

## TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN ADULTOS Y ADOLESCENTES

Recomendaciones para un enfoque de salud pública

# Edición 2010



**Organización  
Mundial de la Salud**

Catalogación por la Biblioteca de la OMS:

Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes: recomendaciones para un enfoque de salud pública – edición 2010.

1. Agentes antirretrovirales – uso terapéutico. 2. Agentes antirretrovirales – farmacología. 3. Infecciones por VIH – quimioterapia. 4. Adulto. 5. Adolescente. 6. Pautas. 7. Países en desarrollo. I. Organización Mundial de la Salud.

ISBN 978 92 4 359976 2

(Clasificación NLM: WC503.2)

## © Organización Mundial de la Salud, 2011

Se reservan todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud pueden solicitarse a Ediciones de la OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; correo electrónico: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS - ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales - deben dirigirse a Ediciones de la OMS, a la dirección precitada (fax: +41 22 791 4806; correo electrónico: [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Mundial de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

# **TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN ADULTOS Y ADOLESCENTES**

Recomendaciones para  
un enfoque de salud pública

Edición 2010



**Organización  
Mundial de la Salud**



# ÍNDICE

1.	Siglas y abreviaturas .....	1
2.	Agradecimientos .....	5
3.	Resumen ejecutivo .....	7
4.	Antecedentes .....	8
5.	Financiamiento y declaraciones de interés .....	9
6.	Principios rectores .....	10
7.	Objetivos de la guía y destinatarios .....	11
8.	Metodología y procedimiento.....	12
9.	De la evidencia a la recomendación .....	15
10.	Adaptación de la guía .....	18
11.	Resumen de cambios Antes de esto arreglar .....	20
12.	Resumen de recomendaciones .....	21
13.	Cuándo iniciar el TARV.....	25
13.1.	Recomendaciones.....	25
13.2.	Evidencia .....	25
13.3.	Hallazgos principales .....	26
13.4.	Beneficios y riesgos .....	27
13.5.	Aceptabilidad y viabilidad .....	28
13.6.	Consideraciones clínicas .....	28
14.	Con qué iniciar el TARV.....	32
14.1.	Recomendaciones.....	32
14.2.	Evidencia .....	32
14.3.	Resumen de los principales hallazgos.....	33
14.4.	Beneficios y riesgos .....	34
14.5.	Aceptabilidad y viabilidad .....	35
14.6.	La elección entre NVP y EFV .....	36
14.7.	AZT + 3TC + EFV .....	37
14.8.	AZT + 3TC + NVP .....	38
14.9.	TDF + 3TC (o FTC) + EFV .....	40
14.10.	TDF + 3TC (o FTC) + NVP .....	41
14.11.	Regímenes basados en tres INTI .....	41
14.12.	Estavudina (d4T).....	42
14.13.	Combinaciones de INTI que no deben usarse.....	42

15.	Poblaciones específicas – cuándo y con qué iniciar .....	43
15.1.	Recomendaciones para mujeres embarazadas .....	43
15.2.	Recomendaciones para mujeres previamente expuestas a antirretrovirales para PTMI .....	44
15.3.	Recomendaciones para pacientes con coinfección por VIH/VHB .....	47
15.4.	Recomendaciones para pacientes con coinfección por VIH/TB .....	48
16.	Cuándo cambiar el TARV .....	52
16.1.	Recomendaciones.....	52
16.2.	Evidencia.....	52
16.3.	Hallazgos principales .....	52
16.4.	Beneficios y riesgos .....	54
16.5.	Consideraciones clínicas .....	54
17.	Regímenes de segunda línea.....	58
17.1.	Recomendaciones.....	58
17.2.	Evidencia.....	58
17.3.	Resumen de hallazgos .....	58
17.4.	Beneficios y riesgos .....	59
17.5.	Aceptabilidad y viabilidad .....	59
17.6.	Consideraciones clínicas .....	60
17.7.	Selección de INTI en regímenes de segunda línea .....	61
17.8.	Mantenimiento del 3TC en regímenes de segunda línea.....	62
17.9.	INTI para pacientes coinfectados por VIH/VHB .....	62
17.10.	Selección de IP reforzados.....	63
18.	Regímenes de tercera línea .....	64
18.1.	Recomendaciones.....	64
18.2.	Evidencia.....	64
18.3.	Resumen de hallazgos .....	64
18.4.	Beneficios y riesgos .....	65
18.5.	Aceptabilidad y viabilidad .....	65
18.6.	Consideraciones clínicas .....	66
19.	Paquete de atención integral.....	68
19.1.	Principios rectores.....	68
19.2.	Consejería y prueba voluntaria y prueba y consejería iniciada por el proveedor.....	68
19.3.	Prevención de la transmisión del VIH.....	68
19.4.	Las tres “Is” para la coinfección VIH/TB.....	69
19.5.	Profilaxis con cotrimoxazol.....	69
19.6.	Infecciones de transmisión sexual .....	70
19.7.	Predisposición para el tratamiento.....	70
19.8.	Inicio temprano del TARV .....	70
19.9.	El TARV como prevención .....	70

20.	Monitoreo de laboratorio .....	71
20.1.	Principios rectores .....	71
20.2.	Monitoreo de laboratorio de pacientes en TARV .....	72
21.	Anexos.....	75
21.1.	Nota especial sobre coinfección por VIH y hepatitis C .....	75
21.2.	Dosis recomendadas de antirretrovirales.....	75
21.3.	Toxicidad y sustitución recomendada de fármacos .....	78
21.4.	Efectos adversos relacionados con ARV y recomendaciones .....	80
21.5.	Criterios para definir eventos clínicos relacionados con el VIH.....	81
21.7.	Tablas de evidencia calificada según el sistema GRADE .....	95
22.	Referencias .....	131



# 1. SIGLAS Y ABREVIATURAS

3TC	lamivudina
ABC	abacavir
ACTG	Grupo de Ensayos Clínicos de SIDA (del inglés: <i>AIDS Clinical Trials Group</i> )
ADN	ácido dextrirribonucleico
ALT	alanino aminotransferasa
ARN	ácido ribonucleico
ARN-VIH	ácido ribonucleico del virus de la inmunodeficiencia humana
ARV	antirretroviral
AST	aspartato aminotransferasa
ATV	atazanavir
AZT	zidovudina (también llamada ZDV)
b.d	dos veces al día
CD4	linfocitos T CD4 positivos
CDF	combinación de dosis fija
CIAT	Coalición Internacional de Activistas en Tratamientos
CMV	citomegalovirus
CV	carga viral
d4T	estavudina
DART	Estudio de Desarrollo de Tratamiento Antirretroviral (del inglés: <i>Development of Antiretroviral Therapy [Africa]</i> )
ddl	didanosina
DRV	darunavir
EAG	efecto adverso grave
ECA	ensayo clínico aleatorizado
EFV	efavirenz
EIA	enzimoinmunoensayo
ETV	etravirina
FPV	fosamprenavir
FTC	emtricitabina
GDG	Grupo Responsable del Desarrollo de las Guías de la OMS (del inglés: <i>Guidelines Development Group</i> )
GI	gastrointestinal
GNP+	Red Mundial de Personas Viviendo con VIH (del inglés: <i>Global Network of People Living with HIV</i> )

GRADE	Clasificación de la Evaluación, Desarrollo y Valoración de las Recomendaciones (del inglés: <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
GSS	gota de sangre seca
Hb	hemoglobina
ICW	Comunidad Internacional de Mujeres Viviendo con VIH/SIDA (del inglés: <i>International Community of Women with HIV/AIDS</i> )
IDV	indinavir
IMC	índice de masa corporal
INH	isoniacida
INNTI	inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa
INTI	inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa
IO	infección oportunista
IP	inhibidor de proteasa
IP/r	inhibidor de proteasa reforzado
LGP	linfadenopatía generalizada persistente
LMP	leucoencefalopatía multifocal progresiva
LPV	lopinavir
LPV/r	lopinavir/ritonavir
LSN	límite superior normal
NET	necrólisis epidémica tóxica
NFV	nelfinavir
NVP	nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
PEPFAR	Programa de Emergencia de Lucha contra el SIDA del Presidente de los Estados Unidos (del inglés: <i>President's Emergency Plan for AIDS Relief</i> )
PETRA	Estudio de transmisión perinatal (del inglés: <i>Perinatal Transmission Study</i> )
PJP	neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>
PTMI	prevención de la transmisión maternoinfantil
PVV	personas viviendo con VIH
RAL	raltegravir
RBV	ribavirina
RGB	recuento de glóbulos blancos
ROB	régimen optimizado de base

RTN	recuento total de neutrófilos
RTV	ritonavir
RxTx	radiografía de tórax
Sd-NVP	dosis única de nevirapina
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	sistema nervioso central
SQV	saquinavir
SRI	síndrome de reconstitución inmune
SSJ	síndrome de Stevens-Johnson
TARV	tratamiento antirretroviral
TB	tuberculosis
TBEP	tuberculosis extrapulmonar
TDF	tenofovir disoproxil fumarato
TMI	transmisión materno-infantil (del VIH)
TPI	tratamiento preventivo con isoniazida
VHC	virus hepatitis C
VHS	virus herpes simplex
VHB	virus hepatitis B
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana



## 2. AGRADECIMIENTOS

La preparación de este documento no habría sido posible sin la participación de expertos que han conducido a la revisión de las recomendaciones de tratamiento antirretroviral en adultos y adolescentes infectados con VIH. La Organización Mundial de la Salud quiere expresar su gratitud a las siguientes instituciones, comités técnicos y consultores:

### **Universidad de California, San Francisco, USA**

Jamal Harris, Tara Horvath, Eliza Humphreys, Gail Kennedy, George Rutherford, Karen Schlein, Sarah Wan, Gavrilah Wells, Rose Whitmore

### **Centro Cochrane Sudafricano (South African Cochrane Centre), Consejo de Investigaciones Médicas de Sudáfrica (South African Medical Research Council), Ciudad del Cabo, Sudáfrica**

Joy Oliver, Elizabeth Pienaar, Nandi Siegfried

### **Universidad de California, Berkeley, USA**

Andrew Anglemyer

### **Universidad de Minnesota, USA**

Alicen Spaulding

### **Universidad Johns Hopkins, USA**

Larry Chang

### **Universidad de North Carolina, USA**

Amitabh Suthar

### **Universidad de Birmingham, UK**

Olalekan Uthman

### **Universidad McMaster, Canada**

Nancy Santesso, Holger Schünemann

### **Universidad de Alberta, Canada**

Ameeta Singh, Thomas Wong

### **Universidad de Liverpool, UK**

David Back, Sara Gibbons, Saye Khoo, Kay Seden,

### **Universidad Griffith, Australia**

Patricia Whyte

### **Universidad de Berna, Suiza**

Martin Brinkhof, Mathias Egger, Olivia Keiser

### **Red Mundial de Personas Viviendo con VIH/SIDA (GNP+)**

### **Comunidad Internacional de Mujeres Viviendo con VIH/SIDA, Sudáfrica (ICW)**

### **Comité de Expertos de la OMS para la elaboración de las Guías de TARV**

Carlos Avila (ONUSIDA, Suiza), Lori Bollinger (Futures Institute, EEUU), Alexandra Calmy (Universidad de Ginebra, Suiza), Zengani Chirwa (Ministerio de Salud, Malawi) Francois Dabis (ISPED, Francia), Shaffiq Essajee (Fundación Clinton, EEUU), Loon Gangte (GNP+, India),

Julian Gold (Universidad de New South Wales, Australia), James Hakim (Universidad de Zimbabwe, Zimbabwe), Charles Holmes (PEPFAR, EEUU), Robert Josiah (NACP, Tanzania), Ayesha Khan (Ministerio de Salud, Pakistán), Stephen Lawn (Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica), Frank Lule (WHO AFRO, Congo), Jean-Paul Moatti (INSERM, Francia), Lynne Mofenson (NIH, USA), Irene Mukui (Ministerio de Salud Pública y Sanidad, Kenya), Paula Munderi (Instituto de Investigación del Virus de Uganda, Uganda), Mutinta Nalubamba (Ministerio de Salud, Zambia), Portia Ngcaba (TAC, Sudáfrica), Megan O'Brien (Fundación Clinton, EEUU), Sylvia Ojoo (Instituto de Virología Humana, Kenya), Vladimir Osin (ITPC, Rusia), Praphan Phanuphak (Cruz Roja Tailandesa, Tailandia), BB Rewari (Organización Nacional de Control del SIDA, India), Papa Salif Sow (Universidad de Dakar, Senegal), Omar Sued (OMS/AMRO, EEUU), Tengiz Tsertsvadze (Programa Nacional de Sida, Georgia), Rochelle Walensky (Centro de Investigación de SIDA de Harvard, EEUU), Robin Wood (Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica), Augustin Yuma (Programa Nacional de VIH/SIDA, República Democrática del Congo) y Oleg Yurin (Instituto Central de Epidemiología, Rusia).

### **Revisores Externos**

Xavier Anglaret (Universidad de Bourdeaux, Francia), Veronique Bortolotti (OMS/EMRO, Egipto), Pedro Cahn (Fundación Huesped, Argentina), Serge Eholie (ANEP, Costa de Marfil), Jean Baptiste Guiard-Schmid (OMS/AFRO, Burkina Faso), Scott Hammer (Universidad de Columbia, EEUU), Mark Harrington (TAG, EEUU), Elly Katabira (Universidad Makerere, Uganda), Ricardo Kuchembecker (Ministerio de Salud, Brasil), Nagalingewaran Kumarasamy (YRG Care, India), Stefano Lazzari (Global Fund for AIDS, Tuberculosis and Malaria, Suíza), Barbara Marston (CDC, EEUU), Elliot Raizes (CDC, EEUU) y Padmini Srikantiah (OMS/ SEARO, India).

OMS también quiere agradecer los comentarios y contribuciones de Jacqueline Bataringaya (Sociedad Internacional de SIDA, Suiza), Silvia Bertagnolio (OMS/HTM/HIV), Jose Maria Garcia Calleja (OMS/HTM/HIV), Helen Chun (DoD, EEUU), Suzanne Crowe (Instituto Burnet, Australia), Micheline Diepart (OMS/HTM/HIV), Boniface Dongmo (OMS/HTM/HIV), Andrew Doupe (OMS/HTM/HIV), Ted Ellenbrook (CDC, EEUU), Robert Ferris (PEPFAR, EEUU), Haileyesus Getahun (OMS/HTM/STB), Sarah Glover (LSHTM, Reino Unido), Reuben Granich (OMS/HTM/HIV), Catherine Godfrey (NIH, EEUU), Alexander Hamilton (Saint Vincent's Hospital, Australia), John Kaplan (CDC, EEUU), John Liddy (consultor independiente, Tailandia), Mary Lou Ludgren (CDC, EEUU), Brian McMahon (CDC, EEUU), Thomas Minior (PEPFAR, EEUU), Neil Parkin (OMS/HTM/HIV), Francoise Renaud-Thery (OMS/HIV/SIR), Erik Schouten (Ministerio de Salud, Malawi), Delphine Sculier (OMS/HTM/STB), Nathan Shaffer (OMS /HTM/HIV), Tin Tin Sint (OMS/HTM/HIV), Yves Souteyrand (OMS/HTM/HIV), Steven Wiersma (OMS/FCH/IVB) y Paul Weidle (CDC, EEUU).

Asimismo, la OMS quiere especialmente agradecer Victoria Anagbo, Sally Girvin, y Nadia Hilal de OMS/HTM/HIV, quienes proporcionaron el soporte administrativo y a Chris Duncombe del Centro de Investigación HIV-NAT (Tailandia) y de la Universidad de Nueva Gales del Sur (Australia), quien fue el principal redactor de las guías de TARV.

El trabajo estuvo coordinado por Siobhan Crowley y Marco Vitoria de OMS/HTM/HIV, Ginebra, Suiza.

### 3. RESUMEN EJECUTIVO

Desde la publicación del documento titulado *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach* (Guía de tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes: Recomendaciones para un enfoque de salud pública) en el año 2006, han surgido nuevas evidencias sobre cuándo iniciar el TARV, sobre los regímenes más apropiados de TARV, sobre el manejo de pacientes coinfectados por tuberculosis (TB) y hepatitis viral crónica y sobre el manejo de los fracasos del TARV. Estas nuevas evidencias sustentan las recomendaciones de la presente revisión de 2010, la cual delinea un enfoque de salud pública para asegurar el acceso de adultos y adolescentes al TARV en entornos con una capacidad limitada de los sistemas de salud y con recursos limitados. Las recomendaciones se basaron en la preparación de perfiles de evidencia elaborados mediante el sistema GRADE, revisiones sistemáticas y objetivas, análisis del riesgo-beneficio, consultas a PVV, informes técnicos, y evaluación del impacto, la viabilidad y el costo.

La revisión de la presente guía fue desarrollada de acuerdo a los procedimientos delineados por el *Comité Revisor de Guías de la OMS* y se basa en el enfoque de la metodología GRADE para la revisión de evidencia. El proceso estuvo compuesto por cuatro grupos de trabajo independientes: el *Grupo de Trabajo Interno de Guías sobre TARV* de la OMS, el *Grupo de Diagramación de la Guía sobre TARV*, el *Panel de Revisores Externos de TARV* y el *Comité Revisor de Guías sobre TARV* completo.

El consenso acerca de las recomendaciones, acordado en una serie de consultas entre los grupos de trabajo, fomenta el diagnóstico temprano del VIH y el inicio temprano del tratamiento antirretroviral y promueve el uso de regímenes menos tóxicos y mayor monitoreo de laboratorio estratégico. Las guías identifican los regímenes de primera línea, de segunda línea y subsiguientes más potentes, efectivos y viables, aplicables a la mayoría de las poblaciones, la oportuna iniciación del TARV, criterios mejorados sobre cuándo cambiar de TARV e introducen el concepto de regímenes de tercera línea.

Las guías están destinadas principalmente a los comités nacionales asesores de tratamiento, socios en la implementación de la atención y el tratamiento del VIH, y a organizaciones proveedoras de apoyo técnico y financiero para programas de atención y tratamiento del VIH en entornos con recursos limitados.

Será crítico que los encargados de los programas nacionales de TARV y los líderes de salud pública consideren estas recomendaciones según el contexto local de la epidemia de VIH, las fortalezas y debilidades de su sistema de salud, y la disponibilidad de recursos financieros y humanos así como de otros recursos esenciales. Al adaptar estas guías se debe evitar debilitar el programa actual de tratamiento, a fin de garantizar el acceso a las poblaciones en mayor riesgo, de lograr el mayor impacto sobre el mayor número de personas y de asegurar sostenibilidad. Es igualmente importante garantizar que la adaptación de estas guías no interfiera con las investigaciones en curso o previstas, ya que las nuevas recomendaciones reflejan el estado actual del conocimiento y es necesario contar con más información sobre sostenibilidad y para poder realizar las modificaciones necesarias a las guías existentes.

## 4. ANTECEDENTES

La guía de la OMS sobre TARV de la infección por el VIH en adultos y adolescentes fue publicada por primera vez en 2002, y revisada en 2003 y 2006. Actualmente se cuenta con nuevas evidencias sobre cuándo iniciar el TARV, sobre los regímenes más apropiados de TARV, sobre el manejo de pacientes con coinfección por TB y hepatitis viral crónica y sobre el manejo de fracasos del TARV. Basándose en tales evidencias, la OMS elaboró estas nuevas recomendaciones, que fueron publicadas en la guía 2010 y que fueron resumidas en el documento titulado *Rapid advice: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents* ([http://www.who.int/hiv/pub/arv/rapid\\_advice\\_art.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/arv/rapid_advice_art.pdf)). Se consideraron los riesgos y beneficios que tendría la implementación de cada recomendación, así como su aceptabilidad, viabilidad y costo. La guía presenta la mejor evidencia disponible dentro de un marco que enfatiza el enfoque de salud pública para una expansión de calidad de la atención y el tratamiento del VIH.(1)

El consenso de recomendaciones promueve el diagnóstico temprano del VIH, el inicio temprano del tratamiento antirretroviral, promociona el uso de regímenes menos tóxicos y mayor monitoreo de laboratorio estratégico. Es crítico que los encargados de los programas nacionales de TARV y los líderes de salud pública consideren estas recomendaciones según el contexto local de la epidemia de VIH, las fortalezas y debilidades de su sistema de salud, y la disponibilidad de recursos financieros y humanos así como de otros recursos esenciales (1). Se debe prestar atención a fin de no debilitar los actuales programas de tratamiento, para garantizar el acceso a las poblaciones en mayor riesgo, para lograr el mayor impacto sobre el mayor número de personas y para asegurar la sostenibilidad.

## 5. FINANCIAMIENTO Y DECLARACIONES DE INTERÉS

La presente guía fue financiada por el *President's Emergency Plan for AIDS Relief* (Programa de Emergencia de Lucha contra el SIDA del Presidente de los Estados Unidos, PEPFAR), por el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA – Presupuesto y Plan de Trabajo Integrado (ONUSIDA – UBW, del inglés: *Unified Budget and Workplan*), y fondos específicos aportados en horas de trabajo.

Cada uno de los miembros de los grupos de trabajo que participaron en la elaboración de la presente guía completó el formulario de la OMS sobre declaración de intereses. Dos de los miembros declararon conflictos de interés.

Dr. Charles Holmes declaró un empleo anterior, el cual finalizó en enero de 2008, con Gilead Sciences, dedicado principalmente a estudios experimentales de ARVs en fase 1. La Secretaría de la OMS sostuvo que este interés era insuficiente como para excluir al Dr. Holmes de esta reunión.

Dr. Pedro Cahn participó como miembro del Grupo Revisor y declaró trabajar como miembro asesor de Abbott, Bristol Myers Squibb, Tibotec, Merck, Avexa, Pfizer y Gilead. La Secretaría de la OMS evaluó este interés como insuficiente para excluir al Dr. Cahn de esta reunión.

## 6. PRINCIPIOS RECTORES

Los principios rectores para el desarrollo de estas recomendaciones fueron los siguientes:

- priorizar las mejores opciones para el tratamiento de la infección por VIH y proponer alternativas para aquellos casos en los que no se cuenta con una buena opción;
- dejar claro cuándo una evidencia de alta calidad fundamenta una recomendación fuerte
- dejar en claro cuándo una evidencia de baja calidad o un balance riesgo-beneficio incierto fundamenta una recomendación condicional,
- ser realistas pero ambiciosos, reconociendo la posibilidad de que estas recomendaciones se implementen de manera progresiva durante la vigencia de esta guía hasta 2012.

