relacionados con AZT incluyen dolor de cabeza y náuseas. Puede causar anemia grave y neutropenia. Se recomienda vigilar la hemoglobina antes y durante la terapia con AZT. Esto resulta particularmente importante en las zonas con elevada prevalencia de malaria, donde la anemia es frecuente; por lo que es recomendable dar tratamiento suplementario con ácido fólico, sulfato ferroso y vitamina B12. El AZT se asocia a complicaciones metabólicas, como acidosis láctica (toxicidad mitocondrial del músculo - mialgias) y lipoatrofia. Ante la presencia de anemia importante se debe considerar la sustitución de AZT por TDF en el esquema de terapia.

El Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) se incluye como un ITRN preferido por su eficacia, facilidad de uso y perfil de seguridad. El TDF tiene una larga vida media intracelular y puede utilizarse en regímenes de una vez al día. Generalmente es bien tolerado.

La dosis de TDF debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal subyacente. El TDF se ha asociado a daño tubulointersticial y síndrome de Fanconi. El daño renal asociado se manifiesta por elevación de la creatinina, glucosuria e hipofosfatemia, siendo factores de riesgo enfermedad avanzada, nefropatía previa, edad avanzada, otros factores de daño renal y uso de nefrotóxicos. La información de estudios e investigaciones sobre el uso de este medicamento durante los últimos años (incluyendo el de OPS 2010, OMS 2013 y OMS 2016), lo recomiendan como terapia de primera línea.

El **Abacavir (ABC)** es un medicamento bastante seguro y una alternativa para reemplazar otros antirretrovirales de su clase; no obstante, en los últimos años se han publicado varios estudios demostrando que el ABC incrementa el riesgo de sufrir episodios cardíacos, razón por la cual se recomienda que en pacientes con un elevado riesgo cardiológico de base, se evalúen otras alternativas. Adicionalmente se tiene la

existencia de una reacción de hipersensibilidad, que puede observarse en entre un 5 y un 8% de los pacientes. Entre los síntomas de esta reacción se cuentan: malestar general, fiebre, exantema cutáneo (rash) y problemas estomacales. Estos problemas desaparecen con rapidez si se interrumpe el tratamiento con el fármaco, pero si se vuelve a tomar abacavir después de sufrir una reacción de hipersensibilidad se puede producir un descenso de la presión sanguínea que podría ser incluso mortal.

La alergia a abacavir está muy relacionada con la presencia del gen HLA-B*5701 y se ha desarrollado una prueba para comprobar su presencia en los pacientes. Se desconoce si la prueba está disponible en Bolivia y el Programa Nacional de ITS/VIH/SIDA y HV no financia este estudio, por lo que se debe tener precaución al utilizar este fármaco.

6.2. Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Análogos de Nucleósido (ITRNN).

El mecanismo de acción de los ITRNN es por inhibición directa de la enzima Transcriptasa Reversa, actúan sobre la misma modificando su estructura y evitando que cumpla con la función de sintetizar el ADN pro viral. Los ITRNN son potentes fármacos que representan el componente clave para combinar con dos ITRN en la terapia de primera línea, lo que facilita la construcción de regímenes relativamente simples. Los fármacos de esta clase, el Efavirenz (EFV) y la Nevirapina (NVP), han demostrado ser clínicamente eficaces cuando se administran en una combinación apropiada. Cuando se opta entre ambos ITRNN se deben considerar los diferentes perfiles de toxicidad, la posibilidad de interacción con otras terapias.

También es preciso tener en cuenta que una sola mutación puede conferir resistencia a todo el grupo (resistencia cruzada).

La Nevirapina (NVP), es un medicamento con el cual se tiene una significativa experiencia. Sin embargo, se observa una mayor incidencia de reacciones alérgicas (que se manifiestan principalmente como erupciones cutáneas) que con el EFV. Las reacciones alérgicas relacionadas con la NVP pueden ser graves, hasta llegar al Síndrome de Stevens-Johnson y poner en riesgo la vida. La NVP también se asocia con un riesgo raro pero potencialmente peligroso de hepatotoxicidad, lo que la hace menos apropiada para tratar pacientes que reciben otras medicaciones hepatotóxicas. En la medida de lo posible se debe evitar iniciar la NVP al mismo tiempo que otros medicamentos que también puedan provocar erupciones cutáneas (como Cotrimoxazol). En el caso de reacciones hepáticas o cutáneas graves, debe discontinuarse la NVP en forma permanente y no reiniciarse. Sin embargo, la toxicidad hepática sintomática asociada a la NVP y las erupciones cutáneas, aunque poco comunes, son más frecuentes en las mujeres que en los hombres, en particular en aquellas que nunca han estado expuestas a los ARV y que presentan niveles más altos de células CD4+ (superiores a 250 células/mm³). Por estas consideraciones no se recomienda utilizar NVP en hombres con CD4+ > 400 cel/mm³

y en mujeres con CD4+ > 250 cel/mm³, en razón de una mayor frecuencia de exantema severo y hepatopatía. Para reducir la probabilidad de efectos adversos con NVP, se recomienda que ésta sea iniciada en dosis escalonadas: 200mg cada 24 hrs durante dos semanas y posteriormente continuar 200 mg cada 12 hrs.

El Efavirenz (EFV) tiene una buena tolerancia, tiene mayor eficacia y simplicidad de uso ya que se utiliza una vez al día. Se asocia principalmente con toxicidades del Sistema Nervioso Central (SNC) y erupciones cutáneas que suelen ser leves, de resolución espontánea y que por lo general no requieren discontinuar la terapia, los efectos adversos incluyen mareos, sueños vívidos, terrores nocturnos y somnolencia, debido a esto es recomendable que se ingiera antes de dormir.

Típicamente, en la mayoría de los pacientes los síntomas del SNC desaparecen después de dos a cuatro semanas de terapia. El EFV debe evitarse en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica grave o trastornos mentales de tipo depresivo, bipolar y maníaco.

El EFV es el Inhibidor de la Transcriptasa reversa No Análogo de nucleósidos, preferido para personas con coinfección de VIH/TB que reciben el esquema tuberculostático basado en rifampicina.

6.3. Inhibidores de Proteasa (IP).

Los inhibidores de la Proteasa actúan directamente sobre la enzima, evitando que esta realice su acción y así deteniendo la replicación del virus. Los medicamentos que se disponen en Bolivia ya vienen combinados con ritonavir a dosis bajas, por lo que no es necesario añadir este componente, excepto en el caso del Darunavir.

La maximización de la potencia del componente de IP resulta crítica y fundamental para el éxito de la supresión virológica y la durabilidad de la respuesta; razón por la cual se recomienda como base del régimen de segunda línea un IP reforzado con dosis bajas de Ritonavir.

El Ritonavir (RTV), no se recomienda como terapia aislada, sino como potenciador de otros IP, ya que al coadministrarse con cualquiera de los otros IP brinda beneficios en cuanto a la absorción y a los niveles plasmáticos, debido a que se metabolizan por la misma vía. El medicamento ya viene combinado con Lopinavir y con Atazanavir, por lo que la presentación que se dispone está considerada solamente para complementar al Darunavir.

El Lopinavir/ritonavir (LPV/r) tiene la ventaja de que está disponible como combinación de dosis Fija; además, la reciente aprobación de una formulación de comprimido termoestable elimina la necesidad de refrigeración.

Entre los efectos colaterales más frecuentes por este compuesto están, la diarrea que se presenta hasta en 19% de los pacientes que utilizan este medicamento, la

lipodistrofia, que se manifiesta por la elevación del colesterol entre 1 a 22% de todos los pacientes y los triglicéridos entre 3 a 22%, además de la elevación de las enzimas hepáticas ALT 10% y AST 9%. Se debe evitar el consumo de alcohol ya que incrementa el riesgo de hepatitis y pancreatitis.

Se debe tener mucho cuidado si el paciente utiliza medicamentos como el Sildenafil, Tadalafil y Vardenafil, debido a que la coadministración incrementa sustancialmente las concentraciones plasmáticas de estos últimos y puede dar como resultado un incremento de los efectos adversos incluyendo hipotensión, síncope, visión borrosa y priapismo.

El Atazanavir/ritonavir (ATV/r) presenta una alta efectividad similar a la de Lopinavir/ritonavir, sin embargo tiene un perfil de efectos colaterales mucho menor. Estudios comparativos han mostrado que ATV tiene un menor efecto sobre el perfil lipídico que el Lopinavir/ritonavir; además, las características de su buena tolerancia y su alta efectividad han hecho que en nuestro país se considere a Atazanavir/ritonavir el IP de preferencia y se remita LPV/r a un régimen alternativo.

26

El Darunavir (DRV), en estudios de resistencia tanto clínicos como laboratoriales ha demostrado que es altamente efectivo, siendo eficaz aun cuando se haya reportado resistencia a otros inhibidores de la proteasa; además de esta virtud, tiene una alta tasa de tolerabilidad, superior a la LPV/r, similar a la de ATV/r.

Considerando el perfil epidemiológico de nuestro medio se prefiere mantener este medicamento como 3ª línea o de rescate en caso de fracaso terapéutico en pacientes en terapia con IP. Como tal, debe ser considerado y solicitado por el Comité Fármaco Terapéutico, una vez que el paciente tenga resultados de genotipaje que avalen el uso del medicamento.

6.4 Inhibidores de la Integrasa

Los inhibidores de la integrasa actúan alterando la integrasa viral que no puede unir los extremos reactivos del ADN viral al ADN celular. El Raltegravir es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa, que es activo frente al VIH-1. La inhibición de la integrasa evita la integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped. Los genomas del VIH que no se integran no pueden dirigir la producción de nuevas partículas virales infecciosas. Existe una baja barrera genética a la selección de mutaciones resistentes a Raltegravir, sin embargo en los últimos años se han presentado estudios que demuestran que la resistencia a Raltegravir ha ido en aumento. Adicionalmente la elevada dosis ha llevado al desarrollo de moléculas con mayores beneficios, en este sentido el Dolutegravir ha sido desarrollado considerando una barrera genética más alta, mayor potencia a menor dosis.

Raltegravir y Efavirenz combinados ambos con tenofovir presentaron eficacia virológica similar a las 192 semanas. Raltegravir se tolera bien y posee un perfil lipídico y de interacciones farmacológicas favorables.

El Dolutegravir (DTG) inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

Tiene una alta barrera genética, y una cómoda dosificación de 50mg día en pacientes adultos, casi carente de efectos adversos es un medicamento muy asequible para la terapia antirretroviral, sin embargo se carece de estudios en pacientes coinfectados con tuberculosis, mujeres embarazadas. Por este motivo el Comité Farmacoterapéutico ha determinado incluir al DTG en la Guía Nacional, sin embargo se informará a todos los médicos tratantes cuando se tenga disponibilidad en nuestro medio.

6.5. Terapia antirretroviral de primera línea

Cuadro 14. Antirretrovirales recomendados en terapia de inicio

Antirretroviral	Consideraciones para su elección	Efectos adversos y precauciones
Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Nucleósidos ITRN		
Tenofovir	Disponible en combinaciones con 3TC y EFV	Se debe evaluar la función renal antes de utilizar el TDF
Lamivudina	Baja barrera genética para la resistencia	
Zidovudina	Disponible en comprimido combinado con Lamivudina	Puede ocasionar anemia
Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Nucleósidos ITRNN		
Efavirenz	Disponible en combinación fija con TDF y 3TC	Mareos y trastornos del estado de ánimo, no se debe administrar en personas con enfermedad psiquiátrica
Nevirapina		Reacciones Alérgicas son más frecuentes con CD4 ⁺ >250 cel/mm3.
Inhibidores de la Integrasa		
Dolutegravir	Aun no disponible, se informará la disponibilidad. Carece de efectos adversos importantes.	

Se define como terapia de primera línea al esquema de terapia que se brinda a toda persona que no tiene antecedentes de haber tomado medicamentos antirretrovirales (naïve). La recomendación de la OMS es que el esquema de primera línea contenga

dos ITRN más un ITRNN (cuadro 15), ya que han demostrado mayor eficacia clínica y comprobada; siendo por lo general menos costosos que otros regímenes, están disponibles en formulaciones genéricas y no requieren cadena de frío. Además, preservan a los Inhibidores de la Proteasa para ser usados en terapias de segunda línea.

El ITRN que representa el componente fundamental de los regímenes de primera línea es el 3TC; que debe ser utilizado asociado a otro ITRN como TDF, o AZT. Por lo tanto, el componente ITRN de elección está compuesto por 3TC combinado con TDF o AZT.

A este esquema se debe agregar un componente ITRNN, entre los cuales tenemos a EFV o NVP, debido a los efectos adversos indeseables con EFV y a estudios realizados la OMS recomienda como terapia alternativa de primera línea el uso de EFV400mg (dosis reducida), que ha demostrado la misma efectividad que EFV600mg pero menor incidencia de eventos adversos.

Entre las alternativas, el TDF puede reemplazar al AZT en pacientes con anemia secundaria al AZT, y la NVP podría sustituir a EFV aunque el uso de la misma debido a sus reacciones alérgicas es cada vez menor.

28

El esquema de tres ITRN compuesto por AZT + 3TC + ABC, puede considerarse como una alternativa a los regímenes de primera línea que no toleran otra medicación. Sin embargo, debido a que este esquema de tres ITRN selecciona rápidamente mutaciones que le confieren resistencia, no debe ser utilizado por un periodo mayor a un año.

En Bolivia se encuentra disponible el comprimido combinado de dosis fija de Tenofovir/Lamivudina/Efavirenz, que es un comprimido de una sola toma diaria, lo cual brinda al paciente mayor facilidad, para así poder tener mejor adherencia. Por estos motivos es el esquema de preferencia.

Cuadro 15. Esquemas de primera línea recomendados

Esquema	Ventajas	Precauciones
Recomendado como Primera Elección: Tenofovir/Lamivudina/Efavirenz 300/300/600mg (TEL) Tenofovir/Lamivudina/Efavirenz 300/300/400mg (TEL) (se informará la disponibilidad)	- Dosis fija combinada, un solo comprimido una vez al día. - De elección para tratamiento de pacientes con TB. - De elección para pacientes con coinfección con Hepatitis B.	- Evitar en pacientes con alteraciones neuro psiquiátricas. - Precaución en pacientes con deterioro renal* - Ver ajuste de dosis de TDF
Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir (300/300mg/50mg) (T3D) (aún no disponible, se informará cuando se tenga disponibilidad)	- Menos efectos adversos. - Evitar en pacientes con alteraciones neuro psiquiátricas. - Menores	- Aún no se tiene evidencias sobre efectividad en mujer embarazada o pacientes con tuberculosis.
Alternativos: Zidovudina/Lamivudina 300/150mg (cada 12 horas)+ Efavirenz 600mg (una vez al día)	- Comprimido combinado de Lamivudina y Zidovudina - Se puede utilizar en pacientes con deterioro renal	- Evitar en pacientes con alteraciones neuro psiquiátricas. - La Zidovudina puede producir anemia
Tenofovir 300mg (una vez al día)+ Lamivudina 150mg (una cada 12 horas, también se pueden administrar 2 juntas en una sola toma) + Nevirapina 200mg (una cada 12 horas) (No utilizar si CD4 mayor a 250 cel/mm ³ en mujeres o 400 cel/mm ³ en varones). Se debe iniciar con 200mg día durante 14 días y luego subir la dosis a 200mg cada 12 horas	- Se puede utilizar en pacientes con trastornos psiquiátricos.	- Precaución en pacientes con deterioro renal* - Ver ajuste de dosis de TDF - Precaución con las reacciones alérgicas a la Nevirapina, se aconseja monitoreo semanal durante el primer mes.
Zidovudina/Lamivudina 300/150mg (cada 12 horas)+ Nevirapina 200mg (una cada 12 horas) (No utilizar si CD4 mayor a 250 cel/mm ³ en mujeres o 400 cel/mm ³ en varones). Se debe iniciar con 200mg día durante 14 días y luego subir la dosis a 200mg cada 12 horas	- Comprimido combinado de Lamivudina y Zidovudina - Se puede utilizar en pacientes con deterioro renal - Se puede utilizar en pacientes con trastornos psiquiátricos.	- La Zidovudina puede producir anemia. - Precaución con las reacciones alérgicas a la Nevirapina, se aconseja monitoreo semanal durante el primer mes.
Abacavir 300mg (cada 12 horas)+ Lamivudina 150mg (una cada 12 horas, también se pueden administrar 2 juntas en una sola toma)+ Efavirenz 600mg (una vez al día)	- Se puede utilizar en pacientes con deterioro renal - Se puede utilizar en pacientes con anemia	- Evitar en pacientes con alteraciones neuro psiquiátricas. - Recomendado en pacientes con CV <100.000 copias/ml

*En pacientes con deterioro de la función renal se recomienda interconsulta con especialidad para determinar el mejor esquema de Terapia Antirretroviral

La monoterapia, o biterapia están totalmente contraindicadas.

Esquemas de 3 nucleósidos (ej. ABC+AZT+3TC o TDF+AZT+3TC) no son recomendables como terapia a largo plazo y deberían utilizarse por más de un año pues tienen baja potencia y seleccionan mutaciones con resistencia con rapidez, en este sentido, este tipo de esquema se podría utilizar solamente por periodos cortos por alguna indicación específica. No son recomendables en pacientes con carga viral elevada o mayor a 100.000 copias/ml

6.6. Terapia antirretroviral durante los primeros seis meses

Los primeros seis meses de TARV son críticos, pero también pueden ser importantes para el éxito del mismo por lo que requieren mayor seguimiento. En este tiempo se suele observar mejoría clínica e inmunológica, pero estas no siempre son evidentes y, además puede aparecer toxicidad a los medicamentos. Algunos pacientes no responden en la forma esperada o incluso pueden mostrar inicialmente un deterioro clínico. Estas situaciones se combinan dando lugar a desafíos específicos para el manejo clínico simplificado.

Las complicaciones que aparecen a las primeras semanas de iniciarse el TARV son más frecuentes en pacientes con inmunodeficiencia grave. En los pacientes con enfermedad avanzada por VIH la ausencia de mejoría clínica en las primeras semanas no siempre refleja o es a causa de una mala respuesta al TARV. Es necesario un periodo de tiempo para que el TARV controle la replicación viral (disminución de Carga Viral) del VIH y fortalezca el sistema inmune del paciente (incremento de células CD4+). También toma tiempo revertir el catabolismo asociado con la infección por el VIH. Además, a medida que un paciente con enfermedad avanzada recupera la función inmune, puede presentar un agravamiento de infecciones coexistentes previamente subclínicas (como la tuberculosis), lo que se traduce en un aparente empeoramiento de la enfermedad.

Esta situación no representa el fracaso de la terapia sino lo contrario, resultado del Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI).

Debido a que estos síntomas pueden ser malinterpretados, es importante dar al TARV un tiempo suficiente y considerar la posibilidad del Síndrome de Reconstitución Inmune antes de suponer el fracaso de la terapia en los pacientes con deterioro clínico durante los primeros meses del TARV. En estos casos no se aconseja el cambio de esquema de terapia.

6.7. Recuperación de CD4+

En la mayoría de los pacientes el recuento de CD4+ aumenta con el inicio de la terapia y la recuperación inmune. Esta situación puede continuar durante muchos años

después de iniciar el TARV, aunque puede no estar presente si el recuento de CD4+ basal era muy bajo. Sin embargo, incluso los pacientes con un recuento de CD4+ inferior a 10 células/mm³ pueden presentar una recuperación adecuada de valores, siempre que haya transcurrido el tiempo suficiente desde el inicio del TARV. Algunos pacientes nunca alcanzan recuentos de valores superiores a 200 cél/mm³ y, en consecuencia, nunca abandonan la zona de inmunosupresión grave. Por esta razón es recomendable iniciar el uso de Antirretrovirales antes que el recuento de CD4+ disminuya a menos de 350cel/mm³.

En los que logran una recuperación sustancial, la disminución progresiva del recuento de CD4+ sin enfermedad intercurrente y adherencia verificada, indica fracaso inmunológico.

Para caracterizar y definir el fracaso inmunológico, es necesario evaluar el recuento de CD4+ en el momento de inicio de terapia y en forma regular cada doce meses.

En una minoría de pacientes con enfermedad avanzada y recuentos bajos de CD4+ al inicio del TARV, estos valores pueden permanecer disminuidos o aun incluso puede llegar a disminuir ligeramente, aún en presencia de mejoría clínica. En estos casos la medición de la Carga Viral (CV) proporciona una información fundamental para determinar si el paciente se encuentra en fallo virológico.

Durante el curso de una enfermedad oportunista, los resultados de pruebas de CV y CD4+ no son confiables, por lo que no es recomendable realizarlos cuando los pacientes cursan estos cuadros.

6.8. Toxicidad a antirretrovirales.

La toxicidad de los medicamentos antirretrovirales puede ser temprana, presentándose por lo general en las primeras semanas o meses de terapia, o también puede ser tardía.

Las toxicidades tempranas más frecuentes y potencialmente graves son la hipersensibilidad a los ITRNN (EFV y NVP), que suele manifestarse en las primeras semanas de la terapia.

Los trastornos hematológicos como anemia y neutropenia, asociados a AZT y que se presentan en los primeros meses de terapia. Algunas toxicidades agudas, si no se identifican tempranamente, pueden amenazar la vida o resultar fatales. Sin duda, la toxicidad de los medicamentos se asocia en alguna medida a la mortalidad que se observa en los primeros seis meses del TARV. Algunas toxicidades como la hepática, renal o la acidosis láctica, pueden no ser identificadas precozmente.

Una reacción de hipersensibilidad puede ser difícil de diferenciar de eventos clínicos agudos que pueden presentarse en los primeros meses de la terapia como la

malaria y la hepatitis viral B y C y de las diferentes manifestaciones clínicas del Síndrome de Reconstitución Inmune. La morbilidad puede cuantificarse en forma adecuada en el caso de la anemia relacionada a AZT. La incidencia de anemia (Hb <12 g/dl) llega aproximadamente al 2% en los primeros tres meses de terapia.

El abacavir puede causar efectos secundarios graves, potencialmente mortales, entre ellos, reacciones alérgicas, acidosis láctica y trastornos hepáticos. Las personas que toman abacavir pueden tener una reacción alérgica grave de hipersensibilidad que puede ser mortal. El riesgo de sufrir esta reacción alérgica es mucho mayor si el paciente tiene una variación genética llamada HLA-B*5701.

En la actualidad se cuenta con un Sistema Nacional de Farmacovigilancia, para vigilar la seguridad que ofrece el uso de medicamentos sobre la población y aportar información oportuna, mediante la detección, recolección, análisis, evaluación y prevención de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) y problemas relacionados con los mismos; teniendo disponibles, los instrumentos necesarios para notificar sospechas de RAM, como el formulario 020 (tarjeta amarilla).

Cuadro 16. Toxicidad de los por Antirretrovirales

Toxicidad	Medicamento	Conducta
Anemia	AZT	Suspensión de AZT Transfusión de concentrado globular (si hemoglobina <8g/dL ó si hay síntomas de anemia)
Miopatía	AZT o RAL	Suspensión de AZT ó RAL
Toxicidad neuropsiquiátrica	EFV	Evitar en pacientes con trastornos psiquiátricos mayores. Valorar individualmente el estilo de vida y la actividad del paciente antes de prescribirlo. Suspender en casos de manifestaciones graves o invalidantes. Administración por la noche, al menos 1-2 horas después de la cena. Valorar benzodiacepinas o neurolépticos si alteraciones del sueño persistentes.

Exantema o hipersensibilidad	NVP (<20%) DRV (3-5%) ABC	Comienzo escalonado de dosis de nevirapina. Si exantema leve sin clínica de hipersensibilidad acompañante, se puede mantener la terapia y realizar una vigilancia estrecha. Si exantema grave o clínica de hipersensibilidad, interrupción permanente del fármaco. Tratamiento sintomático con antihistamínicos y/o corticoides una vez interrumpido el fármaco sospechoso NO REINTRODUCIR NUNCA UN FÁRMACO RETIRADO POR SOSPECHA DE HIPERSENSIBILIDAD
Hepatitis Medicamentosa	AZT, NVP RTV	Considerar vigilancia estrecha y potencial suspensión si transaminasas >5 veces límite superior de normalidad. Interrumpir si transaminasas >10 veces límite superior de normalidad, manifestaciones clínicas de hipersensibilidad (fiebre o exantema), de fallo hepático (ictericia, encefalopatía, o hemorragia)
Toxicidad gatrointestinal	RTV (a dosis plenas), 40%; IDV, 25%; NFV, 25% ; LPV/r, 25%; AZT y TDF	Raramente grave, pero por su frecuencia e incomodidad puede limitar la adherencia al TAR. Para la diarrea, dietas rica en alimentos astringentes o fibra soluble o fármacos inhibidores de la motilidad intestinal (loperamida). Suspensión del fármaco si molestias persistentes o intensas.
Pancreatitis	3TC	Retirar el fármaco
Insuficiencia renal y tubulopatía	TDF	Evitar en pacientes con insuficiencia renal. Evitar en lo posible coadministración con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. Hidratación adecuada para prevenir o mejorar la elevación de creatinina. Suspensión del fármaco si el filtrado glomerular es <50 mL

Nefrolitiasis	ATV	Prevención mediante ingesta adecuada de líquido Evitar bebidas carbónicas. Anti-inflamatorios no esteroideos para el dolor. Suspensión transitoria del fármaco responsable si dolor intenso. Suspensión definitiva del fármaco responsable si episodios repetidos sin desencadenante evidente.
---------------	-----	--

Fuente: Adaptación del texto Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescent. Word HealthOrganization. Revisión 2010

En caso de toxicidad por un fármaco individual dentro del régimen de primera línea se recomienda sustituir este fármaco por otro disponible dentro de la misma familia. Esto dependerá de poder atribuir la toxicidad a un determinado ARV y de la gravedad de los síntomas que se presenten.