## 7. OBJETIVOS DE LA GUÍA Y DESTINATARIOS

- Proveer recomendaciones basadas en la evidencia delineadas bajo un enfoque de salud pública para asegurar el acceso de adultos y adolescentes al TARV, especialmente en entornos con una capacidad limitada de los sistemas de salud y con recursos limitados.
- Identificar los regímenes de primera línea, de segunda línea y subsiguientes más potentes, efectivos y viables como componentes de la respuestas nacional para la atención del VIH.
- Desarrollar recomendaciones aplicables a la mayoría de las poblaciones considerando el momento óptimo para iniciar el TARV, los regímenes de elección de primera y segunda línea, los mejores criterios para cambiar el TARV, e introducir el concepto de regímenes de TARV de tercera línea.

Los destinatarios son los comités asesores nacionales de tratamiento, los socios en la implementación de atención y tratamiento del VIH y las organizaciones proveedoras de apoyo técnico y financiero para programas de atención y tratamiento del VIH en entornos con recursos limitados.

## 8. METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTO

Durante el año 2009, la OMS trabajó en la actualización de la guía de *Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes: Recomendaciones para un enfoque de salud pública* a través de una serie de esfuerzos coordinados para revisar y sintetizar la nueva evidencia disponible sobre el uso de regímenes de TARV más apropiados dentro de un enfoque de salud pública. Este procedimiento se basó en la preparación de perfiles de evidencia elaborados mediante el sistema GRADE, revisiones sistemáticas y objetivas, análisis de riesgo-beneficio, informes técnicos y evaluaciones respecto del impacto, la viabilidad y el costo.

La evidencia utilizada para la preparación de esta guía se encuentra disponible en la página de Internet “2009-2010 ART guidelines for adults and adolescents evidence map” (<http://www.who.int/hiv/topics/treatment/evidence3/en/index.html>).

La preparación del trabajo incluyó:

- Elaboración de perfiles de evidencia elaborados mediante el sistema GRADE para determinar cuándo iniciar TARV, qué regímenes de primera línea y de segunda línea usar y cuándo cambiar a un régimen de segunda línea.
- Revisiones sistemáticas y dirigidas a:
  - manejo de pacientes con coinfección por TB y VHB.
  - seguridad, toxicidad y teratogenicidad del TARV
  - utilidad del recuento de CD4 y la carga viral para el monitoreo del TARV
  - criterios de fracaso al TARV
  - TARV de tercera línea
  - interacciones entre ARVs y opioides, y drogas utilizadas para el tratamiento de la TB, la malaria y las hepatitis virales.
- Consultas con PVV
- Informes sobre adherencia al TARV
- Revisión de las guías sobre TARV existentes en 26 países
- Información sobre costos basada en estudios de obtención y producción de ARVs
- Evaluación del impacto sobre el número de pacientes con necesidad de tratamiento según diferentes umbrales de recuento de CD4.
- Análisis de viabilidad para la introducción de las recomendaciones propuestas en Malawi

Las estrategias de búsqueda empleadas en las revisiones sistemáticas, los meta análisis y los perfiles de evidencia elaborados mediante el sistema GRADE realizados por el grupo de VIH/SIDA de Cochrane siguieron la metodología descrita en el documento titulado *The Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (Versión 5.0.2; última actualización Septiembre 2009, <http://www.cochrane-handbook.org/>).

Cuando para la revisión no se disponía de datos provenientes de metanálisis y/o perfiles GRADE se realizaron búsquedas sistemáticas, usando palabras claves en bases de datos electrónicas (Medline/Pubmed, Embase, CENTRAL), base de datos sobre conferencias (Aegis,

AIDSearch, NLM Gateway y búsquedas manuales) y en registros de ensayos clínicos (<http://clinicaltrials.gov/> [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com), [www.pactr.org](http://www.pactr.org)).

La revisión de la presente guía fue desarrollada de conformidad con los procedimientos delineados por el *WHO Guidelines Review Committee* (Comité Revisor de Guías de la OMS) y se basa en el enfoque del sistema GRADE para la revisión de evidencia. El proceso estuvo compuesto por cuatro grupos de trabajo independientes: el *Grupo de Trabajo Interno de Guías sobre TARV de la OMS*, el *Grupo de Diagramación de la Guía de TARV*, el *Panel de Revisores Externos de TARV* y el *Comité Revisor de las Guías de TARV* completo. La composición de los grupos se realizó de conformidad con los procedimientos para el desarrollo de guías de la OMS e incluyó expertos en VIH, representantes de la sociedad civil, jefes de programas, expertos en cuestiones de costos, expertos en metodologías, economistas especializados en salud, representantes del grupo técnico de trabajo de PEPFAR, representantes de las comunidades de PVV, y miembros nacionales y regionales de la OMS. Los participantes de cada grupo presentaron sus declaraciones de interés.

Este trabajo fue coordinado por los equipos de Tratamiento Antirretroviral y de Atención y Tratamiento del Departamento de VIH/SIDA de la OMS.

Las instituciones académicas que contribuyeron con la redacción de esta guía fueron la Escuela de Medicina de Liverpool (UK), el Consejo de Investigaciones Médicas de Sudáfrica – Centro Cochrane Sudafricano (South African Medical Research Council- South African Cochrane Centre), Universidad de California, Grupo Colaborador de Revisión sobre VIH/SIDA San Francisco-Cochrane (USA), Universidad de Nueva Gales del Sur (Australia) y la Universidad de Bern (Suiza). La OMS también recibió contribuciones del CDC (U.S. Centers for Disease Control and Prevention), de ONUSIDA y del Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria. Se consultó a la Red Mundial de Personas Viviendo con VIH (GNP+), a la Coalición Internacional de Activistas en Tratamientos (CIAT) y a la Comunidad Internacional de Mujeres Viviendo con VIH/SIDA (ICW).

Los procedimientos de los grupos fueron realizados de la siguiente manera. Los grupos de Diagramación y de Trabajo Interno de Guías sobre TARV evaluaban por separado cada una de las recomendaciones propuestas, utilizando un herramienta que les permitía analizar riesgos y beneficios. Tal herramienta consistía en un cuadro donde se incluían los siguientes factores: recomendaciones existentes y propuestas, evidencia de los resultados considerados críticos (mortalidad, progresión de la enfermedad y efectos adversos graves), riesgos y beneficios de la implementación de la recomendación, aceptabilidad, costos, viabilidad, ranking sugerido de recomendación (fuerte o condicional), brechas y necesidades de investigación. Los grupos enfocaron sus trabajos en las preocupaciones y los mejores resultados según lo manifestaron las PVV y la necesidad de asegurar la igualdad, el acceso y la cobertura.

Las recomendaciones preliminares, los perfiles de evidencia elaborados mediante el sistema GRADE, los cuadros con análisis sobre riesgos y beneficios, y la información de soporte fueron entregadas al Panel de Revisores Externos de TARV para comentar antes de reunir al Comité Multidisciplinario Revisor de Guías de TARV en Octubre de 2009. Después de la publicación

del *Rapid advice* en Noviembre de 2009, se prepararon versiones preliminares de la guía completa que fueron entregadas al *Grupo de Diagramación de la Guía sobre TARV* y al *Panel de Revisores Externos de TARV* para comentar. Todas las opiniones fueron consideradas y plasmadas en la última versión preliminar. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Esta guía será entregada en manuales de papel y su versión digital estará disponible en el sitio Web de la OMS.

Se desarrollará un plan para evaluar la implementación de estas guías entre los usuarios.

Está planeado realizar una revisión completa de esta guía en 2012. Se realizarán revisiones provisionales según surjan nuevas evidencias.

## 9. DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

Las recomendaciones contenidas en la guía 2006 se basaron en diferentes niveles de evidencia provenientes de ensayos clínicos aleatorizados, estudios científicos de alta calidad, datos de la observación de cohortes y, cuando se carece de evidencias suficientes, en la opinión de expertos. Cada recomendación fue clasificada utilizando los criterios descritos en el Cuadro 1, con las letras A, B o C para representar la fuerza de la recomendación y con los números I, II o III para representar el nivel de evidencia. La eficacia en función del costo, la aceptabilidad y la viabilidad no se consideró explícitamente como parte de la recomendación.

**Cuadro 1: Clasificación de la fuerza de la recomendación y niveles de evidencia utilizada en la guía 2006**

Fuerza de la recomendación	Nivel de evidencia para guiar la recomendación
A. Recomendado – debería seguirse	I. Por lo menos un ensayo controlado aleatorizado con objetivos clínicos, de laboratorio o programáticos
B. Debe considerarse – aplicable en la mayoría de las situaciones	II. Por lo menos un estudio de alta calidad o varios estudios apropiados con objetivos clínicos, de laboratorio o programáticos
C. Optativo	III. Datos de observación de cohortes, uno o más estudios de caso/control o estudios de análisis realizados adecuadamente
	IV. Opinión de expertos basada en la evaluación de otras evidencias

En la guía 2010, el desarrollo de una recomendación permanece guiado principalmente por la calidad de la evidencia utilizando la metodología GRADE. Sin embargo, el sistema GRADE incluye factores adicionales como la relación riesgo-beneficio, aceptabilidad (valores y preferencias), costo y viabilidad. Los valores y las preferencias pueden diferir respecto a los resultados o puede resultar incierto si la intervención representa un uso racional de los recursos. Además, a pesar de los claros beneficios, puede ser inviable implementar una recomendación propuesta en determinados entornos.

**Cuadro 2: Evaluación de la Fuerza de la recomendación utilizada en la Guía 2010**

Fuerza de la recomendación	Fundamento
Fuerte	El grupo de trabajo considera que los efectos deseados de adherencia a la recomendación exceden los no deseados.

Fuerza de la recomendación	Fundamento
<b>Condicional</b>	<p>El grupo de trabajo considera que los efectos deseados de adherencia a la recomendación superan los no deseados.</p> <p>Sin embargo:</p> <p>La recomendación es aplicable únicamente a un grupo, población o entorno específico, o</p> <p>Nueva evidencia puede cambiar la relación riesgo-beneficio, o</p> <p>Los beneficios no se pueden garantizar en todos los entornos debido a los costos y a los recursos necesarios</p>
<b>No se puede hacer una recomendación</b>	Se necesitan mas investigaciones

En el sistema GRADE, el grado de calidad metodológica de la evidencia puede definirse como el grado de confianza de que los resultados estimados de los efectos (beneficiosos o perjudiciales) disponibles de la evidencia se acercan a los efectos reales de interés. La utilidad de un resultado estimado del efecto (efecto de la intervención) depende del nivel de confianza de tal estimación. A mayor calidad de la evidencia, mayores son las probabilidades de realizar una recomendación fuerte. No siempre es posible elaborar perfiles de evidencia mediante el sistema GRADE para todas las intervenciones.

**Cuadro 3: Evaluación de los niveles de evidencia utilizada en la Guía 2010**

Nivel de evidencia	Fundamento
<b>Alta</b>	Es muy poco probable que nuevos estudios modifiquen la confianza que se tiene en el resultado estimado.
<b>Moderada</b>	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que éstos puedan modificar el resultado.

Nivel de evidencia	Fundamento
Baja	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que éstos puedan modificar el resultado.
Muy baja	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

**Cuadro 4: Factores adicionales considerados para el desarrollo de la fuerza de la recomendación**

Factores	Fundamento
Beneficios y riesgos	Al desarrollar una nueva recomendación, los efectos deseados (beneficios) deben ser comparados con los efectos no deseados (riesgos), teniendo en cuenta recomendaciones previas o alguna alternativa. Cuanto mayor la brecha o pendiente a favor de los beneficios comparado con los riesgos, mayores serán las probabilidades de que se realice una recomendación fuerte.
Valores y preferencias (aceptabilidad)	Si existen posibilidades de que la recomendación sea ampliamente aceptada o altamente valorada, es probable que se realice una recomendación fuerte. Si existe gran variación o fuertes razones para considerar que no es probable que una medida sea aceptada, es más probable que se realice una recomendación condicional.
Costos/implicancias financieras (uso de recursos)	Costos bajos (monetarios, de infraestructura, equipamiento, o recursos humanos), o mayor la rentabilidad resultará más probablemente en una recomendación fuerte.
Viabilidad	Cuando es posible implementar una intervención en un entorno en el cual se espera obtener un alto impacto, es más probable que se realice una recomendación fuerte. Se han desarrollado herramientas para asistir a los comité asesores nacionales sobre TARV en la evaluación sobre la viabilidad de implementar una nueva recomendación. Tales herramientas se encuentran disponibles en <a href="http://www.who.int/hiv/topics/treatment/evidence3/en/index.html">http://www.who.int/hiv/topics/treatment/evidence3/en/index.html</a>

## 10. ADAPTACIÓN DE LA GUÍA

Las guías normativas de la OMS están destinadas a una amplia audiencia y se espera que cada país adapte las recomendaciones a sus propias circunstancias. La OMS fomenta la integración de un grupo nacional de trabajo técnico o de asesoramiento sobre tratamiento del VIH para dirigir la adaptación del procedimiento. Se reconoce que la implementación de determinadas recomendaciones puede presentar desafíos en algunos entornos en vista a la diferente prevalencia de VIH y a los limitados recursos disponibles. La OMS reconoce que las nuevas recomendaciones tienen el potencial de aumentar sustancialmente el número de personas aptas para recibir TARV y de aumentar el costo de proveer TARV como parte de un cuidado integral. La implementación completa e inmediata de estas recomendaciones puede no ser práctica, viable o asequible. Sin embargo, un planeamiento estratégico a nivel nacional debería ser llevado a cabo para que eventualmente se logre la implementación de estas recomendaciones y un acceso universal al cuidado y tratamiento del VIH a nivel nacional. Se recomienda que los comités nacionales de asesoramiento sobre TARV consideren los seis principios rectores enunciados a continuación para orientar la toma de decisiones al momento de introducir las recomendaciones revisadas.

### 1. No dañar

Procurar mantener el progreso actual de los programas de tratamiento sin interrumpir el cuidado de aquellos pacientes en tratamiento ni comprometer a las PVV en alto riesgo debido a malos resultados.

### 2. Accesibilidad

Asegurar que todas las personas infectadas con VIH con indicación de tratamiento pueden acceder a recibirlo.

### 3. Calidad del cuidado

Asegurar una atención con los estándares más altos posibles.

### 4. Igualdad de acceso

Asegurar el acceso justo y equitativo al tratamiento,

### 5. Eficaz uso de recursos

Procurar alcanzar el mayor impacto de salud posible con un uso racional de los recursos humanos y financieros disponibles.

### 6. Sostenibilidad

Entender las consecuencias a largo plazo de los cambios con el objetivo de proveer un acceso continuo y prolongado de TARV para aquellos que lo necesiten.

Además de considerar los anteriores seis principios rectores para orientar la toma de decisiones, se deben tener en cuenta el contexto, y no se espera que todos los comités nacionales de asesoramiento sobre TARV tomen las mismas decisiones. Es importante comprometer a aquellas personas en riesgo, incluidas las PVV, los trabajadores de salud y las sociedades civiles, a participar de discusiones abiertas sobre cómo realizar las elecciones e implementar los cambios.

Además, es importante considerar los siguientes puntos:

### **1. Reforzar los sistemas de salud**

Al tomar las decisiones se deben priorizar aquellas intervenciones que reforzarán directa o indirectamente los sistemas de salud.

### **2. Implementar en fases**

Puede ser que no sea posible implementar cada una de las nuevas recomendaciones en todos los entornos. Puede ser necesario implementar una implementación por etapas si solo algunas de las recomendaciones pueden ser actualmente implementadas.

### **3. Entender las perspectivas de las PVV**

La toxicidad del d4T preocupa a la mayoría de las PVV y su uso continuo puede disminuir la confianza en el TARV. Si fuera necesario incluir d4T en regímenes en uso se deben pensar estrategias que permitan la sustitución por una droga alternativa en casos de toxicidad. Debería diseñarse un plan que permita eventualmente evitar el uso rutinario de esta droga.

### **4. Con miras al futuro**

La guía de *Tratamiento Antirretroviral de la Infección por el VIH en Adultos y Adolescentes* será actualizada en 2012. Los Estados Miembros deben esforzarse por adoptar las recomendaciones 2010 antes de ese año.

Se ha elaborado una guía de adaptación para acompañar estas recomendaciones. La OMS reconoce que las recomendaciones promueven beneficios significativos para pacientes infectados con VIH, pero que también tienen el potencial de aumentar sustancialmente el número de personas aptas para recibir TARV y de aumentar el costo de proveer TARV como parte de un cuidado integral. Según cómo se implementen o interpreten las nuevas directrices, éstas podrían llevar a consecuencias no deseadas, tales como un acceso reducido por parte de aquellos que requieren atención o una disminución en la cobertura de los TARV actuales o impidiendo investigaciones en curso o planeadas. El fin de la guía de adaptación es brindar asistencia a los Estados Miembros y a los directores de los programas para elegir y priorizar las recomendaciones, especialmente en aquellos entornos con recursos limitados. Además, la guía se elaboró con el objetivo de servir como herramienta de abogacía para los formadores de políticas y para proporcionar una base para aquellas decisiones y elecciones difíciles dentro de los Estados Miembros. La guía de adaptación se encuentra disponible en [http://www.who.int/hiv/topics/treatment/guide\\_for\\_adaptation.pdf](http://www.who.int/hiv/topics/treatment/guide_for_adaptation.pdf)

Para asistir aún más a los países, directores de programas, instituciones académicas y comités nacionales de asesoría sobre TARV en la adaptación de las recomendaciones a sus entornos locales, también se encuentra disponible en el sitio Web de la OMS <http://www.who.int/hiv/topics/treatment/evidence3/en/index.html>.

## 11. RESUMEN DE CAMBIOS ANTES DE ESTO ARREGLAR

### Inicio temprano del TARV

Basándose en la evidencia disponible, el grupo de trabajo recomendó el inicio del TARV en PVV con un recuento de CD4  $\leq 350$  células/mm<sup>3</sup>, y en aquellos en estadio clínico 3 o 4 de la OMS si no es posible una prueba de CD4.

### Regímenes simplificados, drogas antirretrovirales menos tóxicas en regímenes de primera y segunda línea

Mientras que las opciones actuales han permitido el progreso de los TARV, el costo en términos de efectos secundarios ha sido considerable. Tanto las PVV como los prestadores de salud demandan la incorporación progresiva de ARVs con menor toxicidad y a la vez mantener combinaciones de dosis fijas simplificadas. Basándose en la evidencia disponible, el TARV inicial debe contener un INNTI (NVP o EFV) combinado con dos INTIs, uno de los cuales debe ser 3TC o FTC y el otro AZT o TDF. Se aconseja a los países elegir un régimen de segunda línea para pacientes que hayan fracasado al TARV de primera línea.

### Fomentar el inicio del TARV en pacientes con coinfección por VIH/TB

El grupo de trabajo, mientras reconoce que esta recomendación representa varios desafíos en muchos países con gran cantidad de personas infectadas por VIH y TB, enfatizó la necesidad de reducir el impacto de la TB en las sociedades teniendo en cuenta los datos que demuestran la reducción en la tasa de mortalidad por todas las causas en aquellos pacientes que reciben TARV además del tratamiento tuberculostático.

### Fomentar el diagnóstico mejorado del VHB y tratamientos más efectivos para pacientes con coinfección por VIH/HBV

La evidencia disponible respalda el inicio del TARV en todos los pacientes con coinfección por VIH/HBV y hepatitis crónica tipo B activa independientemente del estadio clínico de la OMS y del recuento de células CD4 cuando se toma la decisión de iniciar tratamiento para la hepatitis B. Sin embargo, no hay consenso sobre la definición de hepatitis crónica activa en entornos con recursos limitados. A pesar de esto, el grupo de trabajo consideró que era necesario incluir principios para una atención óptima de los pacientes con coinfección por VIH/VHB y alinear estas recomendaciones con las disponibles en entornos con amplia disponibilidad de recursos. Existe una necesidad urgente de desarrollar criterios de diagnóstico que permitan identificar a los pacientes con coinfección por VIH/HBV que requieren tratamiento en situaciones donde el VHB-ADN y la biopsia de hígado no están disponibles de forma rutinaria.

### Monitoreo más estratégico de la eficacia y toxicidad de los ARV

Mientras que el monitoreo de laboratorio no debería ser una barrera para iniciar el TARV, los nuevos regímenes de ARV recomendados pueden requerir un mayor monitoreo de laboratorio que los regímenes actuales, especialmente en pacientes con mayor riesgo de efectos adversos. De ser viable, un enfoque progresivo para el uso de la carga viral mejoraría la identificación de fracasos del tratamiento.

## 12. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

<b>Cuándo iniciar</b>	<p>Deberían iniciar TARV, todos los adolescentes y adultos incluidas mujeres embarazadas con infección por VIH y recuento de CD4 <math>\leq 350</math> células/mm<sup>3</sup>, independientemente de la presencia o ausencia de sintomatología clínica. Aquellos pacientes con enfermedad grave o clínicamente avanzada (estadios clínicos de la OMS 3 o 4) deberían iniciar TARV sin importar su recuento de CD4.</p>
<b>Qué usar en el régimen de primera línea</b>	<p>El tratamiento de primera línea debería consistir en 1 INNTI + 2 INTIs, donde uno de ellos debería ser zidovudina (AZT) o tenofovir (TDF). Los diferentes países deberán plantear medidas para reducir (y eventualmente eliminar) el uso de estavudina en regímenes de primera línea debido a su reconocida toxicidad.</p>
<b>Qué usar en el régimen de segunda línea</b>	<p>El tratamiento de segunda línea debería consistir en un inhibidor de la proteasa reforzado con ritonavir (IP/r) + 2 INTIs, donde uno de ellos debería ser zidovudina (AZT) o tenofovir (TDF), según qué se administró en el régimen de primera línea. Atazanavir reforzado con ritonavir (ATV/r) o lopinavir/ritonavir (LPV/r) son los IP de elección.</p>
<b>Monitoreo de laboratorio</b>	<p>Todos los pacientes deberían tener acceso a un recuento de CD4 para optimizar los cuidados pre-TARV y el manejo de este. La prueba de ARN-VIH (CV) se recomienda en aquellos pacientes en los que se sospecha fracaso de tratamiento. El monitoreo de la toxicidad de los ARVs debería ser guiado por los síntomas.</p>
<b>Coinfección por TB/VIH</b>	<p>Independientemente del recuento de células CD4, los pacientes coinfectados con TB/VIH deberían iniciar el TARV lo más temprano posible después de iniciado el tratamiento tuberculostático.</p>
<b>Coinfección VIH/VHB</b>	<p>Independientemente del recuento de células CD4 o estadio clínico de la OMS, los pacientes que necesiten tratamiento para la infección por VHB deberían iniciar TARV. Los regímenes de primera y segunda línea para estos pacientes deberían incluir siempre TDF asociado a 3TC (lamivudina) o FTC (emtricitabina).</p>

**Cuadro 5: Cuando iniciar tratamiento antirretroviral**

Población	Guía TARV 2010	Guía TARV 2006
<b>Pacientes VIH+ asintomáticos, sin tratamiento previo</b>	CD4 $\leq$ 350 células/mm <sup>3</sup>	CD4 $\leq$ 200 células/mm <sup>3</sup>
<b>Pacientes VIH+ sintomáticos, sin tratamiento previo</b>	Estadio clínico 2 de la OMS, si CD4 $\leq$ 350 células/mm <sup>3</sup>  Estadios clínicos 3 o 4 de la OMS cualquiera sea el recuento de células CD4	Estadios clínicos 2 o 3 de la OMS y CD4 $\leq$ 200 células/mm <sup>3</sup>  Estadio clínico 3 de la OMS si CD4 no están disponibles  Estadio clínico 4 de la OMS cualquiera sea el recuento de CD4  Considere tratar a los pacientes en estadio clínico 3 de la OMS con CD4 entre 200 y 350 células/mm <sup>3</sup>
<b>Mujeres embarazadas VIH+</b>	CD4 $\leq$ 350 células/mm <sup>3</sup> independientemente de la presencia de síntomas o estadios clínicos 3 o 4 de la OMS cualquiera sea el recuento de células CD4	Estadios clínicos 1 y 2 de la OMS y CD4 $\leq$ 200 células/mm <sup>3</sup>  Estadio clínico 3 y CD4 $\leq$ 350 células/mm <sup>3</sup>  Estadio clínico 4 cualquiera sea el recuento de CD4
<b>Pacientes VIH+ coinfectados con TB, sin TARV previo</b>	Presencia de TB activa, cualquiera sea el recuento de células CD4	Presencia de TB activa y CD4 $\leq$ 350 células/mm <sup>3</sup>  El inicio del TARV puede demorarse si CD4 $\geq$ 200 células/mm <sup>3</sup>
<b>Pacientes VIH+ coinfectados con VHB, sin TARV previo.</b>	Pacientes que requieren tratamiento para su infección por VHB* cualquiera sea su recuento de células CD4.	Sin recomendaciones específicas.