34 La adherencia a la terapia puede mejorarse analizando con el paciente los posibles efectos secundarios del régimen ARV antes de iniciar la terapia y durante las primeras etapas de la terapia y proporcionando indicaciones para el manejo de los efectos adversos leves o moderados.

En todos los casos se debe estimar el grado de la toxicidad, por lo que el Cuadro 17. muestra la conducta con las mismas.

Cuadro 17. Estimación de la Severidad de las Toxicidades

Toxicidad	Síntomas	Conducta
Toxicidades leves o Grado 1	Molestia transitoria o leve, sin limitación de la actividad	No requieren discontinuar la terapia, no se requiere intervención de terapia médica.
Toxicidades moderadas o Grado 2	Limitación de la actividad	Pueden requerir la sustitución del medicamento involucrado por otro de la misma clase de ARV, pero con diferente perfil de toxicidad. Puede necesitarse alguna asistencia; no se requiere o se requiere mínima intervención de terapia médica.
Toxicidades graves o Grado 3	Marcada limitación de la actividad	Pueden requerir la sustitución del medicamento involucrado por otro de la misma clase de ARV, pero con diferente perfil de toxicidad. Generalmente se requiere alguna asistencia, e intervención de terapia médica, posible hospitalización.
Toxicidad grave que amenaza la vida o Grado 4	Limitación extrema de la actividad.	Requiere discontinuar todos los medicamentos ARV hasta que el paciente se estabilice y la toxicidad se solucione. Se requiere significativa asistencia, y significativa intervención de terapia médica, hospitalización o atención en centros para enfermos terminales.

Los ITRNN tienen una vida media más prolongada que los ITRN, lo que motiva la preocupación de que la interrupción de todos los medicamentos en forma simultánea pueda resultar en una exposición del virus al ITRNN en forma individual y al desarrollo de resistencia este grupo.

Los efectos adversos pueden afectar la adherencia a la terapia independientemente de su gravedad. Por ello es recomendable adoptar un enfoque proactivo en el manejo de la toxicidad.

6.9. Alteraciones metabólicas frecuentes en toxicidad a ARV

Las principales alteraciones metabólicas relacionadas con la terapia ARV son la acidosis láctica, dislipidemia, cambios morfológicos (acumulación de grasas y lipoatrofia), alteraciones del metabolismo de la glucosa y la reducción de la densidad mineral ósea. El conjunto de estas anomalías metabólicas, junto con la redistribución de las grasas (lipoatrofia periférica y acumulación central de grasas) ha sido denominado como síndrome de lipodistrofia por VIH. Los efectos adversos metabólicos de los TARV potentes constituyen una importante preocupación, ya que pueden estigmatizar al paciente y porque la hiperlipidemia y la resistencia a la insulina pueden incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo, por este motivo se ha retirado de nuestro país el medicamento Estavudina (d4t) conocido por su alto nivel de toxicidad.

6.10. Cambio de fármacos ARV por toxicidad

Como principio general para sustituir un fármaco en forma individual por toxicidad se debería utilizar otro ARV de la misma clase que no tenga los mismos efectos secundarios (por ejemplo, reemplazar el AZT por TDF en casos de anemia, o EFV por NVP en los casos de toxicidad SNC). En vista del reducido número de opciones de ARV disponibles, las sustituciones de medicamentos deben limitarse a las situaciones en las que la toxicidad es moderada o grave (grado 3) o cuando implican un riesgo de vida (grado 4). El cuadro 18 presenta las opciones para sustituir un fármaco ARV por toxicidad en los regímenes de primera línea.

Cuadro 18. Toxicidades de los ARV y sustituciones recomendadas

ARV	Toxicidad Comúnmente Asociada	Sustitución sugerida
TDF	Astenia, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, flatulencias. Insuficiencia renal, síndrome de Fanconi. Osteomalacia. Disminución de la densidad mineral ósea. Puede ocurrir una exacerbación aguda grave de la hepatitis en individuos coinfectados con HBV que discontinúan el TDF	<u>Si es usado en primera línea:</u> AZT o ABC <u>Si es usado en segunda línea:</u> Se debe analizar en el Comité Farmacoterapéutico Departamental.

AZT	Mielosupresión: anemia macrocítica o neutropenia. Intolerancia gastrointestinal, cefalea, insomnio, astenia. Pigmentación de piel y uñas. Acidosis láctica con esteatosis hepática.	<u>Si es usado en primera línea:</u> TDF o ABC <u>Si es usado en segunda línea</u> ABC
EFV	Reacciones de hipersensibilidad Síndrome de Steven Johnson, Erupciones cutáneas Toxicidad hepática Toxicidad grave y persistente del SNC (depresión, confusión) Hiperlipidemia Ginecomastia masculina	NVP IP/r si tiene intolerancia a ambos ITRNN Triple ITRN si no hay otra opción, pero por un tiempo no mayor a un año
NVP	Reacciones de hipersensibilidad Síndrome de Steven Johnson Erupciones cutáneas Toxicidad hepática Hiperlipidemia	EFV IP/r si tiene intolerancia a ambos ITRNN Triple ITRN si no hay otra opción pero por un tiempo no mayor a un año.
ATV/r	Hiperbilirrubinemia indirecta Ictericia Prolongación del intervalo PR Bloqueo auriculo ventricular sintomático Hiperglucemia Redistribución de la grasa corporal Posible incremento de los episodios de sangrado en individuos con hemofilia Litiasis renal	LPV/r
LPV/r	Intolerancia GI, náuseas, vómitos, diarrea Astenia Hiperlipidemia (en especial hipertrigliceridemia) Elevación de transaminasas Hiperglucemia Redistribución de la grasa corporal Posible incremento de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia Prolongación del intervalo PR de primer grado Prolongación del intervalo QT y "torsade de pointes"	ATV/r

Fuente: Adaptación del texto Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescent. World Health Organization. Revisión 2010

En los casos de erupción cutánea no grave (grado 1 ó 2) y/o hepatotoxicidad asociada a la NVP se puede utilizar EFV realizando un monitoreo cuidadoso. En el caso de situaciones clínicas más complejas o con riesgo de vida se recomienda referir al paciente a hospitales de segundo o tercer nivel. Cuando se produce una toxicidad grave o que amenaza la vida, se considera apropiado discontinuar temporalmente todo el TARV hasta que se haya resuelto la toxicidad y posteriormente iniciar un esquema modificado.

7. SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE (SIRI)

El SIRI representa un conjunto de signos y síntomas clínicos en pacientes con valores de CD4+ menores a 200 cel/mm³, debido al restablecimiento de la capacidad de generar una respuesta inflamatoria asociada a la recuperación inmune alcanzada con el TARV.

El SIRI suele manifestarse con los signos y síntomas de una infección oportunista que previamente era subclínica y no diagnosticada varias semanas después de iniciada la terapia, NO debe ser interpretado como un fracaso de la terapia. También puede confundirse con una enfermedad autoinmune como la Enfermedad de Graves (hipertiroidismo), también en el contexto de la recuperación inmune del TARV.

Típicamente, el SIRI ocurre dentro de dos a doce semanas del inicio del TARV aunque puede presentarse más tarde.

Los factores de riesgo que predicen la posibilidad de SIRI incluyen:

- El inicio de TARV cerca del momento del diagnóstico de la infección oportunista.
- El inicio de TARV con un recuento de CD4+ menor de 50 cél/mm³.
- Una disminución rápida en los niveles de ARN del VIH-1 (disminución rápida de CV) en respuesta a la TARV.
- CD4+ incrementado.

Los eventos que con más frecuencia presentan SIRI son las infecciones por micobacterias (tuberculosis o infección por complejo de micobacterium avium) y criptococosis, de los cuales la OMS reporta aproximadamente el 60% de todos los casos de SIRI en los países en desarrollo. También es necesario considerar estos eventos a causa de infecciones por los virus Herpes como el Citomegalovirus.

El SIRI puede ser leve y autolimitarse sin tratamiento o puede ser grave y amenazar la vida, como en el caso de pacientes con meningitis criptocócica o tuberculosis. El desarrollo de una Infección Oportunista (IO) nueva o recurrente poco después de iniciarse la TARV no indica fracaso de la terapia ni es indicación de la necesidad de suspender o cambiar de terapia.

Si es posible, la terapia debe ser continuada y se debe tratar la infección oportunista o la condición inflamatoria asociada. Si esto no es posible, se puede interrumpir el TARV temporalmente, tratar la IO o la condición inflamatoria y reiniciar el mismo esquema TARV.

El manejo del SIRI incluye el tratamiento de la infección oportunista a fin de disminuir la estimulación antigénica, la continuación del TARV y el uso de antiinflamatorios.

Se sugiere administrar prednisolona (o prednisona) en dosis de 0,5 mg/kg/día durante cinco a diez días en los casos moderados o graves de SIRI.

8. FRACASO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL Y CAMBIO DE ESQUEMA.

La decisión del momento de cambiar el TARV de primera línea a uno de segunda línea es crítica. Considerando que la PVVS tenga una adherencia adecuada, el momento de realizar el cambio está dictado por el fracaso de la terapia, y éste puede medirse de tres formas:

- **Virológicamente**, mediante la medición de la CV del VIH (niveles plasmáticos de ARN de VIH elevados). Este indicador es mucho más sensible que el CD4+ para determinar el éxito o fracaso de la terapia y tiene un Valor Predictivo Positivo mucho más elevado.
- **Inmunológicamente**, observando la tendencia a disminuir de los recuentos de CD4+ a lo largo del tiempo, en dos controles regulares sucesivos (una disminución del 50% de los CD4+ del último control se considera con alta probabilidad de fracaso terapéutico y debe ser correlacionada con la carga viral y la clínica). La muestra para recuento de CD4+ no debería ser tomada durante una infección aguda, ya que puede dar un valor alterado, no confiable.

Este parámetro puede verse influenciado por factores ajenos a la terapia antirretroviral como ser: estado nutricional del paciente, hábitos alimentarios, de vida, y estados de ánimo.

- **Clínicamente**, mediante la detección de la progresión de la enfermedad y la determinación de los estadios de la OMS.

En nuestro medio no hay una disponibilidad amplia de regímenes de segunda línea e incluso cuando estos esquemas están disponibles, reportes de la OMS muestran que los esquemas de primera línea han sido altamente efectivos con pocos fracasos (clínicos) en un seguimiento de hasta tres años.

El valor del control inmunológico para definir el fracaso del TARV depende en gran medida de la disponibilidad de un recuento de CD4+ basal antes de iniciar la terapia con adherencia verificada y de mediciones subsiguientes. Un recuento aislado de CD4+ en un paciente en TARV resulta difícil de interpretar cuando se toman decisiones sobre el éxito o el fracaso de la terapia.

La CV está disponible para su uso en forma racional por razones de costo efectividad. El cambio del TARV debido a la detección de virus detectable en plasma a cualquier nivel (como se recomienda en los países industrializados en los que se pueden utilizar múltiples regímenes individualizados) constituye una definición extremadamente amplia del fracaso. Reportes de la OMS muestran que el umbral apropiado está por encima de 1.000 copias/ml. Sin embargo una sola carga viral no determina el fracaso, sino que es la sucesión de cargas con tendencia a elevación.

Los controles de CV deben realizarse con una periodicidad de 6 meses de manera regular (o de ser necesario, bajo criterio clínico se puede realizar en menor tiempo). Y cada 4 meses en pacientes que no estén en terapia ARV

Es preciso evitar el **cambio prematuro a un régimen de segunda línea**. En todos los casos se debe evaluar con consejería sobre la adherencia terapéutica y realizar una valoración clínica, como elementos importantes para la toma de decisiones.

Cuadro 19. Definiciones clínica, inmunológica y virológica del fracaso de la terapia para pacientes en un régimen ARV de primera línea

Fracaso	Definición	Comentarios
Fracaso virológico	Carga viral plasmática confirmada >1.000 copias/ml.	Ciertas infecciones virales (por ej. resfríos) pueden incrementar la carga viral, pero la misma no sobrepasa las 1.000 copias/ml
Fracaso Inmunológico ^b	Caída del recuento de CD4+ al valor basal (o inferior), o Caída del 50% del valor pico con la terapia, o Nivel de CD4+ persistentemente por debajo de las 100 cél/mm ³ , ^c	Sin una infección concomitante que cause una caída transitoria del recuento de células CD4+.
Fracaso Clínico	Estadio clínico 4 de la OMS nuevo o recurrente ^a	Esta condición debe ser diferenciada del SRI. Ciertas condiciones pertenecientes al Estadio Clínico 3 de la OMS podrían indicar fracaso de la terapia (por ej. TB pulmonar, infecciones bacterianas graves).

^a Después de al menos 6 meses de terapia.

^b Una determinación de CD4+ puede tener una variabilidad importante. Confirmar la determinación con 4 semanas de diferencia.

^c Después de 12 meses de terapia

8.1. Fracaso virológico

Para los propósitos de estas recomendaciones, el fracaso virológico se define como un nivel de ARN plasmático de VIH-1 superior a 1.000 copias/ml (en una persona que haya llegado a niveles de CV indetectable) que ha estado en un régimen durante más de seis meses y cuya adherencia al medicamento se ha determinado como aceptable.

Cuando una PVVS con CV detectable incrementa los niveles de la misma, se recomienda realizar una nueva evaluación en el lapso mínimo de tres meses, descartando otros factores (adherencia, provisión de medicamentos u otros cambios de actitudes).

El éxito virológico se define como un nivel de ARN plasmático de VIH-1 por debajo del límite de detección según el tipo de tecnología que se utiliza (en nuestro medio se utiliza PRC en tiempo real por lo cual el valor es de 40 copias/ml después de seis meses de terapia). Los valores de CV indetectables autorizan no cambiar el TARV, independientemente del recuento de CD4+ o del estadio clínico.

8.2. Fracaso inmunológico

El recuento de células CD4+ es el principal indicador de complicaciones relacionadas con el VIH, incluso después de iniciar el TARV. El valor basal o previo al inicio de la terapia es informativo: un incremento lento en los CD4+ se relaciona con una recuperación más lenta. Como regla general, una nueva y progresiva inmunodeficiencia demostrada por recuentos decrecientes de células CD4+ en evaluaciones consecutivas requiere el cambio del TARV. Idealmente, cualquier medición que indique la necesidad de considerar el cambio de terapia deberá confirmarse antes de implementar el cambio con un nuevo recuento de células CD4+ espaciados en tiempo de 4 semanas.

Los pacientes que comienzan con recuentos bajos de CD4+ pueden mostrar una recuperación más lenta, pero niveles persistentes inferiores a 100 cél/mm³ después de al menos 12 meses de terapia representa un significativo riesgo de progresión de la enfermedad de VIH. Debe advertirse que las infecciones intercurrentes pueden traducirse en disminuciones transitorias del recuento de CD4+ y que con un monitoreo poco frecuente, cada doce meses, se puede perder el pico máximo del recuento de CD4+. Como principio general, antes de cambiar el TARV es preciso manejar las infecciones intercurrentes, dar un tiempo para lograr la recuperación, y determinar el recuento de CD4+ antes del cambio.

Las definiciones razonables de fracaso inmunológico son:

- Una disminución progresiva de los valores del CD4+.
- Retorno, o un recuento inferior, al recuento basal anterior a la terapia, determinado después de seis meses de TARV.
- Disminución del 50% del valor máximo alcanzado durante la terapia (si se dispone de ese valor).

8.3. Fracaso clínico

En base a criterios clínicos, antes de concluir que un régimen ARV está fracasando a la terapia de primera línea, debe esperarse un periodo de por lo menos seis meses, se debe evaluar y optimizar la adherencia, tratar y resolver las infecciones oportunistas intercurrentes y excluir el SRI que suelen ocurrir en los primeros tres meses de terapia.

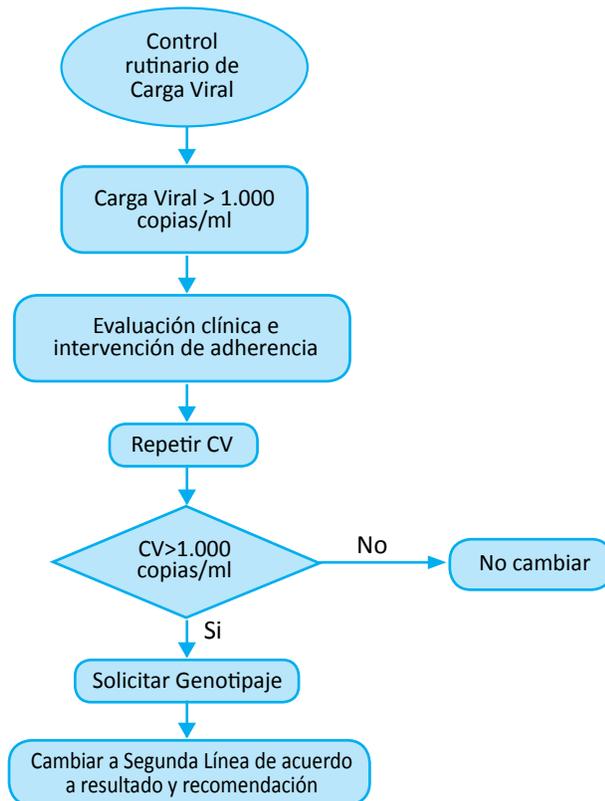
El desarrollo de una condición de estadio 3 ó 4 de la OMS, nueva o recurrente después de 6 meses de TARV se considera una evidencia funcional de progresión de la enfermedad del VIH.

Se asume que con la restauración inmune por el TARV y la posterior inmunodeficiencia progresiva cuando ocurre el fracaso del régimen ARV, los eventos clínicos que señalan el fracaso inmune serán los mismos que los que indican inmunodeficiencia avanzada y grave en los pacientes sin TARV.

La tuberculosis puede presentarse en cualquier nivel de CD4+ y no necesariamente indica fracaso del TARV. Debe utilizarse la respuesta a la terapia de TB para evaluar la necesidad de cambiar el TARV.

El estadio clínico, el recuento de CD4+ y el nivel de CV se pueden utilizar de manera integrada para determinar si la enfermedad de VIH está progresando durante la terapia y se debe cambiar a una terapia de segunda línea.

Figura 7. Algoritmo para fracaso virológico y cambio de TARV según objetivo de Carga Viral



8.4 Terapia antirretroviral de segunda línea

El nuevo régimen de segunda línea debe comprender medicamentos que retengan la actividad contra el virus del paciente debe incluir un idealmente tres medicamentos nuevos, mínimamente 2, por lo menos uno de ellos de una nueva clase con el fin de incrementar la posibilidad de éxito de la terapia y minimizar el riesgo de resistencia cruzada.

El objetivo del TAR es suprimir la replicación viral de modo rápido y duradero. Se deben tomar en cuenta las siguientes características de la carga viral con relación al TAR:

- La CV desciende rápidamente al inicio del TAR y el nadir (se denomina nadir al nivel más bajo alcanzado), se correlaciona con la duración de la respuesta.

Los pacientes con CV muy elevadas pueden tardar hasta 24 semanas en conseguir niveles inferiores a 40 copias/mL.

42 El objetivo de supresión de la CV es conseguir una cifra inferior a 40 copias/mL, cifra con la que se ha comprobado que no se seleccionan mutaciones.

Es conveniente medir la CV a las 4 semanas de inicio del TARV para comprobar la respuesta virológica y como medida indirecta de adherencia. Posteriormente la determinación se hará cada 6 meses.

Antes de realizar cambios al esquema ARV se deberá considerar los siguientes aspectos:

- Facilitar la adherencia al TARV. La mala adherencia es la causa de la mayoría de los fracasos virológicos.
- Revisar el historial de terapia del paciente. Identificar medicamentos que no fueron tolerados en el pasado, así como identificar fracasos virológicos previos durante la terapia con pautas de baja barrera genética.

El cuadro 20 indica las estrategias de segunda línea que pueden considerarse para adolescentes y adultos que experimentan fracaso de los regímenes de primera línea.

El cambio a esquema de Segunda Línea debería ser determinado mediante la realización de un estudio de Genotipaje, sin embargo, líneas más abajo las opciones recomendadas para usuarios que no realizan este estudio.

Cuadro 20. Estrategias de Segunda línea para PVVs que experimentan fracaso a los regímenes de primera línea señalados anteriormente

Población		Opciones de elección	Comentarios
Adultos y adolescentes VIH+	Si se usó TDF en primera línea	AZT+3TCa+ATV/r Alternativa AZT+3TCa+DTG	La secuencia de administración de los ITRN se basará en la disponibilidad de ARV con Dosis Fija combinada y el potencial de conservar actividad antiviral, considerando escenarios de cambio temprano y tardío. ATV/r y LPV/r son comparables. Alternativamente se puede utilizar DTG
	Si se usó AZT en primera línea	TDF+3TCa+ATV/r Alternativa AZT+3TCa+DTG	
Pacientes coinfectados con TB.		Usar la misma base de ITRN recomendados para adultos pero ajustar las dosis de LPV/r ^b - LPV/r 400mg/400mg b.d. - LPV/r 800mg/200mg b.d.	La Rifampicina disminuye significativamente los niveles de los IP, limitando las opciones. Incrementar la dosis de RTV con el IP seleccionados (como LPV) puede superar este efecto pero puede aumentar la toxicidad.
Pacientes coinfectados con VHB	Si se usó AZT en primera línea.	TDF+3TC ^a +ATV/r	Se pueden modificar los otros dos componente pero no es recomendable retirar el TDF pues es el tratamiento de elección para VHB
	Si se usó TDF en primera línea.	Se debe mantener TDF por su actividad contra VHB	

^aABC podría considerarse como reemplazo para 3TC

Los IP reforzados con Ritonavir (LPV/r, ATV/r) se consideran componentes claves de los regímenes de segunda línea y su uso debe reservarse para esta situación. El mantenimiento del 3TC puede ser considerado y se incluye de forma estratégica, ya que se predice la presencia de resistencia a este medicamento después del fracaso al régimen de primera línea. El 3TC mantiene la mutación M184V que potencialmente puede disminuir la capacidad de replicación viral e inducir cierto grado de desensibilización al AZT o al TDF.

Alternativamente se puede utilizar como régimen de Segunda Línea el Dolutegravir, en lugar del IP, esto para todos los usuarios que en su primera línea hubieran tenido EFV.

Se recomienda que no se realicen cambios a esquemas no contemplados en esta Guía, sin realizar las consultas con el Comité Fármaco Terapéutico Departamental correspondiente.

En caso de demostrarse resistencia a los inhibidores de la proteasa, se considerará el uso del Darunavir/Ritonavir, o Raltegravir, como terapia de rescate, previa evaluación

del comité Farmacoterapéutico Correspondiente, y cuando los resultados de la prueba de genotipificación, así lo avalen.

Aunque se considere que el paciente tiene un fracaso terapéutico NO se debe discontinuar la terapia antirretroviral hasta que se tenga listo el esquema para el cambio.

9. PROFILAXIS POST EXPOSICIÓN

Se define como Profilaxis Post Exposición (PPE) a la administración de un régimen de terapia de corta duración inmediatamente después de un posible contacto con el VIH para evitar la transmisión de la infección. Esta terapia que suele consistir en una terapia triple, dura cuatro semanas. La PPE puede ser ocupacional (la que se pueda dar en actividades laborales, como por ejemplo el ejercicio de la enfermería) o no ocupacional (la que se da en el contexto de un acto sexual o del uso de drogas).

La recomendación general para los dos tipos de profilaxis (ocupacional y no ocupacional) es que la misma debe realizarse dentro de un plazo no mayor a 72 horas, pasado este tiempo la profilaxis no está indicada.

Mientras más pronto se inicie la Profilaxis Post Exposición mayores serán sus beneficios. Pasadas las 72 horas no se indica la profilaxis

44

9.1. Profilaxis Post Exposición Ocupacional

Además del esquema mencionado es importante hacer notar lo siguiente:

- El grado de exposición o riesgo depende del tipo de accidente, a mayor exposición mayor riesgo, así por ejemplo un piquete superficial con una aguja roma no acanalada no tiene casi ningún riesgo, en cambio un pinchazo profundo con una aguja acanalada conlleva un riesgo mayor, ver tabla.
- Las primeras medidas a ser tomadas son la desinfección local con abundante agua y el agente antiséptico que se tenga disponible.
- Es necesario solicitar al funcionario que sufrió el accidente una prueba de VIH para detectar anticuerpos (Elisa o Prueba Rápida) para fines legales.
- El hecho debe reportarse en el formulario de la AFP correspondiente en un lapso no mayor a 72 horas, se considera accidente laboral.