\* La definición actual estándar de hepatitis crónica en países industrializados esta basada principalmente en parámetros histológicos obtenidos de la biopsia hepática, y/o la disponibilidad de VHB-ADN (CV), ambos recursos no se encuentran habitualmente disponibles en la gran mayoría de los entornos de recursos limitados. Una definición global de hepatitis crónica para entornos con recursos limitados, basada en parámetros simples clínicos o de laboratorio se encuentra bajo discusión.

**Cuadro 6: Con que comenzar tratamiento antirretroviral**

Población	Guía TARV 2010	Guía TARV 2006
<b>Pacientes adultos y adolescentes VIH+, sin tratamiento previo</b>	Sin cambios, pero en sitios donde se utilizan regímenes con d4T como la primera opción se debe desarrollar un plan para reemplazarlos por regímenes de primera línea basados en AZT o TDF, según un análisis de costos y viabilidad.	AZT o TDF + 3TC (o FTC) + EFV o NVP
<b>Mujeres embarazadas VIH+</b>	AZT es el de elección pero TDF es aceptable. EFV es una opción entre los INNTIs (no iniciar EFV en el primer trimestre del embarazo) Los beneficios de NVP superan los riesgos cuando el recuento de CD4 es entre 250 y 350 células/mm <sup>3</sup> En mujeres con exposición previa a regímenes para PTMI, remitirse a recomendaciones de TARV en la sección 13.2	AZT + 3TC + NVP
<b>Pacientes VIH + coinfectados con TB</b>	Sin cambios. El TARV debería iniciarse lo más temprano posible en todos los pacientes coinfectados con TB (dentro de las 8 semanas de iniciado el tratamiento tuberculostático).	AZT o TDF + 3TC (o FTC) + EFV
<b>Pacientes VIH + coinfectados con TB VHB</b>	Se necesitan regímenes basados en INNTIs que contengan TDF + 3TC (o FTC)	TDF + 3TC (o FTC) + EFV

**Cuadro 7: Tratamiento antirretroviral de segunda línea recomendado**

Población	Guía TARV 2010*		Guía TARV 2006
<b>Pacientes adultos y adolescentes VIH+</b>	Si se uso d4T o AZT en primera línea	TDF + 3TC (o FTC) + ATV/r o LPV/r	ABC + ddl o TDF+ ABC o ddl + 3TC o TDF + 3TC (± AZT) más ATV/r o FPV/r o IDV/r o LPV/r o SQV/r
	Si se uso TDF en primera línea	AZT + 3TC (o FTC) + ATV/r o LPV/r	

Población	Guía TARV 2010*		Guía TARV 2006
<b>Mujeres embarazadas VIH+</b>	Mismo régimen que el recomendado para adultos y adolescentes		ABC + ddl o TDF + ABC o ddl + 3TC o TDF + 3TC (± AZT) más  LPV/r o NFV o SQV/r
<b>Pacientes VIH + coinfectados con TB</b>	Si esta disponible rifabutina (150 mg 3 veces por semana)	Mismo régimen que recomendado en adultos	ABC + ddl o TDF+ ABC o ddl +3TC o TDF + 3TC (± AZT) más LPV/r o SQV/r con ajuste de la dosis de RTV  (LPV/r 400mg/400mg dos veces por día o LPV/r 800mg/200 mg dos veces por día o SQV/r 400mg/400mg dos veces por día)
	Si no hay rifabutina disponible	Usar la misma base de INTIs recomendados para adultos más  LPV/r o SQV/r con ajuste de la dosis de RTV (LPV/r 400mg/400mg dos veces por día o LPV/r 800mg/200 mg dos veces por día o SQV/r 400mg/400mg dos veces por día).	
<b>Pacientes VIH + coinfectados con VHB</b>	AZT + TDF + 3TC (o FTC) + ATV/r o LPV/r		Regimenes que contengan 3TC y/o TDF

\* ABC y ddl pueden considerarse buenas opciones de reemplazo en caso de toxicidad a TDF o AZT o que estos estén contraindicados.

## 13. CUÁNDO INICIAR EL TARV

### 13.1. Recomendaciones

---

1. Se recomienda tratar a todos los pacientes con un recuento de CD4  $\leq 350$  células/mm<sup>3</sup> independientemente del estadio clínico de la OMS.  
(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)
2. Se recomienda realizar una prueba de CD4 a todos los pacientes en estadio clínico 1 o 2 de la OMS para decidir cuándo iniciar el tratamiento.  
(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)
3. Se recomienda tratar a todos los pacientes en estadio clínico 3 o 4 de la OMS independientemente del recuento de CD4.  
(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

Al realizar estas recomendaciones, el Comité Revisor de Guías sobre TARV (el "grupo de trabajo") consideró importante evitar la mortalidad, el progreso de la enfermedad y el riesgo de transmisión de VIH además de los costos y la viabilidad.

### 13.2. Evidencia

---

La evidencia utilizada para formular estas recomendaciones sobre cuándo iniciar el TARV se basa en una revisión sistemática titulada *Momento oportuno del inicio de tratamiento para individuos adultos con infección por HIV*. (2) La revisión consistió en ensayos clínicos controlados, aleatorizados (ECAs) y estudios de cohorte, en los que el inicio del TARV se clasificó según el recuento de células de CD4. En base a la metodología GRADE la evidencia se clasificó según cada uno de los resultados críticos e importantes para determinar la necesidad de cambiar o no las actuales guías de la OMS.

Las recomendaciones están respaldadas por evidencias de calidad moderada para pacientes críticos y variables de resultado de salud pública provenientes de un ECA no publicado y un análisis post hoc incluido en un ECA. En el perfil GRADE de evidencia, los datos recopilados de estos dos estudios proporcionan evidencia moderada que indican que iniciar el TARV cuando el recuento de células de CD4 sea superior a 200 o 250 células/mm<sup>3</sup> reduce las tasas de mortalidad en pacientes con VIH, asintomáticos, sin TARV previo. El grupo de trabajo también revisó una gran cantidad de datos observacionales obtenidos de entornos con recursos limitados y de entornos con amplia disponibilidad de recursos que son consistentes con los datos obtenidos mediante ECAs, pero estos no aportaron a la calidad de evidencia. El grupo de trabajo consideró que las recomendaciones eran viables si eran introducidas en etapas, con la velocidad y expansión determinada por según la capacidad de los sistemas de salud, la población infectada por el VIH, la cobertura del TARV, la igualdad en el acceso y los fondos disponibles.

Modelos recientes y datos observacionales sugieren que más del 50% de los pacientes infectados con VIH con un estadio clínico 2 de la OMS pueden tener un recuento de CD4  $\leq 350$  células/mm<sup>3</sup>. Sin embargo, teniendo en cuenta el valor pronóstico incierto de algunos eventos

clínicos del estadio clínico 2 de la OMS, el grupo de trabajo recomendó que aquellos pacientes infectados con VIH en estadio clínico 1 y 2 de la OMS debieran acceder a una prueba de CD4 para decidir si es necesario iniciar el TARV.

### 13.3. Hallazgos principales

---

Evidencia de calidad moderada fundamenta una recomendación fuerte para iniciar el TARV según criterios de evaluación críticos, tales como riesgo de mortalidad absoluto, progresión de la enfermedad (incluyendo la TB), la producción de efectos adversos serios.

Un ECA específicamente orientado a determinar el momento óptimo para iniciar el TARV en pacientes adultos con VIH, asintomáticos, sin TARV previo. En el ensayo clínico *CIPRA HT-001* (2009) realizado en Haití se aleatorizaron 816 pacientes sin tratamiento previo con un recuento de CD4 de 200 a 350 células/mm<sup>3</sup> para recibir tratamiento temprano (inicio del TARV dentro de las 2 primeras semanas) comparado con el esquema de tratamiento estándar (inicio del TARV cuando el recuento de CD4 es <200 células/mm<sup>3</sup> o después de desarrollar una enfermedad definitoria de SIDA). (3) La mediana de CD4 al ingreso al estudio era de 280 células/mm<sup>3</sup> en el grupo de inicio temprano y de 282 células/mm<sup>3</sup> en el grupo de tratamiento estándar. El criterio de evaluación primario era la supervivencia y el secundario, la incidencia de TB. El Comité de Seguimiento de Datos y Seguridad (DSMB) recomendó suspender el estudio después de una mediana de seguimiento de 21 meses (1-44 meses). En el grupo de inicio temprano hubo 6 muertes y 18 casos de TB mientras que en el de inicio diferido hubo 23 muertes y 36 casos de TB, (mortalidad HR 4.0, p=0.0011; incidencia TB HR 2.0, p=0.0125). El 40% de los participantes del grupo de tratamiento estándar presentó durante la evolución un recuento de CD4 de <200 células/mm<sup>3</sup>, desarrollaron una enfermedad definitoria de SIDA o murieron.

El inicio temprano del TARV fue también examinado en un análisis post hoc de subgrupo (249 participantes) de un ECA. El ensayo clínico SMART es un estudio multi-céntrico realizado en 318 sedes de 33 países con altos y medios/bajos ingresos. El ensayo aleatorizó 5472 pacientes con un recuento de CD4 >350 células/mm<sup>3</sup> a seguir una estrategia de supresión virológica (supresión máxima y duradera de la carga viral) o a seguir con el tratamiento convencional (TARV diferido hasta llegar a un recuento de CD4 <250 células/mm<sup>3</sup>). (4) En un subestudio se analizaron 477 pacientes que eran sin tratamiento previo al ingresar al estudio (n=249) que no habían recibido TARV por un período >6 meses antes de la aleatorización (n=228) y que habían sido aleatorizados a iniciar TARV inmediatamente (con un recuento de CD4 >350 células/mm<sup>3</sup>) o retrasar el inicio hasta que el recuento de CD4 cayera por debajo de las 250 células/mm<sup>3</sup>, se observó una reducción de la progresión de la enfermedad y de acontecimientos graves no definitorios de SIDA cuando el TARV se iniciaba antes de que el recuento de CD4 cayera por debajo de 350 células/mm<sup>3</sup> comparado con un inicio diferido hasta que el recuento de CD4 cayera por debajo de las 250 células/mm<sup>3</sup>.

En el perfil GRADE, los datos recopilados de este ECA y del análisis post hoc del subgrupo proporcionaron una evidencia moderada que indica que iniciar el TARV en pacientes con recuentos de CD4 superiores a 200 o 250 células/mm<sup>3</sup> redujo las tasas de mortalidad en pacientes infectados por VIH asintomáticos y sin tratamiento previo. La evidencia sobre una

reducción en la morbilidad no fue importante debido a que hubo pocos eventos. La cantidad de efectos adversos también fue mínima.

Teniendo en cuenta que el ensayo *CIPRA-HT001* fue realizado en entornos con recursos limitados, resulta oportuno indicar un cambio en las directrices de la OMS.

El perfil GRADE indica que la calidad de estos datos estuvo limitada por imprecisión (hubo un solo ECA), evidencia indirecta (los datos aportados por el ensayo SMART surgieron de un análisis post hoc de un subgrupo) y potenciales sesgos (puede haber otros ensayos en los cuales no se realizaron o publicaron análisis similares de potenciales subgrupos dentro de un ensayo original).

Los resultados de los ensayos *CIPRA HT-001* y *SMART* son consistentes con los resultados aportados por cuatro estudios de cohorte realizados en países con recursos limitados y en países con disponibilidad de recursos, que demostraron que un inicio temprano del TARV está asociado con una disminución en la morbilidad y mortalidad. (5-8) No se realizaron cuadros utilizando la metodología GRADE para los cuatro estudios observacionales identificados en la revisión sistemática debido a que no aumentarían la calidad global de la evidencia. No se identificó ningún ensayo que evaluara el momento óptimo para iniciar el TARV en pacientes coinfectados con el VHB, el VHC, o ambos.

## 13.4. Beneficios y riesgos

---

### Beneficios

Las estimaciones realizadas con modelos predicen que entre 2010 y 2015 el inicio de TARV en pacientes con un recuento de CD4  $\leq 350$  células/mm<sup>3</sup> o en un estadio clínico 3 o 4 de la OMS resultaría en un aumento de la cantidad de personas que reciben TARV en un 49% (21.718.002 personas) y reduciría el número de muertes asociadas al VIH en un 20%. (9) Además, datos obtenidos de modelos matemáticos sugieren que un inicio temprano del TARV aporta beneficios adicionales en cuanto a la transmisión del VIH, tanto por vía sexual como por TMI siempre que haya buena cobertura de tratamiento y alta adherencia. (10) Un inicio temprano y la continuidad en el tiempo del TARV puede dar más impulso para cambiar a regímenes de primera línea menos tóxicos y a reducir los costos de las combinaciones de dosis fijas (CDF).

Datos observacionales y datos obtenidos de ECA confirman una alta incidencia de TB y de infecciones graves cuando el recuento de CD4 disminuye. (11,12) Por otro lado, en pacientes que recibieron TARV la incidencia de TB disminuyó del 54 al 92%. (13)

### Riesgos

Se estima que aumentando el umbral de inicio del TARV aumentaría el costo del TARV en un 57% entre 2010-2015. (9) Ampliar los criterios de tratamiento puede provocar que algunas personas con necesidades urgentes de recibir tratamiento sean desplazadas por personas para quienes el tratamiento puede ser beneficioso pero no urgente. Al recomendar un umbral de recuento de CD4 superior para iniciar tratamiento se debe observar el principio rector de dar prioridad en el acceso a aquellos con una necesidad urgente de recibir tratamiento.

Un inicio temprano significará que el paciente estará expuesto al TARV por más tiempo (entre 1 y 2 años más aproximadamente), aumentando las posibilidades de efectos secundarios asociados al TARV y de resistencia al TARV. No está claro si pacientes asintomáticos aceptarán realizarse la prueba para VIH o recibir TARV. Además, el impacto del inicio temprano sobre la adherencia es incierto.

### 13.5. Aceptabilidad y viabilidad

En las consultas previas, las PVV reconocieron los beneficios y brindaron un fuerte apoyo al inicio temprano del TARV. Sin embargo, expresaron sus preocupaciones sobre el aumento del riesgo de efectos adversos, la resistencia a los regímenes de primera línea, el desabastecimiento de fármacos y la falta de disponibilidad de los regímenes de segunda línea. El inicio temprano del TARV reducirá la actual disparidad respecto a las recomendaciones de tratamiento en entornos con recursos limitados y aquellos con amplia disponibilidad de recursos. Sin embargo, la cobertura de tratamiento parecerá disminuir. Los ministerios y quienes realizan donaciones sentirán presión para anunciar aumentos en el gasto. La viabilidad será reforzada si la introducción de umbrales más altos se realiza en etapas, con la velocidad y la totalidad determinada según la capacidad de los sistemas de salud, la población infectada por el VIH, la cobertura del TARV y los fondos disponibles.

### 13.6. Consideraciones clínicas

#### Cuadro 8: Determinación de estadios clínicos de la enfermedad del VIH en adultos y adolescentes

<b>Estadio clínico 1</b>
Asintomático Linfadenopatía persistente generalizada
<b>Estadio clínico 2</b>
Pérdida moderada de peso de causa desconocida (menos del 10% del peso corporal presumido o medido) Infecciones recurrentes de las vías respiratorias (sinusitis, amigdalitis, faringitis, otitis media) Herpes zoster Queilitis angular Úlceras orales recurrentes Erupciones pruriginosas papulares Dermatitis seborreica Infecciones fúngicas ungueales

### Estadio clínico 3

Pérdida grave de peso de causa desconocida (más del 10% del peso corporal presumido o medido)

Diarrea crónica de causa desconocida durante más de 1 mes

Fiebre persistente de causa desconocida (intermitente o constante durante más de un mes)

Candidiasis oral persistente

Leucoplasia oral vellosa

Tuberculosis pulmonar

Infecciones bacterianas graves (neumonía, meningitis, empiema, piomiositis, osteomielitis, artritis, bacteriemia, enfermedad pélvica inflamatoria grave)

Estomatitis aguda necrotizante, gingivitis o periodontitis

Anemia sin explicación (menos de 8 g/dL), neutropenia (menos de  $0.5 \times 10^9/l$ ) y/o trombocitopenia crónica (menos de  $50 \times 10^9/l$ )

### Estadio clínico 4

Síndrome de consunción por VIH

Neumonía por *Pneumocystis*

Neumonía bacteriana grave recurrente

Infección crónica por herpes simple (orolabial, genital o anorrectal durante más de 1 mes, o visceral de cualquier duración)

Candidiasis esofágica (o candidiasis de la tráquea, los bronquios o los pulmones)

Tuberculosis extrapulmonar

Sarcoma de Kaposi

Infección por citomegalovirus (retinitis o infección de otros órganos, no incluye ganglios, hígado o bazo)

Toxoplasmosis del sistema nervioso central

Encefalopatía por VIH

Criptococosis extrapulmonar, incluida la meningitis

Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Criptosporidiasis crónica

Isosporiasis crónica

Micosis sistémica (histoplasmosis, coccidioidomicosis)

Septicemia recurrente (incluida *Salmonella* no tifoidea)

Linfoma (cerebral o de células B, no-Hodgkin)

Carcinoma cervical invasivo

Leishmaniasis atípica diseminada

Nefropatía asociada al VIH sintomática o miocardiopatía asociada al VIH

Fuente: Revised WHO clinical staging and immunological classification of HIV and case definition of HIV for surveillance, 2006

### Cuadro 9: Criterios para iniciar TARV en poblaciones especiales

Población	Condición clínica	Recomendación
<b>Individuos asintomáticos (incluidas mujeres embarazadas)</b>	Estadio clínico 1 de la OMS	Iniciar TARV si CD4 $\leq$ 350
<b>Individuos sintomáticos (incluidas mujeres embarazadas)</b>	Estadio clínico 2 de la OMS	Iniciar TARV si CD4 $\leq$ 350
	Estadio clínico 3 o 4 de la OMS	Iniciar TARV sin importar el recuento de CD4
<b>Coinfección con TB y hepatitis por virus B</b>	TB activa	Iniciar TARV sin importar el recuento de CD4
	Infección por VHB que requiere tratamiento*	Iniciar TARV sin importar el recuento de CD4

\* La definición actual estándar de hepatitis crónica en países industrializados esta basada principalmente en parámetros histológicos obtenidos de la biopsia hepática, que es un recurso no usualmente disponible en la gran mayoría de los entornos de recursos limitados. Una definición global de hepatitis crónica para entornos de recursos limitados basada en parámetros simples clínicos o de laboratorio se encuentra bajo discusión.

Mientras que aumentar el acceso a las pruebas de CD4 es una prioridad, la falta de recuento de células CD4 no debería ser una barrera para iniciar el TARV. Para programas de TARV en aquellos países con alta cantidad de personas infectadas por el VIH, se seguirán utilizando los criterios clínicos para iniciar el TARV. En entornos con recursos limitados y en aquellos con amplia disponibilidad de recursos, hay una tendencia hacia un inicio más temprano del TARV. Sin embargo, todavía hay muchas personas que se presentan a la primera visita en estadios avanzado de la enfermedad por VIH, con un recuento de CD4  $<$ 200 células/mm<sup>3</sup> o con infecciones oportunistas. (14,15)

#### Evaluación clínica

La estadificación clínica se realiza con el fin de ser utilizada cuando la infección por el VIH ha sido confirmada mediante pruebas de anticuerpos del VIH. Se utiliza para orientar las decisiones sobre cuándo iniciar profilaxis con cotrimoxazol y cuándo iniciar TARV. El cuadro 8

*(Determinación de estadios clínicos de la enfermedad del VIH en adultos y adolescentes)* y el anexo 21.5 *(Criterios para definir eventos clínicos relacionados con el VIH en adultos y adolescentes)* detallan los eventos clínicos de cada estadio y los criterios para reconocerlos.

Independientemente del recuento de células CD4, el TARV debería iniciarse en todos aquellos individuos con enfermedad avanzada por VIH (estadio clínico 3 o 4 de la OMS). Ambos estadios clínicos 3 y 4 de la OMS son independientemente indicativos de mortalidad asociada al VIH. Evaluar la necesidad de TARV en aquellos individuos con estadio clínico 2 de la OMS presenta algunos desafíos. Algunos eventos clínicos del Estadio 2 de la OMS podrían ser más indicativos de la progresión de la enfermedad por VIH que otros. Por ejemplo, las erupciones pruriginosas papulares (EPP) generalmente se presentan cuando el recuento de CD4 es  $<200$  células/mm<sup>3</sup>, y la mayoría de los médicos recomendaría iniciar el TARV ante una EPP y cuando el recuento de CD4 no está disponible. (20,21) En cambio, las úlceras orales recurrentes o las infecciones fúngicas ungueales generalmente no serían considerados eventos clínicos ante los cuales iniciar el TARV. Dada la incertidumbre con la cual los eventos clínicos del Estadio 2 de la OMS predicen la mortalidad y la progresión de la enfermedad, los individuos infectados por el VIH con estadio clínico 2 de la OMS deberían tener prioridad en el acceso al recuento de CD4 para decidir si debería iniciarse el TARV. La misma recomendación de fomentar las pruebas de CD4 se aplica para individuos asintomáticos (estadio clínico 1 de la OMS); siendo el objetivo identificar a los individuos con un recuento de CD4 bajo que se encuentran bien, pero que necesitan iniciar TARV.