Cuadro 21. Riesgo de Transmisión por accidente laboral

Tipo de accidente	Probabilidad de transmisión%	Calificación
Percutanea	0.03%	Mediano Riesgo
Mucosa	0.003%	Bajo Riesgo
Piel Intacta	No determinada	Bajo Riesgo

RIESGO SEGÚN TIPO DE ACCIDENTE

Tipo de Lesión	Gravedad	Objeto Fluido	Riesgo
Excoriación	Superficial	Cualquiera	Muy bajo
Salpicadura	Piel intacta	Sangre / fluidos corporales	Muy bajo
	Piel no intacta Mucosas o Conjuntiva	Fluidos corporales SIN sangre	Bajo
		Fluidos corporales CON sangre	Moderado
		Sangre	Alto
Corte	SUPERFICIAL Sangrado espontáneo mínimo	Objeto sin sangre visible	Muy bajo
		Objeto con sangre visible	Bajo
	PROFUNDA Sangrado espontáneo moderado	Objeto sin sangre visible	Muy bajo
		Objeto con sangre visible	Alto
Pinchazo	SUPERFICIAL No sangrado espontáneo	Aguja (objeto) sólida, o aguja insulina, jeringa precargada	Muy bajo
	DISCRETA Poco profundo. Sangrado espontáneo escaso.	Aguja (objeto) sólida, o agujas insulina o precargada	Moderado
		Agujas punción LCR, Otras CON sangre visible	Alto
		Agujas acceso vascular directo	Alto
	PROFUNDA Sangrado espontáneo abundante	Aguja (objeto) sólida, o aguja Insulina o precargada	Moderado
		Agujas punción LCR, Otras CON sangre visible	Alto
		Agujas Acceso Vascular directo	Muy Alto

Cuadro 22. Conducta inicial ante exposición accidental a fluidos biológicos

Conducta	Metodo
Proporcionar cuidado inmediato del sitio expuesto	<ul style="list-style-type: none"> • Limpieza de las heridas con agua y jabón • Limpieza con agua abundante de las membranas mucosas • En conjuntiva, lavado abundante con suero fisiológico
Determinar el riesgo asociado con la exposición	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de contacto • Tipo de fluido
Evaluación de la fuente de exposición	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración del riesgo de infección usando la información disponible • Realización de test en las fuentes conocidas, para HBsAg, anti-VHC, y anticuerpos de VIH (considerar el uso de test rápidos) • Para las fuentes desconocidas, evalúe el riesgo de exposición a VHB, VHC, o infección de VIH. • No test para contaminación de virus en agujas o jeringas desechadas
Evaluación de la persona expuesta	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración del estado inmune para la infección de VHB (vacunación y respuesta para la hepatitis B) • Valoración estado vacuna antitetánica
Valorar Inicio de Profilaxis con ARV	Valorar tipo de exposición y condicionantes.

46

9.2. Profilaxis de Hepatitis B:

Sera indicada en victimas que desconocen su historia de vacunas recibidas.

Primera dosis: inmediatamente.

Segunda dosis: al mes.

Tercera dosis: a los 6 meses.

No es necesario refuerzo o uso de inmunoglobulina humana anti hepatitis B ante esquema vacunal completo.

9.3. Profilaxis Post Exposición en Casos de Violencia Sexual

Además del esquema que se indica más adelante es importante hacer notar lo siguiente:

- La Profilaxis está reservada a violencia sexual en la que haya posibilidad de transmisión (intercambio de fluidos vaginales o seminales) esto debe ser determinado por el criterio del médico que atiende el caso.

- Para fines legales se debe solicitar la prueba de anticuerpos contra el VIH (Prueba Rápida o Elisa) a la víctima, y cuando fuere posible al agresor.

- En caso de tratarse de violencia sexual femenina, y de encontrarse líquido seminal en fondo de saco vaginal, se puede realizar la prueba para VIH al mencionado líquido para determinarse el estado serológico del agresor.

- Es importante ofertar Levonorgestrel (no provisto por el Programa de ITS/VIH/ SIDA y HV) a la víctima en caso de ser de sexo femenino y tener riesgo de embarazo no deseado, al igual que la profilaxis con antirretrovirales el Levonorgestrel debe ser administrado antes de las 72 horas, de lo contrario no tiene utilidad.

- Las unidades de atención de víctimas de violencia sexual (Policia, SLIMs, y otros) deben referir a las víctimas a la brevedad posible para el inicio de la Profilaxis. Los centros de atención como Hospitales de 3° y 2° nivel deben contar con un Kit de profilaxis compuesto por TEL, el médico que realiza la atención debe dar terapia inicial a la víctima y referirla al CDVIR o CRVIR de su localidad para que continúe con la profilaxis durante 28 días.

Cuadro 23. Riesgo de Transmisión Vía Sexual

RELACION SEXUAL	PROBABILIDAD DE TRANSMISION	PORCENTAJE %	CALIFICACION
Anal receptiva	0.008 - 0.032	0.1-3	Alto Riesgo
Vaginal receptiva	0.0005 - 0.0015	0.1-0.2	Alto Riesgo
Anal incertiva	0,0006	0,06	Mediano Riesgo
Vaginal incertiva	0.0003 - 0.0009	0.03-0.095	Mediano Riesgo
Oral receptiva con eyaculación	0,0004	0,04	Bajo Riesgo

47

9.4. Esquema para Profilaxis Post Exposición

A nivel nacional se ha aprobado el siguiente esquema como profilaxis post exposición, en base a terapia con ARV triasociado, dentro las primeras 72 hrs de ocurrido el accidente.

Cuadro 24. Esquema para Profilaxis Post Exposición

Esquema	Dosis	Presentación	Duración
Tenofovir+ Lamivudina + Efavirenz	300/300/600mg una vez al día	Frasco x 30 tab	28 dias.
Tenofovir + Lamivudina + Dolutegravir	300/300/50mg Una vez al día	Frasco x 30 tab	28 dias.

Figura 8. Algoritmo profilaxis post exposición VIH

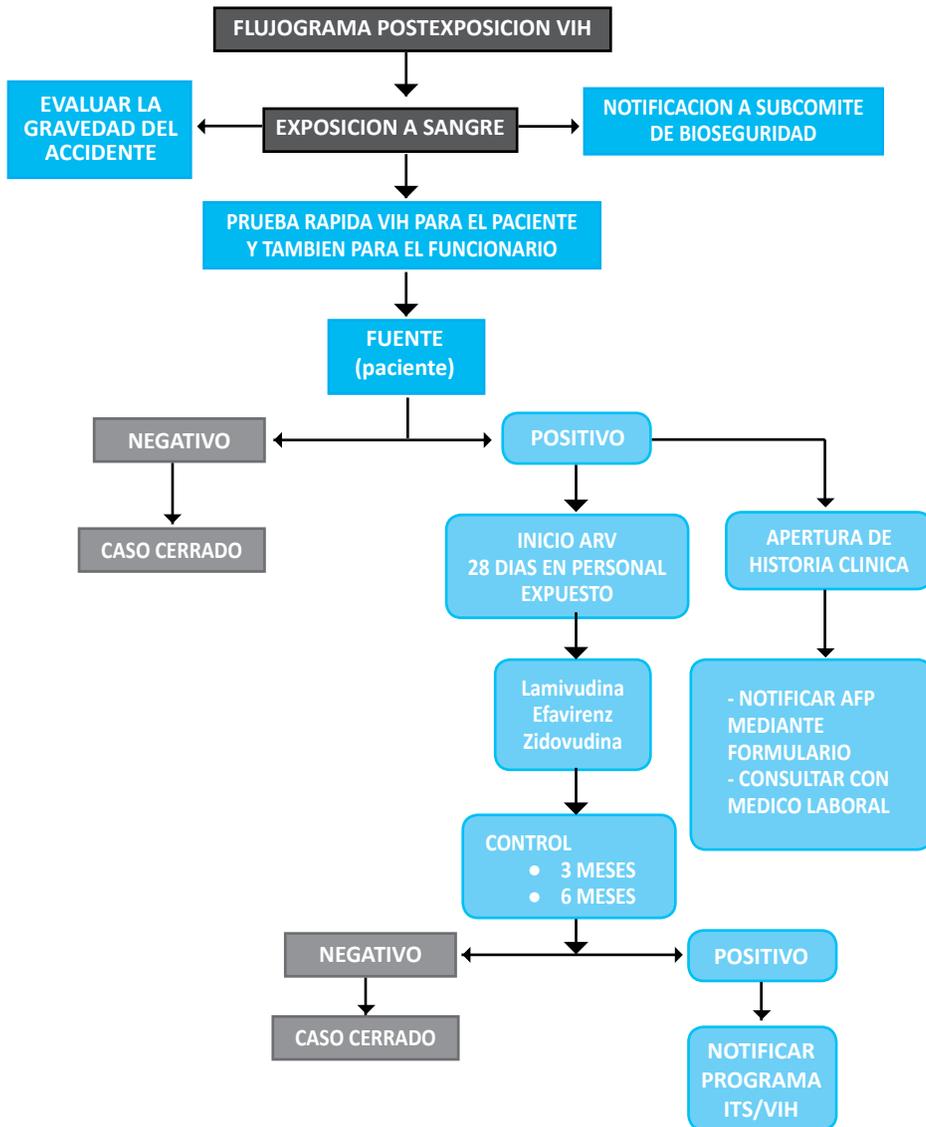
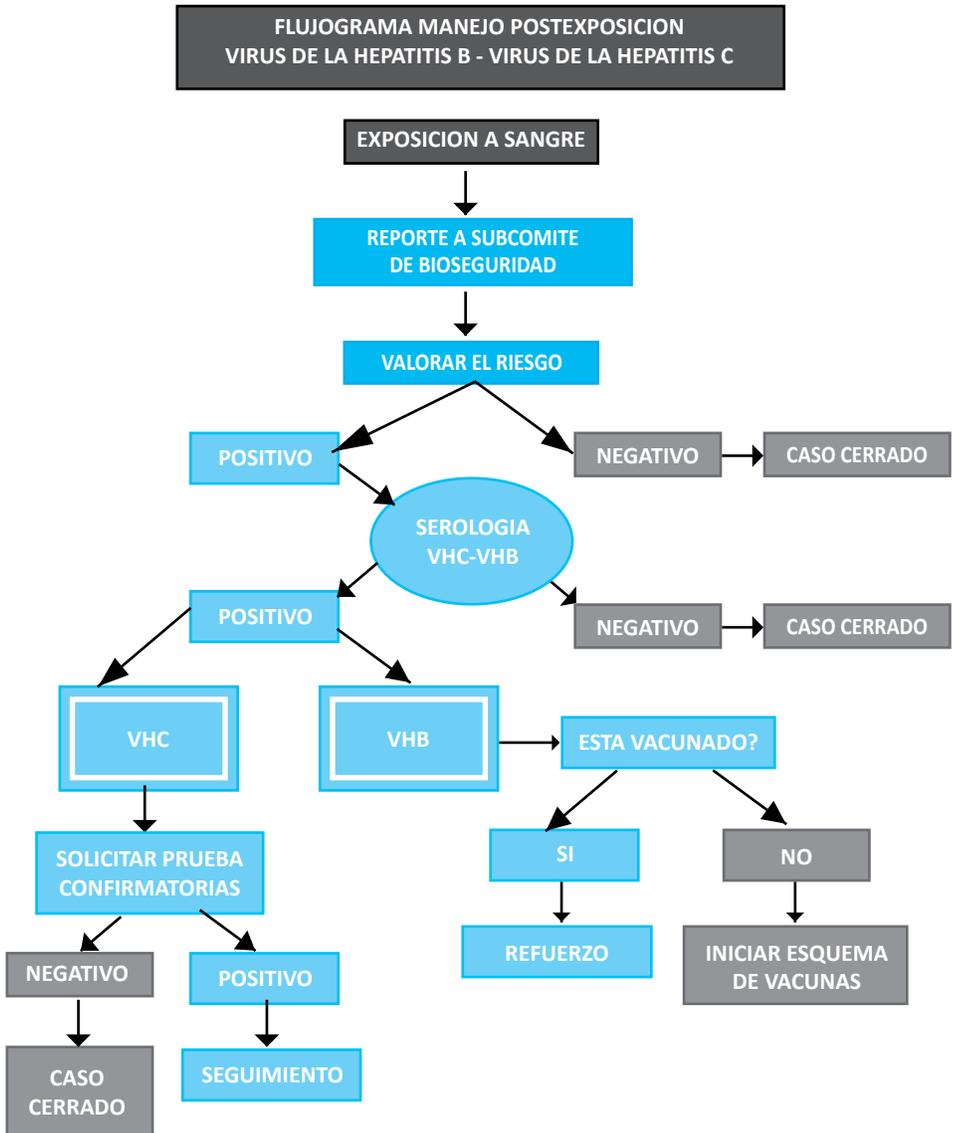


Figura 9. Flujograma Post Exposición Hepatitis B, Hepatitis C



Fuente: Gentileza Dra. Rosario Castro

10. GENOTIPAJE

10.1. Introducción

La replicación del VIH es un proceso altamente dinámico en el cual grandes cantidades de viriones son creados y destruidos por el sistema inmunológico cada día. Estudios recientes han calculado que la vida media de un virión del VIH es de aproximadamente 30 minutos, y la producción del virus puede acumular $10^9 - 10^{10}$ viriones por día. La carga viral por lo tanto refleja el balance entre la producción y eliminación de partículas virales.