### **Evaluación inmunológica**

El aumento de las pruebas y la consejería iniciada por el proveedor (PCIP) y de las pruebas voluntarias (PV) junto con una evaluación inmunológica (pruebas de CD4), son sumamente importantes para lograr un diagnóstico temprano y para iniciar el TARV antes de que las personas muestren un deterioro clínico o presenten su primera infección oportunista.(22) Realizar el recuento de células CD4 en la primera visita o antes de iniciar el TARV permite guiar la decisión de cuándo iniciar el TARV y sirve como base para los casos en que las pruebas de CD4 se utilizan para monitorear el TARV. El TARV debe iniciarse en todos aquellos individuos con un recuento de CD4  $\leq 350$  células/mm<sup>3</sup>. El recuento absoluto de CD4 fluctúa en distintos individuos, y puede variar con enfermedades intercurrentes. Si es posible, las pruebas de CD4 deberían repetirse si una decisión principal depende de estos valores, más que usar un solo valor. Las mediciones seriales son más informativas que el valor individual ya que reflejan tendencias a lo largo del tiempo. No se recomienda utilizar el recuento de linfocitos totales como guía para decidir tratamientos en adultos y adolescentes.

### **Evaluación virológica**

En entornos con recursos limitados, la carga viral plasmática (VIH-ADN) no se considera indispensable antes del inicio del TARV. Sin embargo, se necesita expandir el acceso a la prueba de carga viral para mejorar la precisión del diagnóstico de fracaso. Detectar un fracaso virológico temprano permite realizar intervenciones para mejorar la adherencia y la preservación de la eficacia de regímenes de segunda línea. (23)

## 14. CON QUÉ INICIAR EL TARV

### 14.1. Recomendaciones

---

En pacientes sin tratamiento previo se recomienda comenzar con uno de los regímenes que se detallan a continuación:

- AZT + 3TC + EFV
- AZT + 3TC + NVP
- TDF + 3TC (o FTC) + EFV
- TDF + 3TC (o FTC) + NVP

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)*

Debido a que el costo de la estavudina (d4T) es relativamente bajo y a que en muchos países se considera régimen de elección, el grupo de trabajo analizó específicamente los estudios de regímenes basados en d4T. Al realizar estas recomendaciones, el grupo de trabajo señaló que es importante evitar la indeseable toxicidad del d4T, potencialmente peligrosa para la vida. También consideró importante seleccionar regímenes adecuados para la mayoría de los grupos de pacientes con los beneficios de utilizar combinaciones de drogas fijas que proporcionen mayor durabilidad del tratamiento. La información disponible sugiere que el abacavir (ABC) y la didanosina (ddl) tienen serias restricciones para ser utilizados en regímenes de primera línea (toxicidad y costo) por lo que el panel comparó regímenes basados en AZT, TDF y d4T.

### 14.2. Evidencia

---

Utilizando una revisión sistemática de Cochrane, el inicio del tratamiento de la infección por VIH con un esquema de tres ARVs fue estudiado en ECAs, otros ensayos controlados, estudios de cohorte y estudios de caso-control. Las variables de resultado que interesaron fueron mortalidad, progresión de la enfermedad y respuesta virológica al TARV (la proporción de individuos que suprimió la replicación viral a niveles de indetectabilidad, definida como <40, <400 o <500 copias/ml), efectos adversos graves (*Division of AIDS adverse event toxicity scale, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA, 2004*), adherencia, tolerabilidad y retención, y respuesta inmunológica al TARV (cambios en la media o mediana del recuento de células CD4 basal). La calidad de la evidencia fue evaluada utilizando perfiles de evidencia elaborados mediante el sistema GRADE.

Se compararon las siguientes intervenciones específicas:

- Regímenes basados en dos INTI que incluyen d4T vs. Regímenes basados en dos INTI que incluyen AZT
- Regímenes basados en dos INTI que incluyen TDF vs. Regímenes basados en dos INTI que incluyen AZT o d4T
- 2 INTIs + NVP vs. 2 INTIs + EFV

La evidencia actual sugiere que los nuevos regímenes recomendados son comparables en términos de eficacia, con un mejor perfil de toxicidad global que los regímenes basados en d4T. Las recomendaciones del grupo de trabajo fueron reafirmadas por perfiles de evidencia

elaborados mediante el sistema GRADE fundamentados por ECAs, ensayos clínicos no aleatorizados y estudios observacionales en países con ingresos medios/bajos, los cuales no demostraron superioridad entre AZT y TDF, o entre NVP y EFV como parte de una combinación del TARV para pacientes sin tratamiento previo.

### 14.3. Resumen de los principales hallazgos

---

Esta revisión sistemática no encontró evidencia proveniente de ECAs, ensayos clínicos no aleatorizados o estudios observacionales realizados en entornos con recursos limitados que claramente indiquen la superioridad de los regímenes basados en AZT, d4T o TDF o la superioridad del EFV o de la NVP en regímenes basados en combinaciones de tres drogas para pacientes sin tratamiento previo.

Aquellos estudios en los que se comparó o se está comparando el uso de AZT con el de d4T en diferentes combinaciones proporcionan evidencia razonablemente fuerte de que los regímenes que contienen AZT y d4T son equivalentes. (24-33) Estos estudios tienen ciertas limitaciones y la calidad global de la evidencia según el sistema GRADE es muy baja. Cinco de los seis estudios fueron abiertos, varios estudios compararon AZT + 3TC con d4T + ddI, dificultando potencialmente la comparación directa entre el AZT y el d4T, y otros utilizaron inhibidores de la proteasa como tercera droga. El estudio *The Adult Antiretroviral Treatment and Resistance Study* (TSHEPO) en Botswana compara directamente las combinaciones de AZT + 3TC + NVP o EFV con d4T + 3TC + NVP o EFV. (34)

Tres ECAs compararon regímenes basados en TDF con regímenes basados en d4T o AZT. En dos de estos estudios se utilizó 3TC como segundo INTI y dan lugar a comparaciones directas (35,36); el tercero comparó AZT + 3TC con TDF + FTC. (37) Dos de estos estudios mostraron resultados equivalentes; la eficacia y la seguridad eran similares para el régimen AZT + 3TC + EFV comparado con d4T + 3TC + EFV y para TDF + FTC + EFV comparado con TDF + 3TC + EFV. (35,36)

El tercer estudio comparó TDF + 3TC con AZT + 3TC, ambos con una toma diaria de NVP y fue discontinuado prematuramente después del fracaso para suprimir la replicación viral en 8 de 35 pacientes de la rama que recibía TDF + 3TC + NVP. (35,36) En otros dos estudios de menor tamaño se encontraron tasas similares de fracasos para suprimir la replicación viral en pacientes que recibían NVP una vez al día. (38,39) Sin embargo, en el estudio ARTEN (que comparó Atazanavir/Ritonavir contra Nevirapina ambos en un esquema con Tenofovir y Emtricitabina) se aleatorizaron 569 pacientes que recibieron NVP 200 mg dos veces al día, NVP 400 mg una vez al día, o ATV /r 300/100mg una vez al día cada uno suministrado con TDF/FTC una vez al día, se demostró no inferioridad en el criterio de evaluación primario (CV indetectable en la semana 48) entre las ramas combinadas de NVP y la rama de ATV/r. (40)

Los datos obtenidos del estudio ATHENA (*AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands*) y del *Swiss HIV Cohort Study* (4471 pacientes fueron tratados con NVP dos veces al día y 629 que recibieron NVP una vez al día) sugieren que la NVP una vez al día es al menos tan eficiente como la NVP dos veces al día. (41)

Evidencia adicional surge de estudios observacionales que no fueron incluidos en los perfiles de evidencia elaborados mediante el sistema GRADE. Ninguno fue realizado en entornos de ingresos medios o bajos. Estos estudios demostraron que los regímenes que contenían TDF se asociaban a mayor proporción de viremia no detectable (42), a menor tasa de cambio debido a la toxicidad (43) y mayor durabilidad global (44) pero a tasas más bajas de aumento de células de CD4. (45,46) Dos estudios observacionales demostraron que TDF/FTC o 3TC era menos costoso que AZT + 3TC. (47,48)

Seis ECAs en los que se ha comparado la NVP al EFV no encontraron diferencias respecto a la eficacia. (49-54) Un ECA demostró que el EFV presentaba menos probabilidades de asociarse al desarrollo de resistencia antirretroviral que la NVP. (53) Según el sistema GRADE, el nivel de evidencia se ubica entre moderado y alto, excepto respecto a la resistencia a la droga, que fue analizada en un solo estudio. Diversos estudios en curso aportarán datos sobre estos temas.

La revisión sistemática de la seguridad y la toxicidad del d4T elaborada para la revisión de esta guía reportaron datos de tres ECAs y 24 estudios observacionales, en los que el d4T se asocia a neuropatía periférica, lipodistrofia y acidosis láctica.

#### **14.4. Beneficios y riesgos**

---

##### **Beneficios**

Introducir el AZT y el TDF en forma progresiva reducirá el riesgo de acidosis láctica grave asociada al d4T y de toxicidad mitocondrial a largo plazo (particularmente lipodistrofia y neuropatía periférica), y tiene el potencial de mejorar la adherencia y reducir la pérdida de seguimiento. El TDF puede ser suministrado una vez al día y en CDF. La combinación TDF + 3TC o FTC es la combinación de INTI recomendada en presencia de coinfección con VHB. AZT + 3TC es la combinación de INTI de elección en mujeres embarazadas. Habrá menos cambios en las mismas líneas aumentando la duración y la seguridad de los regímenes.

##### **Riesgos**

AZT y TDF pueden requerir mayor monitoreo de laboratorio que los regímenes basados en d4T. La anemia (asociada al AZT) y la toxicidad renal (asociada al TDF) pueden constituir una preocupación entre las PVV y los prestadores de salud. Se desconoce si el TDF requiere un monitoreo continuo de la función renal en todos los individuos o únicamente en poblaciones especiales (personas mayores, pacientes de bajo peso, pacientes que toman concomitantemente drogas con toxicidad renal o con enfermedades como la diabetes y la hipertensión). El TDF ha sido asociado a pérdida mineral ósea. (58) De un estudio realizado recientemente en adolescentes para evaluar la seguridad y la efectividad, surgió que en personas con  $\geq 12$  años de edad y que pesan  $\geq 35$ kg se de administrar la misma dosis recomendada en adultos. (58) Además de la anemia, el AZT se asocia a efectos gastrointestinales secundarios, miopatía proximal e hiperpigmentación cutánea. No todas estas opciones están actualmente disponibles como CDF completo (AZT + 3TC + EFV, TDF + 3TC (o FTC) + NVP).

A pesar de que se está llevando a cabo una reducción progresiva en el uso del d4T, esta droga puede ser conservada como medida provisoria si se inician planes para monitorear y controlar la toxicidad. En determinadas situaciones, el uso d4T puede constituir una alternativa aceptable, por ejemplo en los casos en que el TDF y el AZT están contraindicados.

#### 14.5. Aceptabilidad y viabilidad

Así como la evidencia actual sugiere que los regímenes recomendados son superiores en términos de eficacia, los distintos países deberían seleccionar uno de estos regímenes de elección para la mayoría de los pacientes que inicien TARV basándose en factores relacionados a la aceptabilidad y viabilidad, tales como:

- cantidad de individuos que necesiten iniciar el TARV según objetivos establecidos para 2010 y 2015
- cantidad de individuos que inician TARV que han estado/están
- coinfección por VIH/TB o coinfección por VIH/VHB activa crónica
- anemia (debido a malaria, parásitos intestinales, varios embarazos u otras causas)
- mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil
- gasto estimado por individuo que necesita TARV (basado en criterios de inicio nacionales)
- disponibilidad de CDF
- costo de los regímenes dentro del país
- requerimientos de laboratorio determinados por los países para monitorear toxicidad
- necesidades de formación para introducir y el manejo de estos regímenes
- los diferentes países deberán crear modelos de asistencia que ayuden la toma de decision es

**Cuadro 10: TARV de elección para pacientes adultos y adolescentes sin tratamiento previo**

Población	Opciones de elección	Comentarios
<b>Adultos y adolescentes</b>	AZT o TDF + 3TC o FTC + EFV o NVP	Elegir los regimenes de elección aplicables a la mayoría de las PVV.  Usar CDFs.

Población	Opciones de elección	Comentarios
<b>Mujeres embarazadas</b>	AZT + 3TC + EFV o NVP	No iniciar EFV en el primer trimestre  TDF es un opción aceptable  En mujeres con exposición previa a regimenes para PTMI, remitirse a recomendaciones de TARV en el Cuadro 11
<b>Coinfección VIH/TB</b>	AZT o TDF + 3TC o FTC + EFV	Iniciar el TARV lo más temprano posible (dentro de las 8 semanas) después de iniciado en tratamiento de la TB.  Triple INTIs o NVP son opciones aceptables si EFV no puede ser usado.
<b>Coinfección VIH/VHB</b>	TDF + 3TC o FTC + EFV o NVP	Considerar tamizaje con HBsAg antes de comenzar TARV, especialmente si TDF no es el INTI de primera línea preferido.  Se requiere el uso de dos ARV con actividad anti-VHB.

#### 14.6. La elección entre NVP y EFV

El NVP y el EFV poseen una eficacia clínica comparada cuando son administrados en regímenes combinados. Sin embargo, al momento de elegir un INNTI deberían tenerse en cuenta las diferencias en los perfiles de toxicidad, el potencial de presentar interacciones con otros tratamientos, y el costo. (54,59)

Con la NVP se observa mayor incidencia de erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson y hepatotoxicidad que con el EFV. (54) Dentro 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 hepatotoxicidad o reacciones cutáneas graves debe discontinuarse la NVP en forma permanente y no reiniciarse. La NVP es el INNTI preferido para las mujeres si existe la posibilidad de embarazo o para usar durante el primer trimestre del embarazo. Aunque existen datos contradictorios con respecto a un incremento de la hepatotoxicidad en mujeres con recuento de CD4 entre 250 y 350 células/mm<sup>3</sup>; el grupo de trabajo manifestó que la evidencia es limitada como para generar preocupación pero aún así la NVP debe usarse con cautela en mujeres con recuentos de CD4 >250 células/mm<sup>3</sup> o cuando no se cuenta con recuento de CD4. Cuando se inicia tratamiento con NVP en mujeres con recuento de CD4 entre 250 y 350 células/mm<sup>3</sup> se aconseja un estricto monitoreo clínico (y de laboratorio si es posible) durante las primeras 12 semanas de tratamiento.

El EFV se utiliza una vez al día y suele ser bien tolerado, pero es relativamente costoso y en la actualidad está menos disponible que la NVP. Se asocia principalmente con toxicidad del sistema nervioso central (SNC), y posiblemente, aunque no haya evidencia, con teratogenicidad, si es administrado durante el primer trimestre del embarazo (pero no en el segundo y tercer trimestre) y erupciones cutáneas que suelen ser leves y de resolución espontánea y que por lo general no requieren discontinuar el tratamiento. Los síntomas del SNC son comunes. Aunque típicamente desaparecen después de dos a cuatro semanas de tratamiento en la mayoría de los pacientes, tales síntomas pueden persistir por meses, lo que requiere discontinuar el tratamiento. El EFV debe evitarse en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica grave, cuando exista la posibilidad de embarazo (por ejemplo, mujeres en edad fértil salvo que aseguren el uso de un método anticonceptivo eficaz) y durante el primer trimestre de embarazo. El EFV es el INNTI preferido para personas con coinfección de VIH/TB que reciben un tratamiento tuberculostático basado en rifampicina.

Existen situaciones clínicas en las cuales se debe reemplazar el EFV con NVP. La situación más común se presenta cuando los pacientes cambian temporalmente de NVP a EFV porque necesitan recibir tratamiento tuberculostático basado en rifampicina y una vez finalizado el tratamiento para la TB retoman la NVP y cuando los pacientes presentan efectos adversos persistentes del SNC. En este caso, se debe suspender el EFV y comenzar inmediatamente con una dosis completa de NVP (200mg dos veces al día), no siendo necesario aumentar la dosificación escalonada de NVP. (60,61)

## 14.7. AZT + 3TC + EFV

---

Al recomendar AZT + 3TC + EFV como régimen de primera línea, el grupo de trabajo consideró importante la utilidad del EFV en el tratamiento de la coinfección por VIH/TB.

### Eficacia y seguridad

Esta opción está respaldada por un nivel de evidencia según el sistema GRADE, bajo (para el AZT) o moderado (para el EFV), ante las variables críticas de mortalidad, progresión clínica y efectos adversos graves.

En la revisión sistemática de la toxicidad del AZT, el bajo peso corporal y el recuento de células CD4 no predijeron anemia asociada al AZT. (62,63) Las tasas de anemia varían considerablemente. Los factores de riesgo para el desarrollo de la anemia incluyen malaria, embarazo, malnutrición y enfermedad avanzada por VIH. En un estudio DART (*Development of Antiretroviral Therapy*) se evaluó la prevalencia, la incidencia y los factores predictivos de anemia grave asociada a regímenes basados en AZT y administrados a pacientes adultos africanos. (63) Más del 6% de las personas que recibieron AZT desarrollaron anemia grado 4 (según la escala en grados del ACTG) a los 12 meses. Según datos recopilados de nueve países con programas apoyados por PEPFAR, el 12% debió suspender el AZT por anemia o intolerancia gastrointestinal.(64) En Uganda, el 25% de 1029 pacientes que iniciaron TARV basado en d4T requirió un cambio de tratamiento, reemplazando el d4T por AZT debido a la toxicidad del d4T. (65) El 5% requirió un cambio por otra droga debido a la toxicidad del AZT.

La revisión de la toxicidad del EFV mostró efectos adversos sobre el SNC tolerables o de resolución espontánea y una falta de certidumbre sobre el riesgo de teratogenicidad en humanos. En la variable resistencia a ARVs (a diferencia de las variables críticas de mortalidad, progresión de enfermedad y efectos adversos) el EFV podría ser superior a la NVP.

No se recomienda iniciar tratamiento con EFV en el primer trimestre del embarazo aunque puede iniciarse en el segundo y el tercer trimestre. Con respecto al potencial del EFV de causar defectos en el tubo neural hay evidencia de muy baja calidad y contradictoria. Las tasas globales de defectos descritos al nacimiento asociados a EFV, NVP, LPV/r o TDF parecen similares y son consistentes con las tasas que surgen de los registros de defectos congénitos en la población de la población general. Sin embargo, los defectos en el tubo neural descritos al nacimiento son raros, con una incidencia del 0,1% en la población general. Los datos prospectivos actuales son insuficientes para evaluar el riesgo de defectos en el tubo neural después de una exposición en el primer trimestre del embarazo; pero permiten descartar que hubiera un incremento de 10 veces o más (es decir, un aumento en el riesgo de 0,1% a >1%). Teniendo en cuenta que el tubo neural se cierra a los 28 días de gestación y muy pocos embarazos se reconocen en ese lapso, el mayor riesgo de administrar EFV se presenta en mujeres que pueden quedar embarazadas durante el tratamiento. Es difícil estimar ese riesgo. Se recomienda el uso de regímenes que no incluyan EFV en aquellas mujeres en edad fértil o que planean quedar embarazadas para evitar el alto riesgo de exposición intraútero (desde la concepción hasta el día 28 de gestación). Si el embarazo se reconoce antes de los 28 días de gestación, se debe suspender el EFV y debe ser sustituido por NVP o un IP. Si el embarazo se reconoce después de los 28 días de gestación, puede continuarse con el EFV. No existe indicación para interrumpir el embarazo en mujeres que han recibido EFV durante el primer trimestre del embarazo.

### **Riesgo, beneficios y aceptabilidad**

El AZT debe administrarse dos veces al día y actualmente no hay disponible una CDF con las tres drogas (la CDF de AZT+3TC está disponible).

Las toxicidades potencialmente problemáticas asociadas al AZT, como miopatía proximal, intolerancia gastrointestinal, hiperpigmentación cutánea y lipodistrofia no son infrecuentes.

Se recomienda administrar EFV en pacientes que reciben un esquema tuberculostático basado en rifampicina. El EFV no está aprobado en menores de 3 años (y no existen datos suficientes sobre la dosis apropiada para ese grupo etéreo). Estudios recientes demostraron que el uso de monodosis de NVP para la prevención de la transmisión maternoinfantil puede comprometer la respuesta al EFV debido a resistencia cruzada. El EFV se asocia a efectos adversos sobre el SNC los cuales son frecuentes.

## **14.8. AZT + 3TC + NVP**

---

Al recomendar AZT + 3TC + NVP como régimen de primera línea, el grupo de trabajo consideró importante la posibilidad de administrarlo en embarazadas. Está ampliamente disponible, hay gran experiencia en su uso y es menos costoso que los regímenes que contienen EFV.

## Eficacia y seguridad

La NVP puede ser inferior al EFV en la variable de resultado resistencia a ARV (en comparación con las variables de resultado predeterminados mortalidad, progresión de enfermedad y efectos adversos graves). (53) En base a cuestiones de seguridad referidas en algunos de estos estudios, la FDA advirtió evitar el uso de NVP en mujeres con un recuento de células CD4 elevado. La presente revisión sobre la seguridad de la NVP en mujeres con recuento de CD4 entre 250 y 350 células/mm<sup>3</sup> no confirmó un aumento del riesgo de efectos adversos graves. La evidencia disponible se basa principalmente en revisiones retrospectivas o en estudios abiertos, con un ECA y dos análisis *post hoc* dentro del ECA (estudio 2NN). (54, 67) Los datos son contradictorios; algunos estudios reportaron tasas aumentadas de hepatotoxicidad e hipersensibilidad (54,67-72) y otros no. (73-80) Dos de estos ensayos se realizaron en mujeres embarazadas. Otros estudios no reportaron ninguna diferencia en efectos adversos en aquellos pacientes con supresión virológica que cambiaron a NVP, independientemente del recuento de células CD4. (76,81,82) Estos estudios respaldan el concepto de que la supresión de la carga viral constituye un factor protector de la hipersensibilidad asociada a la NVP cuando los pacientes deben cambiar de un régimen basado en EFV (o IP) a NVP. A pesar de que se ha realizado una buena cantidad de estudios en entornos de recursos limitados, la recomendación de usar con cautela la NVP en pacientes con niveles altos de CD4 surge de entornos con ingresos bajos y medios. (54) Se demostró un incremento en el riesgo de hipersensibilidad y hepatotoxicidad en hombres con un recuento de CD4 >400 células/mm<sup>3</sup>. (83)

El grupo de trabajo informó que hay poca evidencia disponible para causar preocupación sobre el uso de NVP en mujeres con recuentos de CD4 entre 250-350 células/mm<sup>3</sup> pero insistió sobre el uso cauteloso de la NVP en mujeres con recuentos de CD4 >250 células/mm<sup>3</sup> o en aquellas mujeres cuyo recuento de células CD4 no está disponible. El grupo de trabajo concluyó que los beneficios de usar NVP en esta situación superan los riesgos de no iniciar TARV pero insistió en un estricto monitoreo clínico (y de laboratorio, si es posible) de las primeras 12 semanas cuando se inicia un tratamiento basado en NVP en mujeres con un recuento de CD4 entre 250 a 350 células/mm<sup>3</sup> o en mujeres cuyo recuento de CD4 no está disponible y en hombres con un recuento de CD4 >400 células/mm<sup>3</sup> o cuando el recuento de CD4 no está disponible.

## Riesgo, beneficios y aceptabilidad

El régimen está ampliamente disponible, apto para población pediátrica y adulta, es el régimen de elección en embarazadas y hay amplia experiencia en programas de VIH. Existen CDF de los tres medicamentos para adultos y niños. En algunos países ya se administra esta combinación o su uso se está considerando. Las PVV demandan un bajo número de comprimidos y CDF, pero los efectos adversos asociados al AZT y la NVP pueden resultar inaceptables. La hepatotoxicidad y/o la erupción cutánea pueden poner en peligro la vida (pero no existe una clara relación entre el recuento de CD4 y el género). No se recomienda el uso combinado de rifampicina y NVP debido a sus interacciones medicamentosas salvo en situaciones donde no se dispone de otras alternativas de TARV. El aumento escalonado de la dosis de NVP agrega complejidad. Estudios recientes demostraron que el uso de una dosis única de NVP (Sd-NVP) para la PTMI puede comprometer la respuesta virológica. (84)

## 14.9. TDF + 3TC (o FTC) + EFV

---

Al recomendar TDF + 3TC (o FTC) + EFV como régimen de primera línea, el grupo de trabajo consideró importante la facilidad de uso (puede administrarse una píldora una vez al día), y su utilidad en pacientes coinfectados por VIH/VHB.

### Eficacia y seguridad

Nivel de evidencia bajo (para el TDF) y moderado (para el EFV), según el sistema GRADE, respaldan el uso de TDF + 3TC (o FTC) + EFV ante las variables de mortalidad, progresión de la enfermedad y efectos adversos graves. Los datos disponibles sobre la toxicidad del TDF sugieren bajas tasas de toxicidad renal en pacientes previamente evaluados. Sin embargo, la tasa basal de enfermedad renal en pacientes africanos parecería ser mayor que en poblaciones no africanas.

El perfil de evidencia elaborado mediante el sistema GRADE para esta revisión no demostró ninguna diferencia en la frecuencia de efectos adversos (cambios en la creatinina, proteinuria, todos los efectos adversos grado 3 o 4 o interrupción del tratamiento) en pacientes bajo regímenes que contienen TDF en comparación con otros regímenes. El perfil demostró imprecisión (un estudio farmacocinético) y limitaciones (escaso número de pacientes). La incidencia acumulativa de nefrototoxicidad en regímenes que contienen TDF ha sido reportada de 1% a 4%, y la tasa de incidencia del Síndrome de Fanconi de 0,5% a 2,0%, sin relación entre enfermedad renal y género, edad o raza.(85,86) Un solo estudio (abierto, de 86 participantes) demostró datos de entornos de recursos limitados (Brasil, Argentina y la República Dominicana), sin provocar interrupción debido a efectos adversos renales. (87) Un informe elaborado en 2007 sobre todas las reacciones medicamentosas adversas después de su lanzamiento al mercado hasta abril de 2005, en el que participaron 10.343 individuos en países desarrollados que usan TDF, demostró que se observaron efectos adversos graves en el 0,5% de los participantes y alteraciones en los niveles de creatinina sérica en el 2,2% de los pacientes. Los factores de riesgos para el aumento de la creatinina sérica fueron: uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, creatinina sérica elevada, bajo peso, edad avanzada y bajo recuento de células de CD4. Un estudio realizado entre 15 mujeres embarazadas con opciones reducidas de tratamiento reveló depuración de creatinina >90 ml/min en todas salvo en una mujer que experimentó una disminución transitoria.(88)

### Riesgo, beneficios y aceptabilidad

Se encuentran disponibles CDFs que implican la toma de un reducido número de comprimidos (un comprimido una vez al día), lo que es muy bien aceptado por las PVV.

Dos drogas del régimen resultan eficaces contra el VHB, no requiere aumento progresivo de dosis y se puede usar esta combinación en pacientes que reciben tratamiento tuberculostático basado en rifampicina. Existen datos limitados sobre el uso de TDF sin monitoreo continuo de la función renal en entornos de recursos limitados. El TDF no está aprobado en niños y adolescentes, y existen datos limitados sobre la seguridad del uso de TDF en embarazadas.

El uso de TDF sin monitoreo continuo de la función renal, principalmente en aquellos pacientes con alto riesgo de padecer complicaciones renales, puede generar preocupaciones entre los profesionales clínicos. Si se requiere monitoreo de laboratorio de la creatinina en forma rutinaria el costo aumentaría. El uso de este régimen es viable únicamente cuando el monitoreo de la función renal se encuentra disponible o cuando no se considera un requisito esencial.

Se debe utilizar un régimen alternativo que no contenga EFV durante el primer período de embarazo o en mujeres que desean quedar embarazadas.

#### **14.10. TDF + 3TC (o FTC) + NVP**

---

Al recomendar TDF + 3TC (o FTC) + NVP como régimen de primera línea de elección, el grupo de trabajo consideró importante el bajo costo comparado con los regímenes que contienen EFV y por su eficacia en el tratamiento de la coinfección por VIH/VHB.

##### **Eficacia y seguridad**

En secciones anteriores se discutió la seguridad del TDF y la NVP.

##### **Riesgo, beneficios y aceptabilidad**

Dos drogas del régimen resultan eficaces contra el VHB. La cantidad de comprimidos es reducida y este régimen tiene el potencial de ser administrado una vez al día. La experiencia programática con esta combinación es limitada y diversos estudios han descrito un aumento en las tasas de fracaso virológico comparado con TDF + 3TC o FTC + EFV.(53)

#### **14.11. Regímenes basados en tres INTI**

---

Se recomienda el uso de regímenes de tres nucleósidos (AZT + 3TC + ABC o AZT + 3TC + TDF) en casos de intolerancia que impida administrar INNTI o en aquellos pacientes que son incapaces de tolerar los regímenes basados en INNTI o cuando están contraindicados los INNTI, especialmente en las siguientes situaciones:

- Coinfección por VIH/TB
- Mujeres embarazadas
- Hepatitis viral crónica tipo B
- Infección por VIH-2

*(Recomendación condicional, calidad de evidencia baja)*

Estos dos regímenes basados en tres INTI pueden ser considerados como regímenes alternativos de primera línea en casos de intolerancia a ambos INNTI, o cuando el uso de un régimen basado en NVP está contraindicado y el EFV no está disponible, en casos de coinfección con TB, en pacientes con hepatitis crónica tipo B o en casos de infección por VIH-2. Datos recientes surgidos del ensayo DART, en el cual la mayoría de los pacientes se encontraba bajo un régimen de AZT + 3TC + TDF, demostró una buena respuesta clínica y tasas de supervivencia de alrededor del 90% después de cinco años de seguimiento. (63)

Sin embargo, algunas combinaciones específicas de tres INTI, tales como ABC + 3TC + TDF y TDF + ddI + 3TC, mostraron altas tasas de fracaso virológico y no se deben usar. En casos de infección por VIH-2, algunos estudios sugieren un alto grado de fracaso virológico con el régimen basado en tres nucleósidos AZT+3TC+ABC, en comparación con regímenes de IP reforzados.

#### **14.12. Estavudina (d4T)**

---

En entornos de recursos limitados, la estavudina (d4T) sigue desempeñando un papel crucial en el progreso del TARV, donde aproximadamente el 56% de los regímenes que se usan en el tratamiento del VIH aún contienen d4T. (89) Opciones alternativas (como AZT y TDF) son más costosas, requieren mayor monitoreo de laboratorio y presentan mayores tasas de suspensión inicial. La prolongada exposición al d4T puede causar efectos adversos que provocan deformaciones, dolor, y que ponen en riesgo la vida de los pacientes, tales como lipodistrofia, neuropatía periférica y acidosis láctica. (91,92)

Diversos estudios han identificado varios factores de riesgo que están relacionados a los efectos adversos asociados al d4T. Se asoció la neuropatía periférica a la edad (mayores de 35 o 40 años). (93-95) y la lipodistrofia e hiperlactatemia a un IMC >25 y al sexo femenino. (93,96,97) En Sudáfrica, se asoció la acidosis láctica/hiperlactatemia sintomática y la lipodistrofia al sexo femenino y a un alto peso corporal al iniciar el estudio. (98)

Con respecto a la reducción progresiva del uso de d4T, en entornos en los cuales los regímenes basados en d4T se usan como opción principal para iniciar TARV, se recomienda desarrollar planes tendientes al uso de regímenes de primera línea basados en AZT o TDF, teniendo en cuenta el costo y la viabilidad. Se recomienda la implementación de sistemas para la prevención, el monitoreo y el manejo de las toxicidades asociadas al d4T. Se recomienda también la implementación progresiva de regímenes de ARVs más seguros, aunque más costosos en entornos con gran cantidad de pacientes infectados y cobertura reducida, en sistemas de salud poco desarrollados, con capacidad de laboratorio limitada, presupuestos acotados, y con otras prioridades en salud, donde actualmente no son viables o asequibles. La transición a los nuevos regímenes de tratamiento en aquellos países que disponen de una alta cobertura y de sistemas de salud más desarrollados debería ser temprana. Si se continuara con el uso de d4T, debería indicarse la dosis 30mg b.d a todos los pacientes, independientemente del peso corporal. (99)

#### **14.13. Combinaciones de INTI que no deben usarse**

---

Determinadas combinaciones de INTI no deben usarse en regímenes de tres drogas. Tales combinaciones son d4T + AZT (antagonismo demostrado), d4T + ddI (toxicidad superpuesta) y 3TC + FTC (efecto intercambiable y no se deben usar juntos). Las combinaciones que incluyen TDF + 3TC + ABC o TDF + 3TC + ddI seleccionan con frecuencia la mutación K65R y se asocian a elevadas tasas de fracaso virológico temprano. Las combinaciones TDF + ddI + cualquier otro INNTI también se asocian a elevadas tasas de fracaso virológico temprano y deben evitarse.

## 15. POBLACIONES ESPECÍFICAS – CUÁNDO Y CON QUÉ INICIAR

### 15.1. Recomendaciones para mujeres embarazadas

---

1. Iniciar TARV en todas las mujeres embarazadas con recuentos de CD4  $\leq 350$  células/mm<sup>3</sup>, independientemente de los síntomas clínicos.  
*(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)*
2. Se recomienda realizar un recuento de CD4 para determinar si la mujer embarazada, con VIH y en estadio clínico 1 o 2 de la OMS, necesita iniciar TARV o recibir una estrategia de profilaxis para la PTMI.  
*(Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)*
3. Iniciar TARV en todas las mujeres embarazadas infectadas por el VIH y en estadio clínico 3 o 4 de la OMS, independientemente del recuento de CD4.  
*(Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)*
4. Iniciar uno de los siguientes regímenes en mujeres embarazadas sin tratamiento previo que cumplen con los criterios de inicio de TARV:
  - AZT + 3TC + EFV
  - AZT + 3TC + NVP
  - TDF + 3TC (o FTC) + EFV
  - TDF + 3TC (o FTC) + NVP*(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)*
5. El EFV no debe utilizarse en mujeres que están cursando el primer trimestre de embarazo.  
*(Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)*

Al realizar estas recomendaciones, los grupos de trabajo de TARV y PTMI consideraron más importante asegurar un inicio temprano del tratamiento en mujeres embarazadas infectadas por el VIH, mejorar los pronósticos de salud de la madre y el niño y evitar la TMI, que el costo y la viabilidad del tratamiento.

#### Cuándo empezar

Con respecto a la cuestión de cuándo empezar, en la revisión sistemática para la elaboración de esta guía no se identificaron estudios específicos realizados en mujeres embarazadas. La evidencia proveniente de la población general fundamenta las recomendaciones fuertes sobre cuándo es el momento oportuno para el inicio del TARV en términos de reducción de mortalidad, progresión de la enfermedad, efectos adversos graves, riesgo de TB y riesgo de transmisión del VIH (sexual y de madre a hijo). Como sucedió al realizar recomendaciones sobre cuándo iniciar TARV en la población general, el grupo de trabajo reconoció la incertidumbre que rodea al valor pronóstico de algunas afecciones del estadio clínico 2 de la OMS, y los datos recogidos de estudios observacionales y de modelos que indicaban que más del 50% de los pacientes infectados por VIH en estadio clínico 2 de la OMS tienen un recuento de CD4  $\leq 350$  células/mm<sup>3</sup>. Por este motivo, el grupo de trabajo recomendó que todas las mujeres embarazadas en estadio clínico 1 y 2 de la OMS accedan a una prueba de CD4 para decidir cuándo iniciar tratamiento.

## Con qué iniciar

Con respecto a la cuestión de qué TARV iniciar, no se elaboraron perfiles de evidencia mediante el sistema GRADE ya que no se identificaron ECAs que compararan el uso de diferentes regímenes de ARV en mujeres embarazadas. Estudios de cohorte reportaron una reducción de la mortalidad y la transmisión del VIH.(100) No hay evidencias que permitan sugerir un aumento en los efectos adversos graves que pueda padecer la madre y no hay estudios que evalúen específicamente la respuesta de la madre al TARV. Los datos que han sido registrados sobre el uso de TDF en mujeres embarazadas no muestran signos que puedan generar preocupaciones, y no hay evidencias que sugieran que el uso de TDF + 3TC (o FTC) no constituya una alternativa aceptable para sustituir el AZT + 3TC. (101,102)

Como se discutió en la sección del EFV, existe evidencia contradictoria y de muy baja calidad sobre los riesgos del EFV de causar defectos en el tubo neural; las tasas globales de malformaciones al nacimiento asociados a EFV, NVP y TDF son similares a las tasas reportadas por los registros de defectos congénitos de la población general. Sin embargo, los datos actuales son insuficientes para determinar si existe un aumento en el riesgo de anomalías tales como defectos en el tubo neural asociados a la exposición a regímenes con EFV durante el primer trimestre del embarazo.

La revisión de la seguridad de la NVP en mujeres embarazadas con recuento de CD4 entre 250 y 350 células/mm<sup>3</sup> no confirmó un aumento en el riesgo de padecer efectos adversos graves. Sin embargo, mientras que los datos aportados por dos estudios de cohorte prospectivos no reportaron una asociación entre la NVP y la elevación de las enzimas hepáticas, el embarazo en sí mismo estaba asociado a un aumento en el riesgo de elevación de las enzimas hepáticas y esta asociación estaba presente independientemente de la previa exposición a TARV o NVP. (103) El grupo de trabajo concluyó que los beneficios de usar NVP en las mujeres embarazadas superan los riesgos. Sin embargo, el grupo de trabajo, basándose en la evidencia revisada, no pudo determinar si existen beneficios asociados al uso de EFV comparado con el uso de NVP en mujeres embarazadas después del primer trimestre y con niveles altos de células CD4 o desconocidos; más de la mitad de los miembros del grupo de trabajo prefirieron EFV en estas situaciones.

## 15.2. Recomendaciones para mujeres previamente expuestas a antirretrovirales para PTMI

---

1. En mujeres que han recibido una dosis única de NVP (sd-NVP) sola o combinada con otras drogas y que no han continuado los INTI 7 días después de la suspensión, iniciar un régimen TARV que NO incluya INNTI dentro de los 12 meses previos al inicio de TARV. Si se inicia con un régimen basado en INNTI, se debe realizar una prueba de carga viral a los 6 meses y, si se presentan valores >5000 copias/ml, se debe cambiar a un régimen basado en un IP reforzado.
2. En mujeres que han recibido una sd-NVP sola o combinada con otras drogas y que no han continuado los INTI por 7 días después de la suspensión, iniciar un régimen TARV

estándar que incluya INNTI dentro de los 12 meses previos al inicio y realizar una prueba de carga viral a los 6 meses. Si se presentan valores >5,000 copias/ml, se recomienda cambiar a un régimen basado en un IP reforzado.

3. En mujeres que han recibido una sd-NVP (sola o en combinación con otras drogas) más allá de 12 meses del inicio del TARV (habiendo continuado o no los INNTI por 7 días) iniciar el régimen estándar que incluye INNTI. Se recomienda evaluar la carga viral a los 6 meses, y si se presentan valores >5,000 copias/ml, se debe cambiar a un régimen basado en un IP reforzado.

Se debe iniciar un régimen estándar que incluya INNTI en mujeres que han recibido drogas ARV tales como AZT solo, sin sd-NVP, para la prevención de la transmisión maternoinfantil.

### **Cuadro 11: TARV recomendado en mujeres previamente expuestas a antirretrovirales para PTMI**

<b>Exposición previa a ARVs para PTMI</b>	<b>Recomendaciones para inicio de TARV cuando la salud materna lo requiere</b>
sdNVP <sup>1</sup> (+/- AZT preparto) sin tratamiento extendido <sup>2</sup> con AZT/3TC en los últimos 12 meses	Iniciar un régimen no basado en INNTI  Se prefiere un régimen basado en IP por sobre 3 INTIs
sdNVP (+/- AZT preparto) con tratamiento extendido con AZT/3TC en los últimos 12 meses	Iniciar un régimen basado en INNTI  Si es posible, medir carga viral <sup>3</sup> al 6º mes y si es >5,000 copias/ml, cambiar a un régimen de segunda línea basado en IP
sdNVP (+/- AZT preparto) con o sin un tratamiento extendido con AZT/3TC hace mas de 12 meses	Iniciar un régimen basado en INNTI  Si es posible, medir carga viral <sup>3</sup> al 6º mes y si es >5,000 copias/ml, cambiar a un régimen de segunda línea basado en IP

Exposición previa a ARVs para PTMI	Recomendaciones para inicio de TARV cuando la salud materna lo requiere
<p><b>Opción A<sup>4</sup></b></p> <p>AZT preparto (desde tan temprano como la semana 14 de gestación)</p> <p>sdNVP al inicio del trabajo de parto*</p> <p>AZT+ 3TC durante el trabajo de parto y el parto*</p> <p>Tratamiento extendido con AZT + 3TC por 7 días postparto*</p> <p>* sd-NVP y AZT+3TC pueden omitirse si la madre recibió &gt;4 semanas de AZT preparto</p>	<p>Iniciar un régimen basado en INNTI</p> <p>Si es posible, medir carga viral<sup>3</sup> al 6<sup>o</sup> mes y si es &gt;5,000 copias/ml, cambiar a un régimen de segunda línea basado en IP</p> <p>Si no se administro sdNVP, iniciar régimen estándar basado en INNTI (no es necesario medir la carga viral salvo indicación clínica si no recibió sdNVP)</p>
<p>Todos los regímenes ARVs triples (incluida la <b>Opción B</b>) independientemente de la duración y del lapso de tiempo que transcurrió desde la exposición</p> <p><b>Opción B<sup>4</sup></b></p> <p>Regímenes ARVs triples desde la semana 14 de gestación hasta después de finalizada la exposición después de suspendida la lactancia</p> <p>AZT + 3TC + LPV/r</p> <p>AZT + 3TC + ABC</p> <p>AZT + 3TC + EFV</p> <p>TDF + 3TC (o FTC) + EFV</p>	<p>Iniciar un régimen basado en INNTI</p> <p>Si se usó como profilaxis un régimen triple basado en EFV y no se indicó un tratamiento extendido (AZT/3TC o TDF/[3TC o FTC]) cuando la triple terapia fue discontinuada después de suspendida la lactancia (o el parto, si se dio leche de fórmula) medir carga viral<sup>3</sup> al 6<sup>o</sup> mes y si es &gt; 5,000 copias/ml, cambiar a un régimen de segunda línea basado en IP.</p>

<sup>1</sup> Dosis única de nevirapina (sdNVP) es un comprimido de 200mg de NVP

<sup>2</sup> Un tratamiento extendido es la administración de dos INTIs, habitualmente AZT+3TC por un mínimo de 7 días después de la sdNVP o de la suspensión de un régimen basado en INNTIs que tiene como objetivo minimizar la Resistencia a INNTIs.

<sup>3</sup> Si no esta disponible la medición de la CV, continuar con el esquema basado en INNTI y monitorear clínicamente (e inmunológicamente si esta disponible)

<sup>4</sup> Las opciones A o B están se consideran igualmente efectivas para PTMI en mujeres que no requieren terapia para su propia salud y son opciones recomendadas en la revisión 2010 del documento *Use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants*.

## Evidencia

La larga vida media de la NVP y su baja barrera genética para la resistencia hacen que los niveles de esta pueden continuar siendo detectables por 2-3 semanas en presencia de replicación viral activa después de administrar una única dosis a la madre. (104-106) El EFV también tiene una larga vida media, con niveles detectables por más de 21 días después de haber suspendido la droga. (107) Esto tiene relevancia clínica en las mujeres embarazadas cuando se administran ARV como profilaxis de la transmisión perinatal y se suspende su uso después del parto o después de la lactancia. En un metanálisis de 10 estudios, la incidencia de resistencia a la NVP después de 4 a 8 semanas de haber recibido una sd-NVP fue del 35,7% y la incidencia de resistencia a la NVP en niños que nacieron infectados a pesar de la profilaxis fue del 52,6%. (108) En la mayoría de las mujeres, el virus resistente no podía ser detectado dentro de los 6 a 12 meses posteriores a la exposición. Sin embargo, bajos niveles de resistencia al virus pueden permanecer por períodos más extensos y en algunos casos pueden continuar presentes en forma latente en las células. (109-111)

Los datos disponibles sugieren que las mujeres que inicien tratamiento basado en INNTI dentro de los 6-24 meses posteriores a la exposición a una sd-NVP presentan tasas más elevadas de fracaso virológico que las no expuestas a una sd-NVP. Se ha observado una clara relación entre la exposición a una sd-NVP y el inicio de un régimen de tratamiento basado en INNTI pero el momento oportuno varió según los estudios entre 6 y 24 meses, con una mejoría en la respuesta si transcurrieron más de 12 meses entre la exposición a una sd-NVP y el inicio de tratamiento. (112-119) Después de la exposición a una sd-NVP o de un TARV triple basado en INNTI para prevenir la transmisión perinatal que posteriormente se suspende se recomienda continuar con un régimen extendido de INNTI por un mínimo de 7 días. El uso de varios tipos de regímenes extendidos mostró tasas de resistencia a los INNTI de entre 0% y 7% entre las 2 y las 6 semanas postparto. (120-125)

### 15.3. Recomendaciones para pacientes con coinfección por VIH/VHB

---

1. Iniciar TARV en todos los pacientes con coinfección por VIH/VHB que requieren tratamiento para la infección del VHB (hepatitis activa crónica), independientemente del recuento de células CD4 o el estadio clínico de la OMS.  
*(Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)*
2. Iniciar TARV con regímenes que incluyan TDF más 3TC o FTC en todos los pacientes con coinfección por VIH/VHB que necesiten tratamiento.  
*(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)*

Al desarrollar estas recomendaciones, el grupo de trabajo consideró importante estimular el diagnóstico del VHB y tratamientos más efectivos para la coinfección por VIH/VHB. La revisión sistemática de este tema no encontró ECAs dirigidos a las variables importantes del VIH (mortalidad, progresión de la enfermedad, efectos adversos graves) y el sistema GRADE demostró únicamente sobre variables relacionadas al VHB (carga viral de VHB y resistencia del VHB a los fármacos).