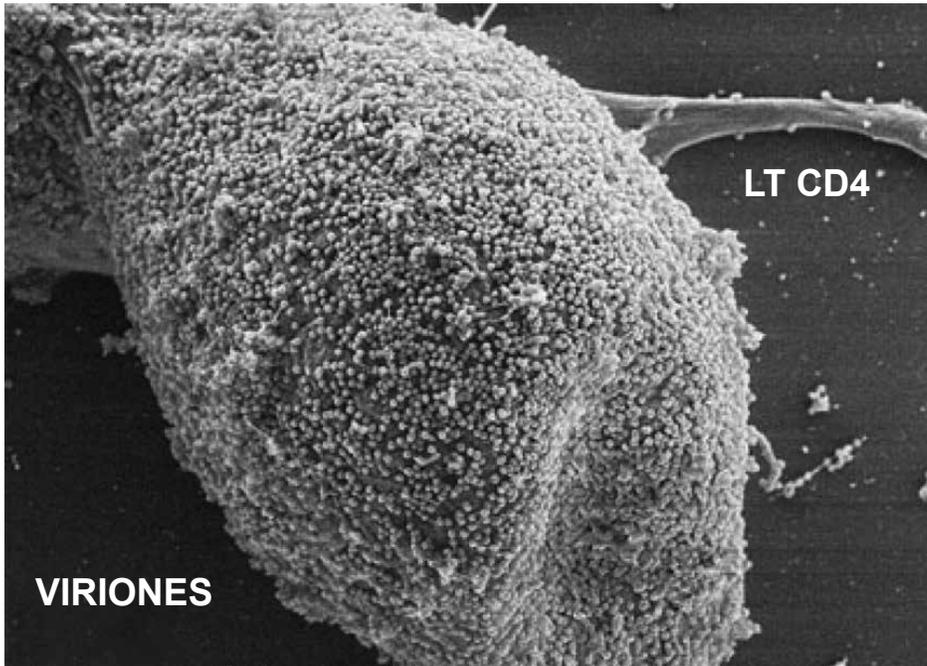


Foto por microscopía electrónica de un glóbulo blanco infectado por HIV, con miles de virus emergiendo por su superficie (The New England Journal of Medicine); Flechas y Texto añadidas por el autor.

La Mayoría de las células infectadas por el VIH son linfocitos T de vida corta, que tiene una vida media de aproximadamente 2 días. Por lo tanto el pool de las células productoras de virus se mantiene mediante la infección constante de nuevas células.

10.2. Causas del Fracaso Viroológico:

10.2.1. Adherencia

La primera causa para el fracaso virológico a nivel mundial es la mala adherencia, la mala adherencia es la razón que con mayor frecuencia produce una respuesta ineficaz del tratamiento antirretroviral.

10.2.2. Factores Farmacocinéticos

Donde se debe considerar el tema de los factores de vida media y biodisponibilidad de los diferentes medicamentos (esto se comprueba mediante controles de calidad) se deben considerar interacciones medicamentosas que podrían afectar a la vida media o el tiempo que el medicamento permanece circulando en sangre (Rifampicina – Lopinavir/r).

10.3. Factores Virales y del Huésped

En algunos casos el virus infectante no es el virus wild type, sino una cepa de baja infectividad, donde el paciente puede limitar el crecimiento y la multiplicación de la cepa mediante su propio sistema inmunológico (progresores lentos)

Otro motivo por el que la respuesta a los antirretrovirales puede verse afectada es por problemas farmacocinéticos específicos en cada paciente (síndrome de mala absorción) problemas propios y de metabolismo en el paciente (anomalías enzimáticas congénitas, etc).

10.4. Potencia del esquema antirretroviral

Cuando se selecciona un esquema antirretroviral con baja potencia, se produce una supresión viral incompleta, lo cual origina un mayor riesgo a la generación de resistencia a los antirretrovirales.

10.5. Conceptos Básicos

Mutación

Una mutación es la alteración de la composición genética del virus, que modifica en alguna manera la estructura del mismo. Se considera que una mutación es silenciosa cuando no los efectos que tiene no son de importancia o relevancia clínica.

Polimorfismo Viral

Son mutaciones que pueden estar presentes en el virus aún cuando no existe la exposición a ningún medicamento antirretroviral (mutaciones espontáneas).

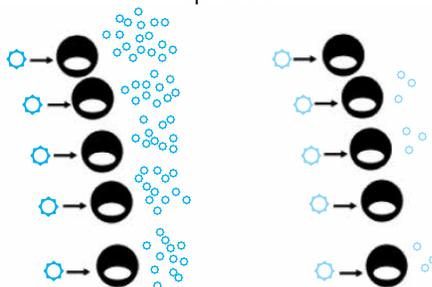
Virus de Tipo Salvaje “Wild Type”

Es la cepa viral que tiene una constitución genética que se considera “normal”, siendo susceptible a todos los antirretrovirales.

Capacidad de Replicación

Se refiere a la de un aislado viral de replicarse in vitro, en circunstancias ideales, incluyendo abundancia de células diana y ausencia de inhibidores (inmunológicos o farmacológicos)

Figura Esquemática de la Capacidad de Replicación



Alta Capacidad de Replicación Baja Capacidad de Replicación
Varias Mutaciones Disminuyen la capacidad de replicación del virus

Fitness Viral

Se refiere a la capacidad del virus de replicarse in vivo y de expandirse hacia un ecosistema específico (como el ser humano), en el que las células objetivo pueden ser escasas, y típicamente están presentes la respuesta inmune, virus competidores, y agentes farmacológicos.

52

Resistencia

Capacidad del virus de replicarse en la presencia de drogas antirretrovirales.

Virulencia

Capacidad del virus de producir efectos nocivos, como ser: agotamiento de las células CD4, y/o daño del sistema nervioso central.

Mutación Principal o Primaria

Se denomina mutación Principal a la mutación que le confiere al virus la pérdida de la susceptibilidad al antirretroviral que seleccionó la mutación.

Mutación Accesoria o Secundaria

Es una mutación que surge generalmente en el virus para poder recuperar su potencial de replicación (fitness) perdido durante la aparición de la mutación principal.

Resistencia Primaria o Resistencia Transmitida

Se entiende por resistencia primaria o transmitida cuando un paciente virgen al tratamiento antirretroviral tiene un virus con algún grado de resistencia a los ARVs.

Resistencia Secundaria

Es aquella que se origina en un paciente virgen al tratamiento antirretroviral que tuvo una respuesta positiva al tratamiento, pero que posteriormente presentó fracaso virológico, habiéndose considerado una buena adherencia al tratamiento.

Es la resistencia originada por la presión selectiva ejercida por los medicamentos antirretrovirales.

Resistencia a Drogas Múltiples

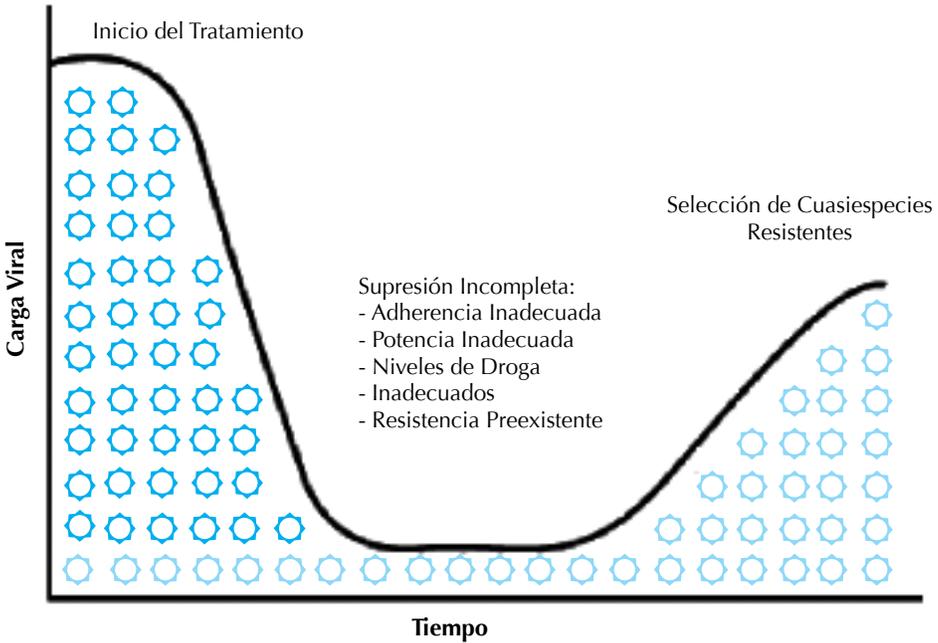
Son mutaciones que normalmente confieren resistencia a todas las drogas de una misma clase.

Dominancia y Cuasi especies



El virus dominante es aquel que prevalece sobre las otras cuasiespecies de virus, ya sea por su virulencia o su fitness o por otros factores desconocidos, una vez que se introduce el tratamiento antirretroviral existe una selección, por la presión ejercida, con el tratamiento antirretroviral.

-  Cuasiespecies Susceptibles a la Droga
-  Cuasiespecies Resistentes a la Droga

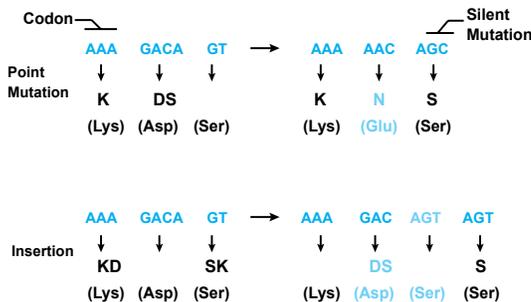


10.6. Pruebas de Resistencia Viral

10.6.1. Genotipaje

El genotipaje es una prueba de amplificación y secuenciación para ver mutaciones en los genes que codifican la Transcriptasa Reversa, Proteasa, Integrasa y el envoltorio, que se sabe que están correlacionados con la resistencia clínica a los Antirretrovirales.

El Genotipaje Determina los Cambios o Mutaciones en la Secuencia Genética



10.7. Fenotipaje

Es un estudio en el que se cultiva al virus en presencia de diferentes antirretrovirales, altamente costoso y de muy difícil acceso, no disponible en nuestro medio.

Ventajas y Desventajas de los Estudios Genotípicos y Fenotípicos⁴

Tipo de Estudio	Ventajas	Desventajas
Genotipaje	<ul style="list-style-type: none"> - Requiere Poco Tiempo (para su procesamiento en Laboratorio) - Mucho más económico que Fenotipaje - Uso comprobado para predecir el resultado virológico a corto plazo - Habilidad de detectar la mutación emergente antes del inicio de la resistencia fenotípica 	<ul style="list-style-type: none"> - Medida indirecta de la resistencia a las drogas: Los resultados de las mutaciones deben traducirse a conclusiones sobre la resistencia, las interpretaciones pueden variar - Identifica la mutación solamente en la cuasiespecie dominante no en la minoría (<25% de la población viral) - La relevancia clínica de muchas mutaciones todavía no es clara - No llega a los reservorios - Puede ser difícil de interpretar cuando existen numerosas mutaciones
Fenotipaje	<ul style="list-style-type: none"> - Determina directamente la susceptibilidad a las drogas antirretrovirales: mide la concentración de la droga necesaria para inhibir la replicación viral en un 50% o 90% - Útil para probar la susceptibilidad viral a cualquier droga - Provee información directa en resistencia cruzada y multidroga - Prueba el efecto “neto” de todas las mutaciones 	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de estandarización de valores de cut off para resistencia a las drogas. - Identifica el fenotipo solamente en la cuasiespecie dominante no en la minoría (<25% de la población viral) - No se puede determinar la respuesta a largo plazo a las drogas activas. - No toma en cuenta la actividad de las drogas utilizadas en combinación - Plataforma de prueba mucho más compleja requiere un tiempo mucho más largo para completar en la mayoría de los centros. - Mucho más costoso que la prueba de genotipaje

10.8. Cuando Realizar la Prueba de Genotipaje

En la tabla a Continuación se presentan las recomendaciones de varios países para el uso de la prueba de genotipaje.

Situación/País	Renageno – Brasil	IAS-USA	DHHS	Europa	Bolivia
Infección Aguda	No Indicada	Indicada	Indicada	Indicada	No indicada
Profilaxis Post Exposición	No Indicada	---	---	Indicada	No indicada
Infección Crónica	No Indicada	Considerar	Indicada	Considerar	No indicada
Falla Terapéutica	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada
Pediatría	Indicada	---	---	Indicada	Considerar

*Cuando hay Falla Terapéutica de 1ª Línea o de 2ª Línea

10.9. Barrera Genética

56 Se entiende por Barrera Genética al número de mutaciones que requiere el virus para producir una disminución significativa en su sensibilidad a un antirretroviral.

Medicamentos Antirretrovirales de acuerdo a su Barrera genética		
Alta	Intermedia	Baja
Tenofovir	Zidovudina	Lamivudina
Inhibidores de la Proteasa	Abacavir	Nevirapina
IP más Ritonavir	Raltegravir	
Dolutegravir		

De acuerdo a las familias de medicamentos se sabe lo siguiente:

Familia	Número de Mutaciones Requeridas
Inhibidores Análogos de Nucleósidos (AZT, 3TC, TDF, etc)	1-2 mutaciones
Inhibidores No Análogos de Nucleósidos (EFV, NVP)	1 mutación
Inhibidores de la Proteasa	3 a 4 mutaciones
Inhibidores de la Proteasa + Ritonavir	8 a 10 mutaciones (no presenta resistencia en pacientes vírgenes al IP)
Inhibidores de la Integrasa	6 a 7 mutaciones

10.10. Nomenclatura de las Mutaciones

Las mutaciones se clasifican internacionalmente de la siguiente manera:



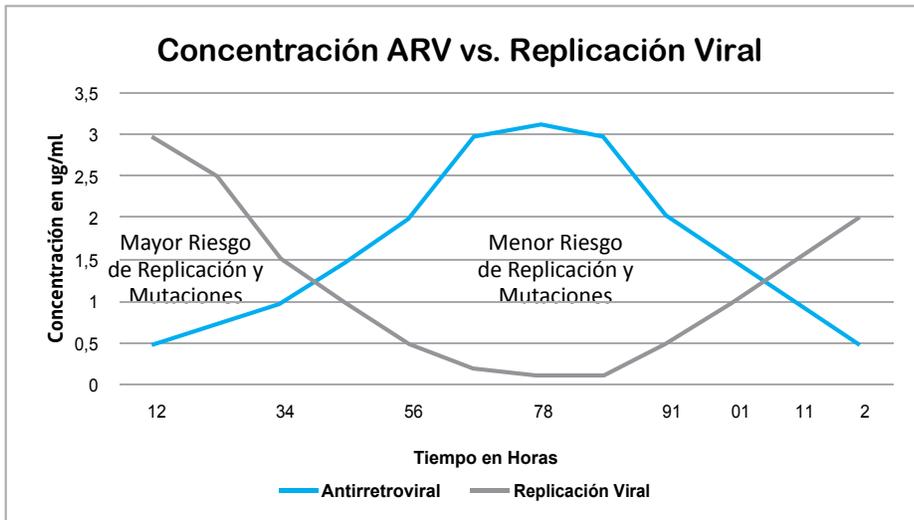
En el caso de este ejemplo la mutación es Metionina cambiada por Valina en la posición 184

10.11. Mecanismos de Resistencia

La resistencia es causada por la mutación viral, dentro de los factores que favorecen la mutación viral se encuentran los siguientes:

- Presión Selectiva de los Antirretrovirales
- Alta capacidad replicativa del virus (Fitness Viral)
- Carga Viral Basal elevada
- Presencia de gran cantidad de células blanco para la infección
- Baja fidelidad en la síntesis del DNA viral

Cuando la concentración de los antirretrovirales en la sangre disminuye se produce una mayor replicación viral, lo que facilita la aparición de mutaciones resistentes al medicamento que no se encuentra en una concentración suficiente.



Fuente: Elaboración propia con fines explicativos

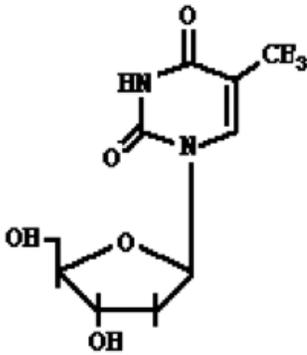
10.12. Mecanismos de Resistencia

10.12.1. Resistencia a los ITRN (Análogos de Nucleósidos)

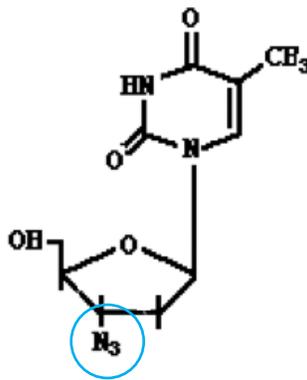
Los análogos de Nucleósidos y nucleótidos (TDF) detienen la síntesis del DNA viral por la transcriptasa reversa. Después de su fosforilización por las kinasas celulares, estos compuestos son incorporados por la transcriptasa reversa a la cadena nascente del DNA viral.

Debido a que estas drogas no tienen un grupo 3' hidroxilo, no se pueden añadir más nucleótidos, y la síntesis del DNA se detiene.⁵

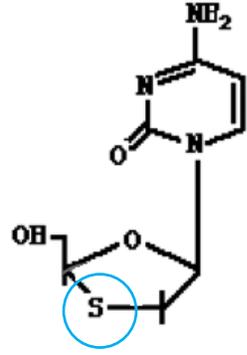
58



Thymidine



AZT

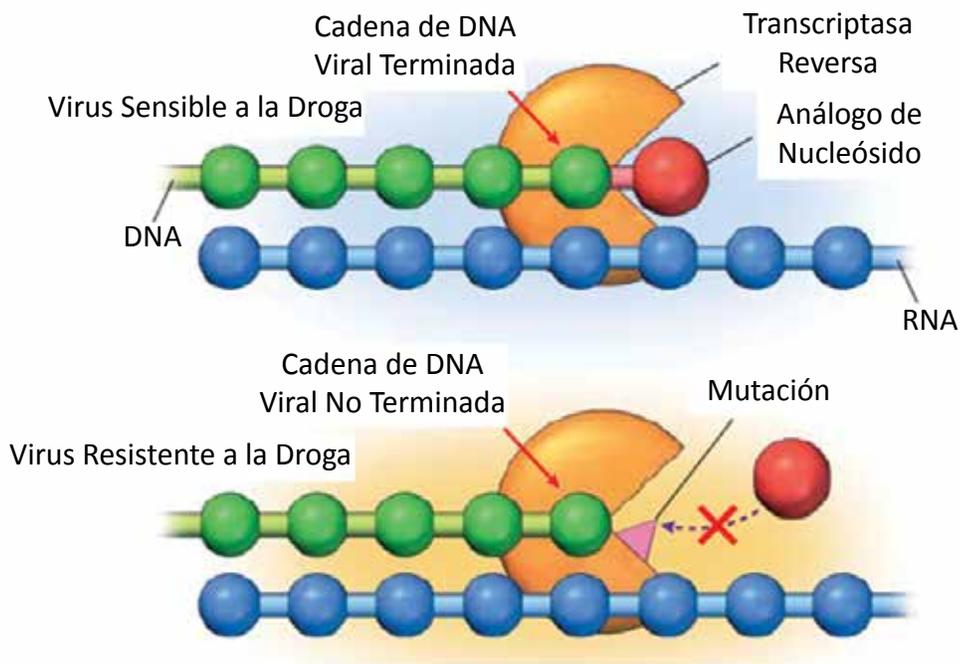


3TC

Extraído de: <http://www.biologia.edu.ar/viruslocal/images/azt3tc.gif>, remarcas por el autor.

Dos mecanismos distintos están involucrados en la resistencia a estas drogas: el impedimento de la incorporación del análogo al DNA y la remoción del análogo de la cadena de DNA terminada prematuramente (ver Figura y Tabla).

Resistencia por Impedimento en la Incorporación del Análogo de Nucleósido



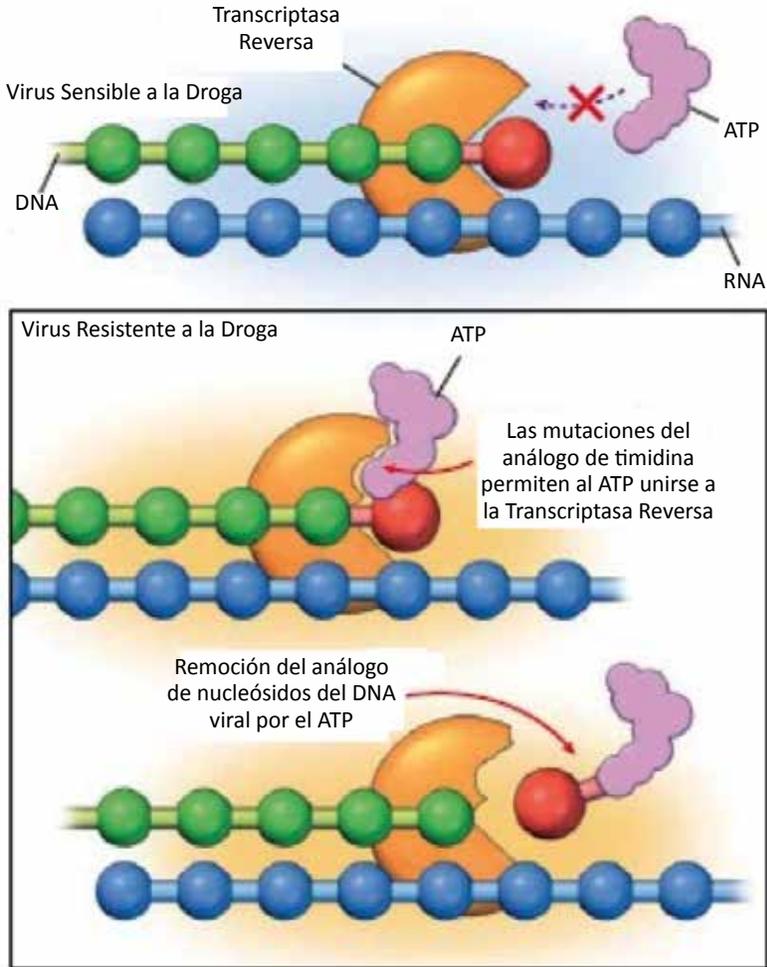
Fuente: François Clavel, M.D., and Allan J. Hance, M.D. HIV Drug Resistance, Review Article, Medical Progress, N Engl J Med 2004;350:1023-35. (Traducción del Autor)

En el **Impedimento** de la incorporación de análogos existen varias mutaciones que le confieren a la Transcriptasa Reversa la capacidad de no alojar a los análogos de Nucleósidos (Fig. 1) estas mutaciones incluyen la M184V; el complejo de mutaciones Q151M, y la mutación K65R (para más mutaciones ver Tabla)

La **M184V** es la mutación más frecuente y que suele ocurrir con mayor rapidez en los pacientes en tratamiento con antirretrovirales, cuando la lamivudina se utiliza como único agente (solamente in vitro), la cepa resistente se convierte en la dominante en pocas semanas, cuando se utiliza como parte de un régimen con falla terapéutica, generalmente la M184V es la primera mutación en emerger. Sin embargo, los virus producidos por esta mutación tienen un menor fitness (capacidad de replicación) que los virus que no la presentan, y por otro lado la aparición de esta mutación disminuye la posibilidad de la aparición de mutaciones que producen mayor complicación clínica como las TAM y las Q151M.

Las mutaciones del complejo **Q151M** se seleccionan con mayor frecuencia cuando la persona presenta falla terapéutica en un régimen que contiene estavudina o didanosina. El complejo Q151M es relativamente raro (menos del 5% de todas las cepas con resistencia a los Nucleósidos) pero pueden conferir un alto nivel de resistencia a la mayoría, pero no a todos (ej. Lamivudina – Tenofovir) los análogos.