La biopsia hepática y los métodos para determinar el ADN del VHB no se encuentran generalmente disponibles en la gran mayoría de los entornos de recursos limitados. Actualmente se está discutiendo una definición global de hepatitis activa crónica basada en parámetros clínicos y de laboratorio para entornos de recursos limitados.

### **Cuándo iniciar**

Con respecto a la cuestión de cuándo empezar un TARV en pacientes con coinfección por VIH/VHB, no hay ECAs que comparen un inicio temprano con un inicio tardío del TARV. Sin embargo, los datos observacionales demuestran que en pacientes coinfectados por VIH/VHB el riesgo de desarrollar una infección crónica por VHB aumenta de tres a seis veces, existe un mayor riesgo de fibrosis y cirrosis y un aumento del riesgo de muerte de 17 veces en comparación con pacientes infectados con VHB sin VIH. (126,127) Del mismo modo, los datos observacionales disponibles sustentan que el inicio temprano del TARV con una combinación activa contra el VHB reduce la prevalencia de enfermedad hepática. (128)

### **Con qué iniciar**

Con respecto a la cuestión de con qué TARV iniciar en aquellos pacientes coinfectados por VIH/HBV, existen datos basados en un ECA que sostienen el uso de al menos dos agentes con actividad contra el VHB (TDF + 3TC o FTC) en términos de mejoría en la respuesta virológica del VHB y bajo desarrollo de resistencia farmacológica del VHB. (129,130)

## **15.4. Recomendaciones para pacientes con coinfección por VIH/TB**

---

1. Iniciar TARV en todos los pacientes infectados por el VIH con TB activa independientemente del recuento de células CD4.  
*(Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)*
2. Iniciar tratamiento tuberculostático primero, seguido de TARV lo antes posible (dentro de las primeras 8 semanas).  
*(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)*
3. Se recomienda el uso de efavirenz (EFV) como el INNTI de elección para iniciar TARV en pacientes que están recibiendo tratamiento tuberculostático.  
*(Recomendación fuerte, calidad de evidencia alta)*

Al realizar estas recomendaciones, el grupo de trabajo consideró importante la reducción de la mortalidad temprana en la coinfección por VIH/TB, el potencial para reducir la transmisión de la TB cuando los pacientes infectados por VIH inician TARV temprano, reducir la morbilidad/mortalidad, reducir la recurrencia de la TB y mejorar el manejo de la coinfección VIH/TB.

### **Cuándo iniciar**

Con respecto a la cuestión de cuándo iniciar TARV en pacientes con TB, un ECA (estudio SAPIT) proporciona evidencia moderada que fundamenta el inicio temprano de TARV en términos de reducción de la mortalidad y mejoría en el pronóstico de la TB. (131) Los participantes en el ensayo fueron asignados al grupo de tratamiento “integrado” (se combinaron

las fases de inicio inmediato y al final de la fase de consolidación del tratamiento tuberculostático) o “secuencial”. La mortalidad fue 55% menor en el grupo de tratamiento integrado (5.1/100 pacientes-año) en comparación con el grupo de tratamiento secuencial, el cual tuvo que ser discontinuado. El ensayo se encuentra actualmente en curso para evaluar los resultados que surjan de haber iniciado TARV inmediatamente o de haber iniciado TARV una vez que los pacientes completaron la primera fase del tratamiento tuberculostático. Hasta que no se cuente con nuevos datos, se recomienda iniciar TARV una vez que los pacientes toleren el tratamiento para la TB. Idealmente, esto podría tener lugar a las dos semanas pero no debería ser después de las ocho semanas.

Existen limitados datos sobre cuándo iniciar el TARV en pacientes con TB y con un recuento de CD4 >350 células/mm<sup>3</sup>.

### **Impacto sobre la transmisión de la TB y la incidencia**

El TARV reduce las tasas de TB hasta un 90% a nivel individual, hasta un 60% aproximadamente a nivel poblacional, y reduce las tasas de recurrencia de TB en un 50%. (131,132,133) Algunos modelos sugieren que iniciar TARV en todos los pacientes con coinfección por VIH/TB, con altos niveles de cobertura y de adherencia al TARV, reduce el número de casos de TB, las tasas de mortalidad por TB y la transmisión de TB a nivel poblacional. (134)

### **¿Con qué TARV iniciar?**

Para el TARV se mantienen las recomendaciones de la guía de TARV 2006, específicamente, se recomienda el EFV debido a su menor interacción con la rifampicina en comparación con la NVP. En aquellos pacientes con coinfección por VIH/TB que no toleran el EFV, el uso de regímenes basados en NVP o regímenes compuestos por tres INTI (AZT + 3TC + ABC o AZT + 3TC + TDF) constituyen opciones alternativas. Ante la presencia de rifampicina, no se requiere un aumento progresivo de la dosis de NVP. (50,135-138) Del mismo modo, si los pacientes cambian temporalmente de NVP a EFV porque necesitan recibir un tratamiento tuberculostático basado en rifampicina y después (al completar el tratamiento para la TB) vuelven a la NVP, no requieren aumentar la dosis de NVP en forma escalonada. (60,61)15.5.

Rifabutina

### **Antecedentes**

Debido a las interacciones medicamentosas entre la rifampicina y los inhibidores de proteasa reforzados (IP/r) el uso concomitante de las terapias estándar para el HIV y la TB está limitado. La rifampicina es un potente inductor de las enzimas del sistema del citocromo P-450, que disminuye un 75-90% las concentraciones plasmática de las dosis estándar IP/r, por lo que el uso simultáneo de rifampicina e IP/r a dosis estándar está contraindicado. Puede considerarse la administración de LPV/r o SQV/r con una dosis ajustada, super-reforzada de RTV (LPV/r 400mg/400mg b.d o SQV/r 400mg/400mg b.d) o duplicar la dosis diaria de LPV/r (LPV/r 800mg/200mg b.d) pero estos regímenes se asocian a niveles elevados de toxicidad, y requieren un estricto monitoreo clínico y de laboratorio. La recomendación de administrar LPV/r 800mg/200mg b.d se fundamenta en evidencia de baja calidad y se asocia a niveles similares de toxicidad que la dosis de LPV/r de 400mg/400mg b.d. Sin embargo, esta opción puede ser

más viable en entornos de recursos limitados, teniendo en cuenta que la LPV/r está ampliamente disponible, no así el RTV en formulación única. (139-142)

No existe ninguna recomendación para la utilización de ATV/r, uno de los IP/r de elección de la OMS. (143) A diferencia de lo que sucede con la rifampicina, la rifabutina causa mínimo impacto sobre las concentraciones plasmáticas de IP/r.

## **Evidencia**

En una revisión sistemática realizada para la actualización de esta guía, se identificaron 10 ensayos clínicos (cinco ECAs y cinco estudios de cohorte), en los cuales se estudió la eficacia y seguridad de la rifabutina en la infección por TB con o sin infección por VIH. Los cinco ECAs fueron incluidos en una revisión Cochrane, que demostró que no hubo diferencias en las tasas de curación y recaída de la TB entre la rifampicina y la rifabutina. [28].

En los cinco estudios de cohorte, 313 personas recibieron rifabutina y TARV de los cuales 125 recibieron un IP. Debido a cuestiones metodológicas, no fue posible realizar una evaluación rigurosa de eficacia, pero no se pudo determinar que la rifabutina fuera inferior a la rifampicina.

Tomados en conjunto, estos estudios reportaron eficacia y seguridad comparable de rifabutina y rifampicina. Sin embargo, la evidencia que presentan los ECAs surge de pacientes no infectados por VIH, y los datos sobre la administración de rifabutina con TARV se limitan a los IP de primera generación, generalmente no reforzados. Otra limitación que presenta es que la evidencia en pacientes infectados por VIH que reciben IP/r y rifabutina se fundamenta en solamente 125 pacientes. Además, es limitada la experiencia clínica con rifabutina para la TB en entornos de recursos limitados, principalmente con respecto a los IP/r actualmente recomendados por la OMS.

## **Consideraciones clínicas**

### ***Dosis***

La dosis recomendada de rifabutina en presencia de IP/r es de 150mg tres veces por semana. (144) Sin embargo, cabe observar que con esta dosis recomendada se han demostrado niveles inadecuados y resistencia adquirida a la rifabutina. (145) La rifabutina está contraindicada en aquellos pacientes que reciben el nuevo INNTI etravirina con un IP/r (los niveles de etravirina se reducen en un 37%).

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos más comunes asociados a la rifabutina son neutropenia, leucopenia, aumento de las enzimas hepáticas, erupciones cutáneas y molestias gastrointestinales, y con menor frecuencia uveítis. En la revisión sistemática, la suspensión de rifabutina debido a la aparición de efectos adversos no fue frecuente. En esta revisión se observó un caso de uveítis asociado a rifabutina administrada en combinación con un IP/r. (146)

### **Monitoreo e implicancias programáticas**

Esta revisión sistemática demuestra que la co administración de rifabutinina con un IP/r no requiere un monitoreo intensivo; y que puede ser utilizada en los niveles de atención primaria. Sin embargo, la estrategia DOTS promociona la administración diaria de tratamiento tuberculostático, preferentemente en CDFs. (147) La administración intermitente de rifabutinina complicará el seguimiento programático del tratamiento tuberculostático y dificulta el desarrollo de CDFs que contengan rifabutinina. Es necesario que se realicen nuevos estudios sobre la farmacocinética de la rifabutinina 75mg una vez al día en presencia de IP/r. Mientras tanto, la posibilidad de utilizar IP/r estándar supera el inconveniente de la administración intermitente.

## 16. CUÁNDO CAMBIAR EL TARV

### 16.1. Recomendaciones

---

1. Cuando esté disponible, medir la CV para confirmar el fracaso del tratamiento (Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)
2. Cuando esté disponible de manera rutinaria, medir la CV cada 6 meses para controlar la replicación viral (Recomendación condicional, calidad de evidencia baja)
3. CV persistente por encima de las 5000 copias/ml confirma el fracaso del tratamiento (Recomendación condicional, calidad de evidencia baja)
4. Cuando la CV no esté disponible, utilizar criterios inmunológicos para confirmar el fracaso del tratamiento (Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)

Al realizar estas recomendaciones, el grupo de trabajo se preocupó por las limitaciones del monitoreo clínico e inmunológico para diagnosticar el fracaso del tratamiento, y consideró importante la posibilidad de evitar el cambio prematuro e innecesario a TARVs de segunda línea que son más costosos. El grupo de trabajo también valoró la necesidad de optimizar el uso del monitoreo virológico y de asegurar adherencia.

### 16.2. Evidencia

---

Se realizó una revisión sistemática para evaluar diferentes estrategias para determinar cuándo cambiar de TARV en PVV que fracasan al TARV de primera línea en entornos de bajos recursos. Se empleó la metodología de revisión Cochrane estándar. Las variables de resultado en orden de importancia fueron mortalidad, morbilidad, respuesta virológica, respuesta de CD4 y desarrollo de resistencia antirretroviral.

### 16.3. Hallazgos principales

---

Según el análisis combinado de dos ECAs (*Home-Based AIDS Care* [HBAC] y *Development of Antiretroviral Therapy in Africa* [DART]) sobre efectos adversos, el monitoreo clínico solo (en comparación con la combinación de monitoreo clínico e inmunológico o la combinación de monitoreo clínico, virológico e inmunológico) demostró aumentos en mortalidad, progresión de la enfermedad y cambios innecesarios pero no mostró diferencias en los efectos adversos graves. (148,149) Sin embargo, en uno de estos ensayos (el ensayo HBAC), se comparó el monitoreo clínico e inmunológico combinado con el monitoreo clínico, virológico e inmunológico combinado, y no se observaron diferencias en mortalidad, progresión de la enfermedad, cambios innecesarios o fracaso virológico. (148)

La medición de CV se considera un indicador más sensible de fracaso del tratamiento en comparación con indicadores clínicos o inmunológicos. La CV se puede utilizar en estrategias dirigidas o rutinarias. El objetivo de la estrategia dirigida es confirmar la sospecha de fracaso

inmunológico o clínico, maximizando los beneficios clínicos de los regímenes de primera línea y reduciendo los cambios innecesarios a regímenes de segunda línea. La medición de CV también se puede utilizar tempranamente en el curso del TARV (dentro de los 4 a 6 meses de iniciar TARV) para evaluar la adherencia y realizar alguna intervención para mejorarla en pacientes de alto riesgo antes de que las mutaciones virológicas comiencen a acumularse. (150)

El objetivo de medir la CV de forma rutinaria es realizar un diagnóstico temprano de fracaso virológico, y así realizar intervenciones para mejorar la adherencia o cambios de tratamiento para limitar la replicación viral en curso, reducir el riesgo de acumulación de mutaciones asociadas a resistencia y proteger la susceptibilidad a drogas de segunda línea y los tratamientos subsiguientes.

Mientras que mantener un tratamiento de primera línea en fracaso está asociado a un aumento en el riesgo de mortalidad, (151) se desconoce si monitorear la CV, en comparación con monitoreo clínico o inmunológico, influye en las variables de resultado más importantes. Los criterios inmunológicos parecen ser más apropiados para descartar que para diagnosticar un fracaso virológico. (152) Al comparar estas tres estrategias de monitoreo de TARV mediante modelos matemáticos no se detectaron diferencias significativas en las variables de resultado. (153) En comparación con la utilización de estrategias de monitoreo clínico/inmunológico, la utilización de estrategias de monitoreo virológico se ha asociado a un cambio a regímenes de segunda línea más temprano y con mayor frecuencia. Sin embargo, los datos de los programas de TARV y los programas globales de provisión de medicamentos también sugieren que en entornos con recursos limitados los cambios de tratamiento han tenido lugar en una tasa menor a la esperada. El limitado acceso a regímenes de segunda línea, las dificultades para definir el fracaso de tratamiento y la limitada disponibilidad de monitoreo virológico han sido identificadas como causas de cambio de TARV tardío. Existe evidencia que fundamenta un umbral de 5000 a 10000 copias/ml de CV para definir fracaso virológico en pacientes adherentes sin otra razón que justifique un valor elevado de CV (por ejemplo, interacciones medicamentosas, disminuciones en la absorción, enfermedad intercurrente), debido a que en algunos estudios de cohorte este valor se asocia con tasas elevadas de progresión clínica y deterioro inmunológico. (154,155)

El fracaso inmunológico no es buen indicador de fracaso virológico. Según diferentes estudios, entre el 8 y el 40% de los individuos con fracaso inmunológico presentan supresión virológica y podrían cambiar a un TARV de segunda línea innecesariamente. (156)

Mientras que no se ha llegado a un consenso sobre el monitoreo del TARV y el diagnóstico de fracaso, el grupo de trabajo fomentó las acciones para reducir la utilización de criterios clínicos para definir fracaso terapéutico, aumentar la utilización de criterios inmunológicos y la medición de CV para confirmar fracaso clínico/inmunológico y decidir el cambio a regímenes de segunda línea.

## 16.4. Beneficios y riesgos

---

### Beneficios

Una mejor evaluación del fracaso de tratamiento reducirá la demora para cambiar a regímenes de segunda línea. La utilización dirigida de la CV puede evitar cambios innecesarios y el uso rutinario de CV puede disminuir el riesgo de resistencia. Aunque es costosa, la medición de la CV tiene el potencial de ahorrar el costo de los regímenes de segunda línea confirmando que estos regímenes son necesarios.

### Riesgos

Aún se desconoce el umbral óptimo para definir el fracaso virológico en un enfoque de salud pública, y existen datos limitados sobre la precisión del diagnóstico realizado mediante medición de CV en entornos de recursos limitados. Existe el riesgo de que los recursos utilizados para expandir las pruebas de laboratorio o la medición de CV reduzcan los fondos que se utilizan para expandir el acceso al tratamiento.

### Aceptabilidad y viabilidad

En entornos con recursos limitados, los cambios de tratamiento han tenido lugar en una tasa menor a la esperada, y el uso limitado del monitoreo virológico ha sido identificado como un factor importante. Muchos países están considerando emplear la medición de CV para optimizar el uso de costosos regímenes de segunda línea. La misma lógica se aplica en aquellos entornos donde están disponibles los regímenes de tercera línea. Médicos y PVV consideran que el monitoreo clínico e inmunológico es insuficiente para indicar el momento oportuno para cambiar de TARV y piden la medición de la CV. El costo inicial y operativo del uso de CV es alto. La medición de la CV para confirmar el cambio según criterios clínicos-inmunológicos (estrategia dirigida) costará menos que la medición de CV de forma rutinaria. Se necesitan implementar programas que aseguren la calidad en las instituciones que realizarán la medición de la CV, independientemente de la estrategia adoptada. La existencia de laboratorios donde se centraliza la medición de CV con un transporte adecuado de muestras desde las clínicas puede ser una opción viable, como lo es la provisión de CV en el centro de atención en los entornos urbanos. Es probable que con las tecnologías actuales la capacidad para medir la CV en entornos rurales continúe siendo inviable. La viabilidad no fue evaluada sistemáticamente, pero el grupo de trabajo consideró que era más viable el uso dirigido de medición de CV que el uso rutinario.

## 16.5. Consideraciones clínicas

---

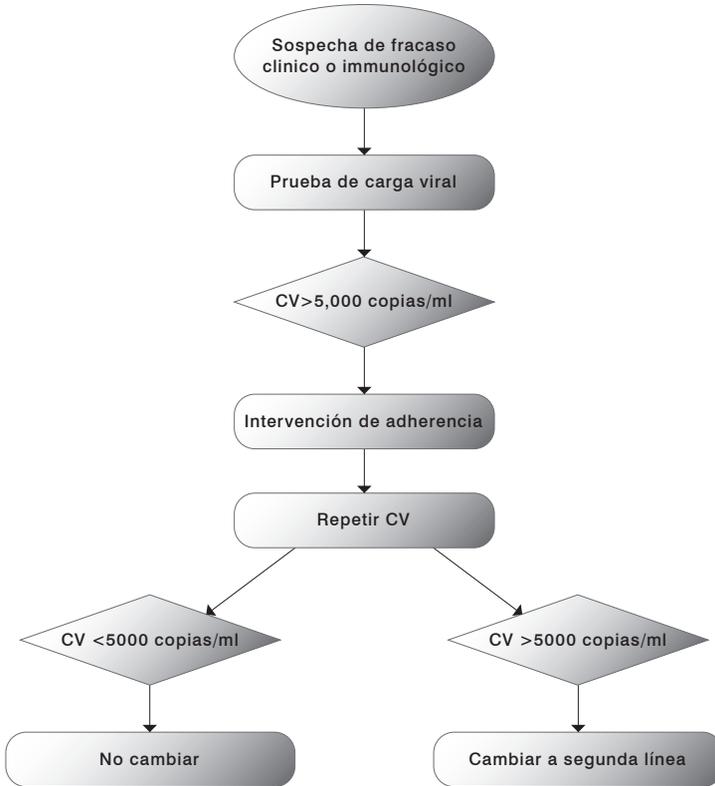
Una de las decisiones más importantes en el manejo del TARV es cuándo cambiar de régimen debido a fracaso de tratamiento. Las recomendaciones en la guía de la OMS del 2006 titulada *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents* reconoce que las definiciones de fracaso de tratamiento no están estandarizadas y propone una serie de definiciones de fracaso de tratamiento basadas en la evidencia disponible en ese momento. Esto básicamente permanece sin cambio excepto por el umbral de CV para indicar fracaso que cambió de 10000

copias/ml en 2006 a 5000 copias/ml en la presente guía. Un paciente debe recibir TARV por un mínimo de 6 meses antes de determinar que está en fracaso de tratamiento.

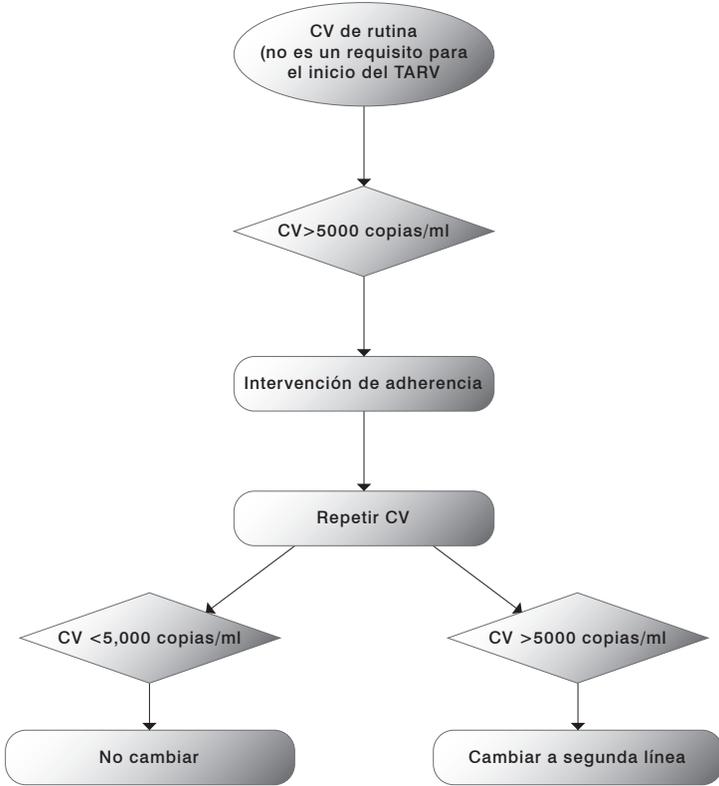
**Cuadro 12: Criterios de cambio de TARV**

Fracaso	Definición	Comentarios
<b>Fracaso clínico</b>	Estadio clínico 4 de la OMS nuevo o recurrente	Esta condición debe ser diferenciada del Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI)  Ciertas condiciones pertenecientes al Estadio Clínico 3 de la OMS (por ej. TB pulmonar, infecciones bacterianas graves), pueden indicar fracaso del tratamiento.
<b>Fracaso inmunológico</b>	Caída del recuento de CD4 al valor basal (o debajo), O  Caída del 50% del valor pico desde el tratamiento, O  Nivel de CD4 persistentemente por debajo de las 100 células/mm <sup>3</sup> .	Sin una infección concomitante que cause una caída transitoria del recuento de células CD4.
<b>Fracaso virológico</b>	Carga viral plasmática por encima de las 5000 copias/ml.	El valor umbral óptimo de carga viral para definir fracaso virológico no ha sido determinado.  Valores >5000 copias/ml fueron asociados a progresión clínica y caída del número de células CD4.