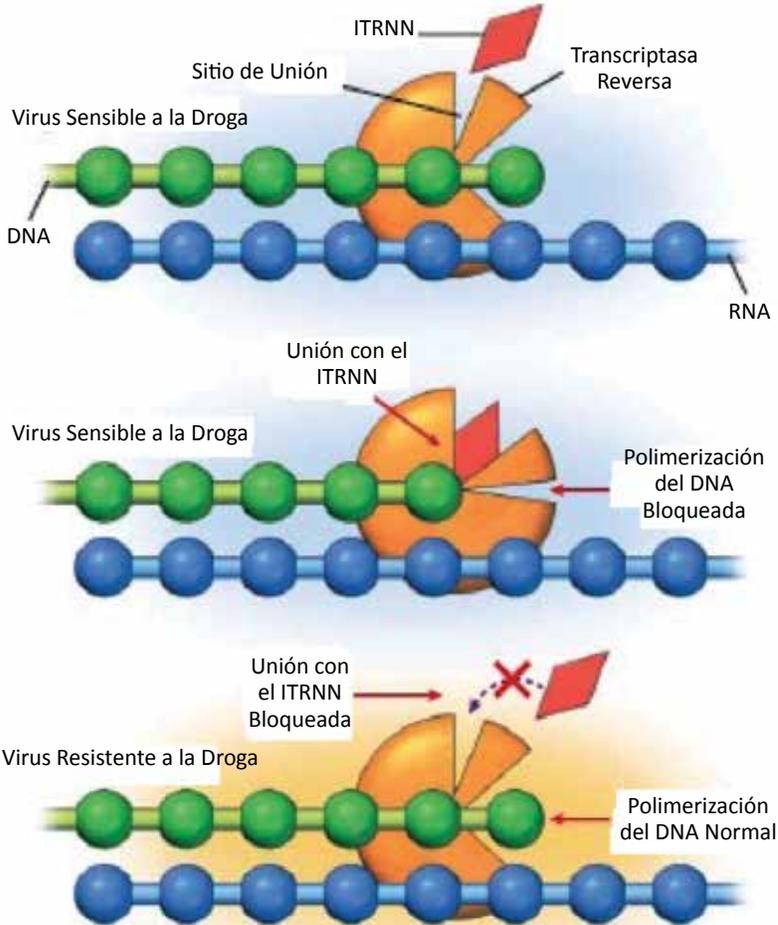
Resistencia al Análogo de Nucleósido por Remoción mediada por ATP



La mutación **K65R** se ve con una mayor frecuencia en pacientes en quienes la terapia con análogos de nucleósidos y nucleótidos fracasa, especialmente cuando el régimen incluye el Tenofovir o el Abacavir, esta mutación confiere resistencia a la mayoría de los análogos excepto la Zidovudina.

En la **Remoción** del análogo de la cadena terminada una molécula de ATP albergada por el virus produce la remoción del principio activo de la cadena terminada, y posteriormente permite la re-incorporación de las bases correctas para que continúe la transcripción. Estas mutaciones también se conocen como TAM (del Inglés: Timidin Analog Mutations o Mutaciones para Análogos de la Timidina), que confiere resistencia a los análogos de la Timidina tales como la zidovudina y estavudina, pero pueden promover la resistencia a casi todos los nucleótidos y nucleósidos incluyendo el Tenofovir.

Resistencia al No Análogo de Nucleósido



Fuente: François Clavel, M.D., and Allan J. Hance, M.D. HIV Drug Resistance, Review Article, Medical Progress, N Engl J Med 2004;350:1023-35. (Traducción del Autor)

10.13. Resistencia a los ITRNN (No Análogos de Nucleósidos)

Los No Análogos de Nucleósidos (Efavirenz, Nevirapina) son inhibidores no competitivos, que se unen a una porción de la Transcriptasa Reversa fuera del sitio de actividad. De este modo, no previenen la unión del sustrato normal a la Transcriptasa Reversa, pero previenen la actividad de la enzima por distorsión alostérica⁶.

La resistencia a los No Análogos de Nucleósidos evita la unión de los medicamentos a la Transcriptasa Reversa. Una sola mutación (K103N) en el sitio de unión del ITRNN puede conferir un alto nivel de resistencia a todos los ITRNN. (Ver Figura)

10.14. Resistencia a los IP (Inhibidores de la Proteasa)

La Proteasa del VIH es una molécula aspártica compuesta por dos subunidades idénticas conectadas por uniones no covalentes. Las sub unidades forman una hendidura de unión con el sustrato. Los IP previenen que la cadena de DNA ingrese a la proteasa y se una al sitio de segmentación, de esta manera evitando que ensamble adecuadamente el nuevo DNA y los viriones. (Ver Figura)

Las mutaciones de Resistencia a los IP evitan que el medicamento se una a la enzima mediante la alteración de su estructura de tal modo que efectivamente disminuye su capacidad de unión al IP, pero todavía permite que el sustrato natural sea procesado.⁷ Las mutaciones de resistencia primaria son las siguientes: (D30N, V32I, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, y L90M) que producen mutación en el sitio de hendidura y directamente le confieren resistencia a uno o más IPs. Las mutaciones en la región de ingreso o ventana (M46I/L, 47, F53L, y I54V/L) contribuyen a reducir la unión del inhibidor, pero solas, no proveen una resistencia significativa.

REFERENCIAS

- 1 ONUSIDA, Hoja Informativa, julio de 2017, Estadísticas Mundiales sobre el VIH. Disponible en: http://www.unaids.org/es/resources/documents/2017/UNAIDS_FactSheet
- 2 El sida en cifras 2015, disponible en http://www.unaids.org/es/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015
- 3 Ending AIDS Progress towards the 90–90–90 targets, UNAIDS 2017
- 4 Naciones Unidas: Objetivos de Desarrollo Sostenible, Objetivo 3, Meta 3.3 disponible en: <http://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/> accedido el 19/08/2017
- 5 Ley N° 3729, Ley de 8 de Agosto de 2007 “Ley Para la Prevención del VIH-SIDA, Protección de los Derechos Humanos y Asistencia Integral Multidisciplinaria para las Personas que Viven con el VIH-SIDA”
- 6 INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* Jul 20 2015. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192873>.
- 7 TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* Aug 27 2015;373(9):808-822. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193126>.
- 8 Dickinson L, Amin J, Else L, Boffito M, Egan D, Owen A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamics comparison of once-daily efavirenz (400 mg vs 600 mg) in treatment naïve HIV-infected patients: results of the ENCORE-1 study. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98:406–16.
- 9 OMS 2016: “Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed”.
- 10 Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life span, and viral generation time. *Science.* 1996;271:1582-1586.
- 11 Markowitz M, Louie M, Hurley A, et al. A novel antiviral intervention results in more accurate assessment of human immunodeficiency virus type 1 replication dynamics and T-cell decay in vivo. *J Virol.* 2003;77:5037-5038.
- 12 P. Richard Harrigan, Robert S. Hogg, Winnie W. Y. Dong, Benita Yip, Brian Wynhoven, Justin Woodward, Chanson J. Brumme, Zabrina L. Brumme, Theresa Mo, Chris S. Alexander, and Julio S. G. Montaner Predictors of HIV Drug-Resistance Mutations in a Large Antiretroviral-Naive Cohort Initiating Triple Antiretroviral Therapy *J Infect Dis.* (2005) 191(3): 339-347 doi:10.1086/427192

Equipo de Revisión y Validación:

Comité Farmacoterapéutico Nacional de VIH/SIDA:

Dra. Carola Valencia R.	Presidenta del Comité	Coordinadora Nacional Programa ITS/VIH/SIDA-HV
Dr. Freddy Flores Conde	Secretario del Comité	Logística medicamentos e insumos ITS/VIH/SIDA-HV
Dr. Gilvan Ramos Mercado	Vocal 2 del Comité	Epidemiólogo Salubrista, Experto en VIH, Asesor técnico
Dr. Juan Vega Ticona	Vocal 1 del Comité	Medico Ginecólogo - Medico de PVVS El Alto
Dr. Víctor Hugo Velasco A.	Miembro Honorario Nacional	Pediatra Infectologo, Hospital del Niño, La Paz
Dra. Rosario Castro Soto	Miembro Honorario Nacional	Presidenta de la Sociedad Boliviana de Infectologia, Servicio de Infectologia Hospital VIEDMA, Cochabamba
Dr. Carlos La Fuente Z.	Miembro Honorario Nacional	Medico Tropicalista, Hospital Japonés, Santa Cruz
Dr. Alfredo Padilla E.	Miembro Honorario Nacional	Medico Ginecologo, CDVIR Santa Cruz
Dr. David Segurondo R.	Miembro Departamental	Medico clínico PVVS, CDVIR La Paz
Dr. Juan Pablo Rodríguez A.	Miembro Departamental	Pediatra Infectologo, Hospital del Niño La Paz
Dr. Augusto Cordero L.	Miembro Departamental	Infectologo pediatra, Hospital de Clínicas La Paz, CSBP
Dra. Dolores Mayta Mayta	Miembro Departamental	Médico Internista - Servicio de Infectologia Hospital de Clínicas, La Paz
Dra. Patricia Velasco M.	Miembro Departamental	Médico Internista - Seguridad Social, La Paz
Dra. Ma. Elena Calderón	Miembro Departamental	Pediatra Infectologa, Hospital del Niño Cbba.
Dr. Walter Flores Murillo	Miembro Departamental	Medico clínico PVVS, CDVIR Cochabamba
Dr. Juan Saavedra Q.	Miembro Departamental	Infectologo – CPS, Santa Cruz

Participantes en la reunión nacional de validación:

Dr. Adrian Laime Chura	Hospital General - Infectologia	La Paz
Dra. Rita Revollo Murillo	Hospital Los Andes (El Alto)	La Paz
Dr. Mario Feraudi	Hospital Obrero CNS	La Paz
Dr. Jaime Rada Cuentas	Hospital Holandés	La Paz
Dr. Moisés Guarachi Sirpa	Hospital Corea	La Paz
Dr. Hugo Liuca	Hospital Corea	La Paz
Dr. Leonel Echalar Jaldin	Programa ITS/VIH/SIDA SEDES Oruro	Oruro
Dr. Armando Condo	CDVIR Oruro	Oruro
Dr. José Luis Villegas Yáñez	Hospital San Juan De Dios	Oruro
Dr. Oscar Choque Romero	Hospital Huanuni	Oruro
Dr. Fernando Rojas Arancibia	CDVIR Potosí, Comité Departamental	Potosí
Dr. Gustavo Venegas Molina	C.S. Potosí, Comité Departamental	Potosí
Dr. Iván Zelaya Oporto	Hospital Bracamonte, Comité Departamental	Potosí
Dr. Jenny Espejo Flores	CRVIR Llallagua	Potosí - Llallagua
Dr. Christian Gómez	Programa ITS/VIH/SIDA SEDES Cochabamba	Cochabamba

Dr. Víctor Hugo Sequeiros	CDVIR Cochabamba	Cochabamba
Dra. Emilse Eguez	Hospital Materno Infantil German Urquidi	Cochabamba
Dra. Leticia Ascarruns	Caja Nacional de Salud	Cochabamba
Dr. José Armando Sandoval Duran	Programa ITS/VIH/SIDA SEDES Chuquisaca	Sucre
Dra. Zulma Rodríguez Barrancos	CDVIR Chuquisaca	Sucre
Dr. Juan Carlos Yáñez Espinoza	Hospital Santa Bárbara	Sucre
Dr. Juan José Fernández Murillo	Hospital Universitario	Sucre
Dr. Cesar Ríos Escalier	CDVIR Chuquisaca	Sucre
Dra. Lía Gálvez A.	CDVIR Tarija	Tarija
Dr. Ricardo Marcelo Jerez Urriolagoitia	Hospital San Juan de Dios	Tarija
Dra. Rosse Mary Zenteno Colque	Programa ITS/VIH/SIDA Yacuiba	Tarija - Yacuiba
Dr. Ebert Salazar Meneses	Hospital San Juan de Dios	Tarija
Dr. Oscar Varas Maire	Hospital San Juan de Dios	Tarija
Dra. Susana Lizarazu	CDVIR Santa Cruz	Santa Cruz
Dr. Juan Víctor Méndez	CDVIR Santa Cruz	Santa Cruz
Dr. Ronald Lijeron	CDVIR Santa Cruz	Santa Cruz
Dr. José Camacho Lobo	Hospital Alfonso Gumucio Reyes – Montero	Santa Cruz
Dr. René Wills	Hospital San Juan de Dios	Santa Cruz
Dra. Flor Verónica Viruez Vargas	Hospital Francés	Santa Cruz
Dr. Mario Edgar Valdez Romero	Centro Nutricional Infantil Santa Cruz	Santa Cruz
Dra. Martha Díaz Soliz	Centro Desconcentrado	Santa Cruz
Dra. María del Rosario Jiménez Vaca	Centro Desconcentrado	Santa Cruz
Dra. Yovani Roca Bravo	Centro Desconcentrado	Santa Cruz
Dr. José Alberto Cruz Molina	Centro Desconcentrado	Santa Cruz
Dra. Leticia Flores Ingala	CDVIR Beni	Beni - Trinidad
Dr. David Edward Peñaloza Polo	Comité Departamental	Beni - Trinidad
Dr. Wilson Flores Chambi	Programa ITS/VIH/SIDA Guayaramerin	Beni - Guayaramerin
Dr. Jorge Luis Sossa Méndez	Comité VIH/SIDA	Beni - Riberalta
Dra. Nora Manuela Vásquez Tordoya	CDVIR Pando	Cobija - Pando
Dr. Sergio Denis Salvatierra Suarez	CDVIR Pando	Cobija - Pando
Dr. Percy Halkyer	OPS Bolivia	
Dra. Carmen Lucas	UNICEF Bolivia	
Dr. Víctor Bernal	Fundación Hivos	

Participo en calidad de observador:

Sra. Fortunata Virginia Hilaquita	Representante de REDBOL	La Paz
-----------------------------------	-------------------------	--------

La salud... un derecho para vivir bien