Gráfico 1. Estrategia para fracaso virológico y cambio de TARV según objetivo de carga viral



**Gráfico 2. Estrategia para fracaso virológico y cambio de TARV cuando se utiliza carga viral de rutina**



*NOTA:* Este algoritmo también se aplica a la recomendación para medir la carga viral a los 6 meses de haber iniciado TARV en mujeres con exposición previa a sd-NVP para PTMI.

## 17. REGÍMENES DE SEGUNDA LÍNEA

### 17.1. Recomendaciones

---

1. Como TARV de segunda línea se recomienda un inhibidor de la proteasa reforzado (IP/r) con dos análogos nucleósidos (INTI)  
(*Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada*)
2. ATV/r y LPV/r son los IP/r de elección para TARV de segunda línea.  
(*Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada*)
3. Se recomiendan opciones simplificadas con un segundo INTI
  - Si en el régimen de primera línea se utilizó d4T o AZT, utilizar TDF + 3TC ( o FTC) como INTI de base en el régimen de segunda línea.  
Si en el régimen de primera línea se administró TDF, utilizar AZT + 3TC como INTI de base en el régimen de segunda línea. (*Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada*)

Al realizar estas recomendaciones, el grupo de trabajo consideró importante utilizar regímenes de segunda línea simples y la disponibilidad de tabletas termoestables y CDFs.

### 17.2. Evidencia

---

Se realizó una revisión sistemática con el objetivo de evaluar el régimen TARV de segunda línea óptimo para PVV que fracasan al TARV de primera línea en entornos de recursos limitados. Se empleó la metodología estándar de revisiones sistemáticas de Cochrane. Las variables críticas de resultado en orden de importancia fueron mortalidad, morbilidad (combinando progresión de la enfermedad y efectos adversos serios), respuesta virológica, respuesta de CD4 y desarrollo de resistencia antirretroviral.

### 17.3. Resumen de hallazgos

---

#### INTI de segunda línea

A pesar de una búsqueda minuciosa, se identificaron pocos estudios de relevancia. Un estudio no demostró diferencias en variables de resultado virológicos entre aquellos pacientes que mantenían el 3TC en los regímenes de segunda línea en comparación con aquellos que no lo mantenían (calidad de evidencia baja). (157) Un estudio observacional fundamenta este hallazgo. (158)

#### ***Comparaciones de IP reforzados***

Los IP/r proveen mayor actividad antiviral en los regímenes de segunda línea. La evidencia disponible es insuficiente sobre el pronóstico de los pacientes críticos para distinguir entre los IP reforzados en el contexto de los regímenes de segunda línea. Los ECAs en los que se comparó LPV/r con DRV/r, ATV/r o FPV/r en pacientes sin tratamiento previo no mostraron inferioridad a las 48 semanas de los IP reforzados (calidad de evidencia baja a moderada).

(159,163) DRV/r mostró superioridad sobre LPV/r a las 96 semanas. (161) Existe evidencia de calidad moderada que demuestra que el ATV/r no es inferior a la LPV/v (combinado con TDF y otro INTI) en pacientes que ya hayan recibido tratamiento. (164) Los efectos adversos leves eran diferentes según el IP utilizado pero no hubo diferencias significativas en los efectos adversos graves. (165,166) Todos los IP no reforzados se consideran inferiores a los IP reforzados.

### ***Monoterapia con IP***

Con respecto a la cuestión de si se puede utilizar monoterapia con IP como TARV de segunda línea, existe evidencia de calidad moderada basada en una revisión dirigida (en contraposición con una revisión sistemática formal) de nueve ECAs e informes de estudios individuales que mostraron menor supresión virológica y tasas elevadas de rebote virológico por monoterapia con IP en comparación con regímenes estándar compuestos por tres ARVs. (167,173) No se observaron diferencias significativas en las variables de resultados críticos de mortalidad, progresión de la enfermedad o efectos adversos graves, o las variables de resultado importantes de respuesta inmunológica o resistencia farmacológica (calidad de evidencia muy baja a moderada en ambos casos). Las variables de resultado no críticas, como efectos adversos no graves y lipodistrofia, no fueron incluidos en el perfil de evidencia elaborado mediante el sistema GRADE. El grupo de trabajo concluyó que se debe mantener el componente INTI en los regímenes de segunda línea que contengan IP reforzados.

## **17.4. Beneficios y riesgos**

---

### **Beneficios**

Estas recomendaciones facilitarán la simplificación de las opciones de tratamiento y la provisión de medicamentos debido a que los INTI recomendados para los regímenes de segunda línea también se utilizan en los regímenes de primera línea (en diferentes combinaciones), y deberían ser comprados por todos los programas. Proporciona un potencial adicional para la simplificación del TARV.

### **Riesgos**

La recomendación de AZT, TDF y 3TC como los únicos INTI recomendados en regímenes de segundo línea puede generar confusión debido a que también se recomiendan para los regímenes de primera línea. Algunos países han preferido IP reforzados alternativos (IDV/r, SQV/r, FPV/r) en lugar de los recomendados en esta guía (ATV/r, LPV/r).

## **17.5. Aceptabilidad y viabilidad**

---

Las PVV reclaman mejores opciones de segunda línea con menos efectos adversos. Los IP reforzados de elección están disponibles en la mayoría de los países. Las formulaciones termoestables genéricas de LPV/r ya se encuentran en el mercado. Una CDF genérica termoestable de ATV/r (en blíster y combinado con TDF/3TC) se encuentra actualmente en desarrollo. Los IP reforzados alternativos (SQV, IDV, FPV y DRV) no están disponibles como

CDF y son más costosos que las opciones de elección. El saquinavir supone una gran cantidad de comprimidos, el IDV presenta alto riesgo de toxicidad y el FPV es costoso. Los médicos podrían sentirse incómodos si no reemplazan ambos INTI de primera línea por dos INTI nuevos de segunda línea.

## 17.6. Consideraciones clínicas

**Cuadro 13: Esquemas de elección de segunda línea**

Población		Opciones de elección	Comentarios
Adultos y adolescentes (incluidas mujeres embarazadas)	Si se usó d4T o AZT en primera línea.	TDF + 3TC o FTC + ATV/r o LPVr	La secuencia de administración de los INTIs se basará en la disponibilidad de CDFs y el potencial de conservar actividad antiviral, considerando escenarios de cambio temprano y tardío.  ATV/r y LPV/r son comparables y disponibles en CDF termoestables o en blíster.
	Si se usó TDF en primera línea.	AZT + 3TC + ATV/r o LPVr	

Población		Opciones de elección	Comentarios
Pacientes coinfectados con TB.	Si la Rifabutina se encuentra disponible	Se recomiendan los mismos regímenes citados anteriormente para adultos y adolescentes	No hay diferencia en eficacia entre rifabutina y rifampicina.  La rifabutina presenta menos interacciones con IP reforzados con bajas dosis de RTV, permitiendo dosis estándar de estos últimos.
	Si la Rifabutina no se encuentra disponible	Usar la misma base de INTIs recomendados para adultos y adolescentes más LPV/r o SQV/r con súper dosis de RTV (LPV/r 400/400mg dos veces por día o LPV/r 800/200 mg dos veces por día o SQV/r 400/400mg dos veces por día).	La rifampicina disminuye significativamente los niveles de los IP, limitando las opciones.  Incrementar la dosis de RTV con el IP seleccionados (como LPV o SQV) puede superar este efecto pero puede aumentar la toxicidad.
Pacientes coinfectados con VHB		AZT + TDF + 3TC o FTC + ATV/r o LPVr	En caso de fracaso al TARV, TDF + 3TC o FTC deben mantenerse debido a su actividad anti-VHB y en el régimen de segunda línea deben incluirse otras drogas con actividad anti-HIV.

### 17.7. Selección de INTI en regímenes de segunda línea

El racional para la selección de INTI en regímenes de segunda línea es elegir la combinación más adecuada teniendo en cuenta el régimen de primera línea. Posiblemente con excepción del 3TC/FTC, cuanto antes se detecte el fracaso y se implemente el cambio de tratamiento permitirá que los INTI de primera línea mantengan alguna actividad antiviral residual. Por el contrario, en casos de detección tardía del fracaso y cambio tardío de régimen, la actividad de cualquier INTI nuevo en los regímenes de segunda línea puede estar comprometida. La secuencia recomendada de INTI se basa en la probabilidad de mutaciones de resistencia y en el potencial de mantener actividad antiviral.

Existen dos escenarios clínicos:

- cambio temprano basado en monitoreo sensible para fracaso, utilizando carga viral
- cambio tardío basado en monitoreo no sensible, utilizando criterios inmunológicos y clínicos para definir fracaso

Si se administra AZT + 3TC en el régimen de primera línea con monitoreo frecuente y cambio temprano, los INTI con mayor probabilidades de actividad son el TDF y ddl. En los casos de monitoreo escaso y cambio tardío, la actividad del TDF y ddl es menos probable.

Si se administra TDF + 3TC en el régimen de primera línea, con cambio temprano o tardío, los INTI con actividad residual son el AZT y el d4T (ambos con altas probabilidades). La actividad residual del 3TC es más probable en los casos de cambio temprano y menos probable en los casos de cambio tardío. (174)

ABC y ddl ya no se incluyen como fármacos de elección para los regímenes de segunda línea. El grupo de trabajo concluyó que no existe una ventaja específica en la utilización de ABC o ddl y su administración agrega complejidad y costo, pero un ensayo clínico en curso aportará nuevos datos. (175) Un estudio en la revisión no demostró diferencias en la supresión viral después de que el paciente recibe un TARV de primera línea basado (principalmente) en d4T, utilizando un régimen de segunda línea basado en LPV/r con y sin el componente de 2 INTI que incluía ddl. (176) Otro estudio demostró resultados virológicos similares en pacientes con o sin la mutación M184V cuando recibieron un régimen de segunda línea con y sin ddl.(158) No se identificó ningún estudio que reporte fracaso después de recibir un régimen de primera línea que contenga ABC (o TDF).

## **17.8. Mantenimiento del 3TC en regímenes de segunda línea**

---

Es incierto si el 3TC se debe agregar como cuarto droga en regímenes de segunda línea si se administra ddl o ABC como INTI de base. Se ha realizado un solo ECA para evaluar este tema y no demostró diferencias significativas en la disminución del ARN del VIH en pacientes que mantuvieron el 3TC en el régimen de segunda línea en comparación con aquellos que no lo mantuvieron. (157) Un estudio observacional demostró respuesta virológica similar entre pacientes que presentaron la mutación M184V (indica resistencia al 3TC y al FTC) que después recibieron 3TC o FTC (más un INTI y un IP reforzado) y aquellos que recibieron un régimen sin 3TC o FTC (más un INTI y un IP reforzado). (177)

## **17.9. INTI para pacientes coinfectados por VIH/VHB**

---

Para aquellos pacientes coinfectados por VIH/VHB que requieren tratamiento para la infección por VHB que fallan con TDF + 3TC (o FTC) en el régimen de primera línea, se recomienda continuar estos INTI como parte del régimen de segunda línea por su actividad contra el VHB y para reducir el riesgo de exacerbación de la hepatitis B, independientemente del régimen de segunda línea que se haya seleccionado, el cual debería ser AZT + TDF + 3TC (o FTC) + IP/r.

## 17.10. Selección de IP reforzados

---

Los IP reforzados son equivalentes en términos de eficacia. Estudios realizados en poblaciones con resistencia a IP respaldan el uso de regímenes con IP reforzados una vez al día en los que la dosis de ritonavir es sólo 100mg por día. Tales regímenes presentan menos efectos adversos gastrointestinales y menor toxicidad metabólica que aquellos regímenes en los que se administran dosis de refuerzo de 200mg por día de ritonavir. (178,179) Ensayos clínicos de gran tamaño que comparan directamente ATV/r con LPV/r demostraron no inferioridad de esta droga, pero si menor toxicidad sobre los lípidos o molestias gastrointestinales. (159)

## 18 REGÍMENES DE TERCERA LÍNEA

### 18.1. Recomendaciones

---

1. Los programas nacionales deberían desarrollar políticas para implementar regímenes de tercera línea que tengan en cuenta el financiamiento, la sostenibilidad y la provisión de un acceso igualitario a TARV.  
*(Recomendación condicional, calidad de evidencia baja)*
2. En los regímenes de tercera línea deberían incluirse nuevas drogas que muestren actividad contra el VIH, tales como inhibidores de la integrasa, IP/r e INNTI de segunda generación.  
*(Recomendación condicional, calidad de evidencia baja)*
3. Aquellos pacientes que fracasan a un TARV de segunda línea y no disponen de otras nuevas opciones de ARV deberían continuar con el régimen que hayan tolerado.  
*(Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja)*

El grupo de trabajo se mostró preocupado por estudios de cohorte no publicados en los que se observó alta mortalidad entre pacientes que fracasan a tratamientos de segunda línea, pero consideró importante equilibrar la necesidad de desarrollar políticas para implementar regímenes de tercera línea mientras se expande el acceso a terapias de primera línea. El grupo de trabajo admite que muchos países enfrentan dificultades financieras que podrían limitar la adopción de regímenes de tercera línea.

### 18.2. Evidencia

---

A partir de una revisión dirigida de estudios relevantes, la evidencia disponible para guiar las estrategias de tercera línea en entornos de recursos limitados es limitada, con pocos estudios sobre nuevos agentes en estos entornos. Existen datos disponibles sobre darunavir reforzado (DRV/r), etravirina y raltegravir surgidos de ECAs, realizados predominantemente en países desarrollados. Evaluados en conjunto, estos datos fundamentan la eficacia de estos agentes en pacientes expuestos a múltiples ARVs. No se presentaron incertidumbres en el grupo de trabajo con respecto a la necesidad de implementar regímenes de tercera línea. Sin embargo, se desconoce si la provisión de regímenes de tercera línea pudiera impactar en la provisión de regímenes de primera y segunda línea. También se desconoce qué fármacos de tercera línea deberían ser administrados ya que muchos estudios continúan en curso.

### 18.3. Resumen de hallazgos

---

La evidencia disponible es muy limitada, particularmente en entornos de recursos limitados. Sin embargo, teniendo en cuenta que con la expansión de los programas de TARV y con la mejoría al acceso al monitoreo la demanda de regímenes de segunda y tercera línea va a aumentar. Los criterios para diagnosticar el fracaso de un régimen de segunda línea son los mismos que se utilizan para diagnosticar el fracaso de un régimen de primera línea.

En un análisis de subgrupo, DRV/r más un régimen de base optimizado (RBO) elegido por genotipificación y fenotipificación demostró ser superior al grupo control consistente en otro IP/r más RBO (donde el IP/r utilizado fue seleccionado por el investigador) en pacientes que habían recibido múltiples esquemas de tratamiento. (180,181) Estos estudios fueron realizados en entornos de recursos limitados (Argentina y Brasil) y en entornos con disponibilidad de recursos. En otro análisis, el DRV/r fue bien tolerado por pacientes que habían recibido múltiples esquemas de tratamiento, pacientes coinfectados por VHB o VHC, sin informar diferencias en efectos adversos hepáticos entre DRV/r y el grupo control con otro IP/r. (182) En países desarrollados, el DRV/r ha demostrado ser costo efectivo en comparación con el LPV/r. (183) En pacientes con opciones limitadas de tratamiento, el raltegravir (RAL) más RBO demostró mejor supresión viral que RBO sólo por al menos 48 semanas. (184,185) De manera similar, la etravirina (ETV) más RBO demostró mejor supresión viral y mejor respuesta inmunológica que RBO solo. (186) En pacientes con virus multiresistente que disponen de pocas opciones de tratamiento, la combinación RAL, ETV, y DRV/r fue bien tolerada, y se asoció con tasas de supresión virológica similares a las esperadas en pacientes sin tratamiento previo. (187)

#### **18.4. Beneficios y riesgos**

---

##### **Beneficios**

El tratamiento con nuevos agentes está asociado con una reducción en la progresión clínica y el deterioro inmunológico. El DRV/r presenta una alta barrera genética al desarrollo de resistencia en comparación con los IP de primera generación y actividad contra aislamientos de VIH multiresistente. Mientras que no parece común que se presenten niveles altos de resistencia a ETV después del fracaso de regímenes que contengan NVP o EFV, es común que se presenten niveles bajos de resistencia. (188,190)

##### **Riesgos**

Existen escasos estudios sobre agentes nuevos para regímenes de tercera línea en entornos de recursos limitados. (191) La mayoría de los estudios se han realizado en países con buena disponibilidad de recursos o con ingresos medio/altos, y han demostrado beneficios para las variables de resultado no críticas (supresión de la carga viral o mejoría inmunológica). Existe evidencia surgida de informes pos marketing de tasas más elevadas de hipersensibilidad a la ETV que las reportadas anteriormente. (192) El uso de etravirina y raltegravir no está aprobado en pacientes menores de 16 años. Son escasos los datos sobre el uso de nuevas drogas en embarazadas, incluyendo datos muy limitados sobre seguridad y farmacocinética.

#### **18.5. Aceptabilidad y viabilidad**

---

Los médicos y las PVV quieren regímenes de tercera línea disponibles. En estudios realizados en entornos con disponibilidad de recursos y en análisis modelo de costo-efectividad, DRV/r ha demostrado ser costo efectivo en comparación con otros IP reforzados en pacientes que han recibido múltiples esquemas de tratamiento. El costo de la ETV es entre una y dos veces

más alto que el EFV o la NVP. No se ha establecido el costo del DRV y RAL en entornos de recursos limitados pero se espera que sea alto. La disponibilidad de estas drogas en entornos con recursos limitados ahora o en el futuro cercano es incierta.

## 18.6. Consideraciones clínicas

**Cuadro 14: Toxicidad de ARVs de tercera línea**

<b>Toxicidad de ARVs de tercera línea</b>	
<b>Darunavir (DRV)</b>	<p>Erupción cutánea (10%) – DRV tiene una molécula de sulfamida; Síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme han sido descritos.</p> <p>Hepatotoxicidad</p> <p>Diarrea, náuseas.</p> <p>Cefalea</p> <p>Hiperlipidemia</p> <p>Elevación de transaminasas</p> <p>Hiperglucemia</p> <p>Redistribución de la grasa corporal.</p> <p>Posible aumento de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia</p>
<b>Ritonavir (RTV) (como refuerzo farmacocinético)</b>	<p>Intolerancia gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarrea.</p> <p>Parestesias – peribucal y en extremidades</p> <p>Hiperlipidemia (en especial hipertrigliceridemia)</p> <p>Hepatitis</p> <p>Astenia</p> <p>Distorsión del gusto</p> <p>Hiperglucemia</p> <p>Redistribución de la grasa corporal.</p> <p>Posible aumento de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia</p>

<b>Raltegravir (RAL)</b>	<p>Nauseas</p> <p>Cefalea</p> <p>Diarrea</p> <p>Aumento de la temperatura</p> <p>Elevación de CPK</p>
<b>Etravirina (ETV)</b>	<p>Erupción cutánea (2% de discontinuación por esta causa en ensayos clínicos)</p> <p>Reacciones de Hipersensibilidad han sido reportadas, caracterizadas por erupción cutánea, síntomas constitucionales, y algunas veces disfunción orgánica, incluyendo fracaso hepático.</p> <p>Nauseas</p>

## 19. PAQUETE DE ATENCIÓN INTEGRAL

### 19.1. Principios rectores

---

1. Los diferentes países deberían establecer un paquete de atención integral, además del TARV, para reducir la transmisión del VIH, prevenir enfermedades y mejorar la calidad de vida.
2. Un componente clave de este paquete de atención integral es la promoción del diagnóstico temprano del VIH y una temprana evaluación de la elegibilidad para recibir TARV mediante el recuento de CD4 para minimizar el inicio tardío del TARV y maximizar la prevención del VIH.
3. La OMS continúa abogando por un mayor acceso a herramientas de monitoreo, incluyendo el recuento de CD4 y la medición de la carga viral.
4. El paquete de atención integral debería alinearse con las medidas esenciales de cuidado y prevención para adultos y adolescentes que viven con VIH en entornos con recursos limitados establecidas por la OMS. (193)

No todas las PVV son elegibles para TARV. Sin embargo, es fundamental que la mayor cantidad posible de PVV reciba atención antes de que desarrollen la primera infección oportunista (IO) o antes de que presenten inmunosupresión grave (recuento de células CD4  $<200$  células/mm<sup>3</sup>), lo que constituye un alto riesgo de desarrollar una enfermedad oportunista. Proporcionar acceso a pruebas de diagnóstico del VIH y consejería, principalmente la prueba iniciada por el proveedor pero también la prueba voluntaria, es importantísimo para identificar a aquellas personas que necesitan atención. El período anterior al TARV sirve para realizar intervenciones que prevengan la transmisión del VIH, tratar y prevenir otras enfermedades, preparar al paciente para el momento en que sea necesario iniciar TARV y maximizar asistencia a largo plazo.

### 19.2. Consejería y prueba voluntaria y prueba y consejería iniciada por el proveedor

---

La consejería y la prueba voluntaria (CPV) es el proceso mediante el cual un paciente solicita se le realice una prueba de VIH. Sin embargo, la atención en cualquier centro de salud es una oportunidad para integrar abordar los temas asociados al VIH y ofrecer la prueba dentro de la rutina mediante el enfoque de prueba y consejería iniciada por el proveedor (PCIP). (22) La PCIP facilita el diagnóstico temprano del VIH, el diagnóstico a la pareja, la atención previa al inicio del TARV y minimiza las consecuencias derivadas de un inicio tardío al TARV.

### 19.3. Prevención de la transmisión del VIH

---

Desde una perspectiva de salud pública, las PVV conforman el grupo más importante al cual deberían dirigirse las estrategias para prevenir el VIH. (194) Los cambios en las conductas de riesgo de las personas con VIH presentan un impacto mayor en la transmisión del VIH que los mismos cambios realizados por personas sin VIH. (195) La atención médica facilita la identificación de PVV con conductas de riesgo y permite realizar intervenciones para reducir el

riesgo, facilita la identificación de factores de riesgo clínicos, como infecciones de transmisión sexual y su tratamiento, además de realizar intervenciones para reducir los embarazos no deseados y la TMI del VIH. (196)

La atención previa al TARV incluye reducir los daños en las personas que se inyectan drogas (apoyo, tratamiento de sustitución de opioides y provisión de agujas y jeringas descartables). Estas acciones no solo reducen la transmisión del VIH sino que también tienen el potencial de estabilizar el estilo de vida de las personas limitando el uso activo de drogas para prepararlas para iniciar TARV.

Las estrategias positivas de prevención, a nivel grupal e individual, que han demostrado reducción en las conductas de riesgo entre las personas con VIH incluyen fomentar el uso de condones, reducir el uso compartido de agujas y el sexo sin protección entre personas que se inyectan drogas y reducir la cantidad de parejas sexuales. (197,199)

#### **19.4. Las tres “Is” para la coinfección VIH/TB**

---

Entre las personas que viven con VIH, la TB es la infección oportunista más frecuente que pone en riesgo su vida y es una de las principales causas de muerte. Los cuidados pre-TARV proveen un entorno para la implementación de la estrategia de la OMS de las tres “I”: tratamiento preventivo con *isoniazida* (TPI) cuando corresponda, búsqueda *intensificada* de casos de TB (ICF), y control de la *infección* de la TB en todas las visitas, que son estrategias clave de salud pública para disminuir el impacto de la TB entre pacientes y la comunidad. Las tres “I” deberían ser un punto esencial en el cuidado y el tratamiento del VIH y son muy importantes para que el TARV progrese de manera exitosa. (200) El control de la infección por TB es esencial para mantener protegidos contra la infección por TB a los pacientes vulnerables, a los trabajadores de la salud y a la comunidad. (200) Todas las personas infectadas por VIH deberían recibir información sobre la TB. La consejería debería incluir información sobre los riesgos de adquirir TB, estrategias para reducir la exposición, manifestaciones clínicas de la TB y el riesgo de transmitir la TB.

#### **19.5. Profilaxis con cotrimoxazol**

---

Se recomienda iniciar profilaxis con cotrimoxazol en todos los pacientes sintomáticos (estadio clínico 2, 3 o 4 de la OMS) incluidas las mujeres embarazadas. Cuando se dispone de recuentos de CD4, se recomienda iniciar la profilaxis con cotrimoxazol en todos los pacientes con  $<350$  células/mm<sup>3</sup>, particularmente en entornos de recursos limitados donde prevalecen las infecciones bacterianas y la malaria entre las PVV. Si el objetivo principal de iniciar profilaxis con cotrimoxazol es la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y la toxoplasmosis, se puede elegir un umbral de CD4  $<200$  células/mm<sup>3</sup>. Datos surgidos de análisis observacionales en el ensayo DART demuestran que el uso de cotrimoxazol como profilaxis reduce la mortalidad en un 50% en adultos con VIH con inmunosupresión avanzada que inician TARV, con beneficios que permanecen por al menos 72 semanas. Iniciar profilaxis con cotrimoxazol también reduce la incidencia de malaria en estos pacientes. (201)

## 19.6. Infecciones de transmisión sexual

---

La atención previa al TARV (y durante el TARV) constituye una oportunidad para proveer servicios integrales para infecciones de transmisión sexual (ITS), los cuales deberían incluir el diagnóstico correcto, sintomático o etiológico, el tratamiento efectivo en la primera visita, la notificación y el tratamiento de la pareja, la información sobre conductas de riesgo y transmisión, la consejería y la provisión de condones. El monitoreo de laboratorio debería incluir pruebas serológicas para sífilis, especialmente en mujeres embarazadas, y pruebas de HIV en todos los pacientes diagnosticados con una ITS. (196)

## 19.7. Predisposición para el tratamiento

---

Existe evidencia que demuestra que algunas PVV no tienen acceso a información precisa sobre el VIH, la efectividad del TARV y los desafíos que representa la adherencia. (202) En entornos de recursos limitados, los principales factores que contribuyen a una buena adherencia son la ausencia previa de ARVs, la facilidad de uso y la predisposición para el uso. (203) Estudios modelo sugieren que la buena predisposición por parte del paciente para recibir tratamiento está asociada a una mejor adherencia una vez que se ha iniciado el TARV. (204) Concurrir a los centros de salud antes de comenzar el TARV proporciona a las PVV la oportunidad de aprender, entender y prepararse para un TARV exitoso y duradero.

## 19.8. Inicio temprano del TARV

---

Acceder a la atención médica antes de iniciar el TARV es muy importante para un inicio temprano del TARV, para maximizar la respuesta al tratamiento y para minimizar las complicaciones en el tratamiento como el síndrome de reconstitución inmune (SRI). (205,206) La realidad es que la mayoría de las personas no reciben atención médica antes del TARV, presentándose con enfermedad avanzada por VIH, lo que resulta en una demora para el inicio del TARV. Las tasas de mortalidad durante el primer año del TARV son altas (3-26%); la mayoría de las muertes ocurren en los primeros meses, principalmente debido a que una presentación tardía. (207) La necesidad fundamental es realizar un diagnóstico temprano del VIH, que los pacientes reciban atención médica, idealmente con un recuento de CD4 para determinar la elegibilidad para TARV, e iniciar TARV antes de presentar enfermedades asociadas. (208)

## 19.9. El TARV como prevención

---

Diferentes estudios continúan apoyando los beneficios del TARV como prevención. (209) Existe evidencia que demuestra que los pacientes en TARV con supresión completa y adherentes al tratamiento presentan menos probabilidades de transmitir el VIH a sus parejas. Por el contrario, aquellos pacientes que desconocen estar infectados por VIH contribuyen significativamente a la transmisión sexual del virus. A nivel individual, el TARV reduce la CV y la infectividad. (210) Se ha comprobado que la administración de ARV es efectiva en la PTMI del VIH.

## 20. MONITOREO DE LABORATORIO

### 20.1. Principios rectores

1. Para el inicio del TARV no se considera indispensable el monitoreo de laboratorio.
2. El recuento de células CD4 y la prueba de carga viral no son esenciales para monitorear a los pacientes que se encuentren recibiendo TARV.
3. Se recomienda el monitoreo de laboratorio basándose en los síntomas para evaluar la seguridad y toxicidad en aquellos pacientes que se encuentren recibiendo TARV.
4. Si los recursos lo permiten, se recomienda utilizar la CV en un enfoque dirigido para confirmar la sospecha de fracaso del tratamiento basándose en criterios clínicos y/o inmunológicos.
5. Si los recursos lo permiten, se recomienda medir la CV de forma rutinaria, cada 6 meses, con el fin de detectar el fracaso más temprano que utilizando criterios clínicos y/o inmunológicos.

**Cuadro 15: Monitoreo de laboratorio para el TARV**

Etapa de la infección por HIV	Estudio recomendado	Estudio deseado
Al diagnóstico de la infección por HIV	CD4	HBsAg
Antes del TARV	CD4	
Al inicio del TARV	CD4	Control de Hb en pacientes con AZT <sup>1</sup> Control de aclaramiento de creatinina en pacientes con TDF <sup>2</sup> Control de ALT en pacientes con NVP <sup>3</sup>
Durante el TARV	CD4	Control de Hb en pacientes con AZT <sup>1</sup> Control de aclaramiento de creatinina en pacientes con TDF <sup>2</sup> Control de ALT en pacientes con NVP <sup>3</sup>
Ante fracaso clínico	CD4	Carga Viral

Etapa de la infección por HIV	Estudio recomendado	Estudio deseado
Ante fracaso inmunológico	Carga viral	
Mujeres expuestas a PTMI con sd-NVP con un tratamiento extendido dentro de los 12 meses y sin un tratamiento extendido dentro de los 6 meses de haber iniciado TARV.	Carga viral a los 6 meses de haber iniciado el TARV	

- 1 Estudio recomendado en pacientes con alto riesgo de efectos adversos asociados a AZT (CD4 bajo o BMI bajo)
- 2 Estudio recomendado en pacientes con alto riesgo de efectos adversos asociado a TDF (enfermedad renal previa, pacientes añosos, bajo BMI, diabetes, hipertensión, y uso concomitante de IPs reforzados con RTV u otros nefrotóxicos)
- 3 Estudio recomendado en pacientes con alto riesgo de efectos adversos asociado a NVP (pacientes de sexo femenino sin TARV previo con CD4 >250 células/mm<sup>3</sup>, co-infección por VHC).

A los pacientes que todavía no requieren TARV se les debe realizar un recuento de CD4 cada 6 meses y mas frecuente si se acercan al umbral de inicio de TARV. Si es posible debe realizarse un dosaje de HBsAg con el fin de identificar aquellos pacientes coinfectados con VHB para después iniciar un esquema que contenga TDF.

## 20.2. Monitoreo de laboratorio de pacientes en TARV

Dos ECAs (DART y HBAC) y dos estudios observacionales han evaluado diferentes estrategias de monitoreo de laboratorio. El estudio DART comparó una estrategia de monitoreo de laboratorio (recuento de células CD4 cada 3 meses) con una estrategia de monitoreo clínico. (211) Se observó una diferencia pequeña pero estadísticamente significativa en la mortalidad y la progresión de la enfermedad a favor de la estrategia de laboratorio pero sólo a partir del tercer año del TARV. El HBAC comparó monitoreo clínico solo con monitoreo clínico más recuento de CD4 o recuento de CD4 y carga viral, ambas mediciones realizadas cada tres meses. En este estudio, el monitoreo clínico solo se asoció a un aumento en la tasa de eventos definitorios de SIDA y una tendencia de aumento en la mortalidad. No se observaron beneficios adicionales por agregar mediciones de carga viral cada 3 meses al recuento de CD4 en los primeros tres años de TARV. (148)

Los dos estudios observacionales que compararon monitoreo clínico e inmunológico con monitoreo clínico, inmunológico y virológico demostraron que, en los programas con monitoreo clínico, inmunológico y virológico, el cambio a un tratamiento de segunda línea fue más temprano, con mayor frecuencia y a un recuento de CD4 más elevado.(212) En Camerún, Tailandia y Zambia se están realizando otros tres ensayos clínicos que evalúan el monitoreo de carga viral en diferentes estrategias. (213,215)

Para regímenes que contienen INNTI se recomienda el monitoreo de laboratorio de las enzimas hepáticas en función de los síntomas. Esto implica ordenar pruebas únicamente cuando el proveedor de salud encuentra signos y síntomas de potencial toxicidad asociada al TARV. En

mujeres que inicien tratamiento con NVP con recuento de CD4 entre 250-350 células/mm<sup>3</sup>, si es posible, se recomienda (aunque no es mandatorio) vigilar las enzimas hepáticas a las 2, 4 y 12 semanas del inicio del tratamiento.

En regímenes que contienen AZT se recomienda vigilar la hemoglobina (Hb) antes de iniciar tratamiento y después en función de los signos/síntomas. Los pacientes que reciben AZT y con bajo peso corporal y/o recuentos bajos de CD4 presentan un mayor riesgo de desarrollar anemia. Se aconseja un monitoreo de rutina de la Hb en estos pacientes un mes después del inicio del AZT y posteriormente cada 3 meses como máximo. No debe administrarse AZT si la Hb es <7 g/dL.

Para regímenes que contienen TDF se recomienda, si es posible, que se calcule el aclaramiento de creatinina antes del inicio del tratamiento y cada seis meses. La imposibilidad de medir el aclaramiento de creatinina no constituye una barrera para administrar TDF. Se recomienda monitorear el aclaramiento de creatinina en pacientes con enfermedad renal previa, añosos, con bajo peso corporal u otros factores renales de riesgo como diabetes o hipertensión.

Existe evidencia que demuestra que los pacientes que reciben TDF y un IP/r pueden tener una reducción mayor del aclaramiento de creatinina que aquellos pacientes que reciben con TDF y un INNTI. (216) Debe realizarse un monitoreo más estrecho del aclaramiento de creatinina cuando se administra un IP/r.

En los pacientes coinfectados por VIH/VHB o VIH/VHC se recomienda vigilar las enzimas hepáticas a las 4 y 12 semanas del inicio del TARV cuando es posible.

### **Cuadro 16: Monitoreo del TARV en pacientes con alto riesgo de efectos adversos**

<b>ARV</b>	<b>Toxicidad de mayor relevancia</b>	<b>Situaciones de mayor riesgo*</b>
d4T	Lipodistrofia Neuropatía Acidosis láctica	Edad >40 años Recuento de CD <200 células/mm <sup>3</sup> BMI >25 ( o peso corporal >75 kg) Uso concomitante de INH o ddi
AZT	Anemia Neutropenia	Recuento de CD <200 células/mm <sup>3</sup> BMI <18.5 (o peso corporal <50 kg) Anemia de base

TDF	Alteraciones renales	Enfermedad renal previa Edad >40 años BMI <18.5 (o peso corporal <50 kg) Diabetes mellitus Hipertensión Uso concomitante de IPs reforzados o drogas nefrotóxicas.
EFV	Teratogenicidad	Primer trimestre de embarazo (no usar EFV)
	Patología psiquiátrica	Depresión o patología psiquiátrica (previa o de base)
NVP	Hepatotoxicidad	Coinfección con VHC o VHB

## 21. ANEXOS

### 21.1. Nota especial sobre coinfección por VIH y hepatitis C

La coinfección por hepatitis C (VHC) se asocia a mayor riesgo de mortalidad y enfermedad renal avanzada en individuos con VIH. La infección por VIH acelera la mortalidad y la progresión de la enfermedad asociada al VHC, (217,219) pero el efecto recíproco del VHC en la tasa de progresión de la enfermedad del VIH permanece difícil de cuantificar debido a la heterogeneidad de los resultados de los estudios que se han realizado. Un reciente meta análisis demostró un aumento en riesgo global de mortalidad, pero no identificó un aumento en el riesgo de eventos definitorios de SIDA en pacientes coinfectados. (220)

Un estudio observacional de cohorte también examinó el nivel de toxicidad de regímenes TARV específicos administrados a pacientes coinfectados por VIH/VHC y no se observaron diferencias significativas. (221) Sin embargo, la revisión sistemática de interacciones farmacológicas preparadas para esta guía demostró interacciones farmacológicas importantes entre ribavirina y ABC, ATV, AZT, d4T y ddI que pueden aumentar el riesgo de toxicidad cuando estas drogas se administran en forma concomitante. (222,226)

Diversos estudios también sugieren que las tasas de respuesta virológica sostenida observadas en pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento para VHC son significativamente menores que en pacientes mono infectados por VHC, (227,230) aunque otros estudios han alcanzado tasas más elevadas en esta población. (231)

Teniendo en cuenta el significativo nivel de incertidumbre sobre estos temas y la importancia del manejo de la hepatitis C en el contexto de pacientes infectados por VIH (un vacío importante enfatizado por el grupo de trabajo responsable de elaborar la guía, particularmente por los representantes de las PVV), la OMS planea revisar las recomendaciones para la prevención y tratamiento de las comorbilidades e infecciones oportunistas más importantes relacionadas con el VIH, incluida la hepatitis C. Además, se espera que la Asamblea Mundial de la Salud 2010 establezca recomendaciones políticas globales para el manejo de la hepatitis viral, que aumentarán el respaldo para un enfoque integrado de prevención, tratamiento y cuidado de los pacientes coinfectados por VIH/VHC.

Mientras tanto, el inicio de TARV en pacientes coinfectados por VIH/VHC debe seguir el mismo principio y las mismas recomendaciones que para el inicio en pacientes mono infectados por VIH. Sin embargo, debe realizarse un seguimiento más estrecho por el mayor riesgo de hepatotoxicidad y de interacciones entre los ARV y los medicamentos para el VHC.

### 21.2. Dosis recomendadas de antirretrovirales

Nombre genérico	Dosis
<b>ITR análogos de nucleósidos</b>	
Abacavir (ABC)	300 mg dos veces por día o 600 mg una vez al día

Nombre genérico	Dosis
Didanosina (ddl)	400 mg una vez al día (>60 kg) 250 mg una vez al día (≤60 kg)
Emtricitabina (FTC)	200 mg una vez al día
Lamivudina (3TC)	150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día
Estavudina (d4T)	30 mg dos veces al día
Zidovudina (AZT)	250–300 mg dos veces al día
<b>ITR análogos de nucleótidos</b>	
Tenofovir	300 mg una vez al día <sup>1</sup>
<b>ITR análogos no nucleósidos</b>	
Efavirenz (EFV)	600 mg una vez al día
Etravirina (ETV)	200 mg dos veces al día
Nevirapina (NVP)	200 mg una vez al día por 14 días, seguido de 200 mg dos veces al día <sup>2</sup>
<b>Inhibidores de la Proteasa</b>	
Atazanavir + ritonavir (ATV/r)	300 mg + 100 mg una vez al día
Darunavir + ritonavir (DRV/r)	600 mg + 100 mg dos veces al día
Fos-amprenavir + ritonavir (FPV/r)	700 mg + 100 mg dos veces al día
Indinavir + ritonavir (IDV/r)	800 mg + 100 mg dos veces al día
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Tabletas combinación dosis fija (LPV 200mg/RTV 50mg) 2 tabletas (400mg/100mg) dos veces al día <sup>3</sup>
	<b>Consideraciones en individuos con tratamiento tuberculostático</b>  En presencia de Rifabutina, no requiere ajuste de dosis.  En presencia de Rifampicina, usar ritonavir “super reforzado” (LPV 400 mg + RTV 400mg dos veces al día) o LPV 800 mg + RTV 200mg dos veces al día con monitoreo clínico estricto y de la función hepática.

Nombre genérico	Dosis
Saquinavir + ritonavir (SQV/r)	1.000 mg + 100 mg dos veces al día
	<p><b>Consideraciones en individuos con terapia antituberculosa</b></p> <p>En presencia de Rifabutina, no requiere ajuste de dosis</p> <p>En presencia de Rifampicina, usar ritonavir "súper reforzado" (SQV 400mg + RTV 400mg dos veces al día) con monitoreo clínico estricto y de la función hepática.</p>
<b>Inhibidores de la Integrasa</b>	
Raltegravir (RAL)	400mg dos veces al día

<sup>1</sup> TDF requiere ajuste de la dosis en individuos con clearance de creatinina alterado (según fórmula de Cockcroft-Gault )

Aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  ml/min 300 mg una vez al día

Aclaramiento de creatinina 30–49 ml/min 300 mg cada 48 horas

Aclaramiento de creatinina 10–29ml/min (or dialysis) 300 mg una vez cada 72-96 horas

Fórmula de Cockcroft-Gault:  $CrCl = (140 - edad) \times (peso \text{ en Kg}) \times (0.85 \text{ si es mujer}) / (72 \times Cr)$

<sup>2</sup> En presencia de rifampicina o cuando los pacientes cambian de efavirenz a nevirapina no se requiere un aumento progresivo de la dosis.

<sup>3</sup> LPV/r puede ser administrado en 4 comprimidos una vez al día (por e j., LPV 800mg + RTV 200 mg una vez al día) en pacientes que tengan menos de tres mutaciones asociadas a LPV por prueba de genotipificación. No se recomienda administrar LPV/r en embarazadas o en pacientes que tengan más de tres mutaciones de resistencia asociada a LPV.

### 21.3. Toxicidad y sustitución recomendada de fármacos

ARV	Toxicidad comúnmente asociada	Sustitución sugerida
TDF	<p>Astenia, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, flatulencias.</p> <p>Insuficiencia renal, síndrome de Fanconi.</p> <p>Osteomalacia.</p> <p>Disminución de la densidad mineral ósea.</p> <p>Puede ocurrir una exacerbación aguda grave de la hepatitis en individuos coinfectados con HBV que discontinúan el TDF</p>	<p>Si es usado en primera línea: AZT (o d4T si no hay otra opción)</p> <p>Si es usado en segunda línea: Dentro de un enfoque de salud pública, no existen opciones para pacientes que hayan fracasado al AZT/d4T como régimen de primera línea. Si es posible, derivar a un centro de mayor complejidad para un régimen individualizado.</p>
AZT	<p>Mielosupresión: anemia macrocítica o neutropenia.</p> <p>Intolerancia gastrointestinal, cefalea, insomnio, astenia.</p> <p>Pigmentación de piel y uñas.</p> <p>Acidosis láctica con esteatosis hepática.</p>	<p>Si es usado en primera línea: TDF (o d4T si no hay otra opción) Si es usado en segunda línea d4T</p>
EFV	<p>Reacciones de hipersensibilidad</p> <p>Síndrome de Stevens Johnson</p> <p>Erupciones cutáneas</p> <p>Toxicidad hepática</p> <p>Toxicidad grave y persistente del SNC (depresión, confusión)</p> <p>Hiperlipidemia</p> <p>Ginecomastia masculina</p> <p>Teratogenicidad potencial (en el primer trimestre de la gestación o en mujeres que no usan métodos anticonceptivos adecuados)</p>	<p>NVP</p> <p>IP/r si tiene intolerancia a ambos INNTI</p> <p>Triple INTI si no hay otra opción</p>

ARV	Toxicidad comúnmente asociada	Sustitución sugerida
NVP	Reacciones de hipersensibilidad Síndrome de Stevens Johnson Erupciones cutáneas Toxicidad hepática Hiperlipidemia	EFV IP/r si tiene intolerancia a ambos INNTI Triple INNTI si no hay otra opción
ATV/r	Hiperbilirrubinemia indirecta Ictericia Prolongación del intervalo PR Bloqueo AV sintomático en algunos pacientes Hiperglucemia Redistribución de la grasa corporal Posible incremento de los episodios de sangrado en individuos con hemofilia Litiasis renal	LPV/r
LPV/r	Intolerancia gastro-intestinal, 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

## 21.4. Efectos adversos relacionados con ARV y recomendaciones

Efecto adverso	Principales ARV	Recomendaciones
Pancreatitis aguda	d4T	Discontinuar el tratamiento ARV. Proporcionar tratamiento de apoyo y realizar monitoreo de laboratorio. Reiniciar el tratamiento con un INTI que presente bajo riesgo de toxicidad pancreática. AZT y TDF tienen menos probabilidades de causar este tipo de toxicidad.
Erupción cutánea por drogas (leves a graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson o Necrólisis epidérmica tóxica)	NVP, EFV (raramente)	En casos leves, tratamiento sintomático. Las erupciones cutáneas asociadas a EFV frecuentemente mejoran de manera espontánea después de 3-5 días, sin necesidad de cambiar el tratamiento. Si se trata de una erupción moderada, no progresiva, sin compromiso de mucosas o signos sistémicos considerar la sustitución del INTI (de NVP a EFV). En cuadros moderados y graves discontinuar el tratamiento y proporcionar tratamiento de apoyo. Cuando resuelve el cuadro reiniciar el tratamiento con un esquema basado en IP/r o en tres INTI si no hay otra opción.
Dislipemias	Todos los INTI (en particular d4T) EFV	Considerar el reemplazo el medicamento más probablemente relacionado con la condición.
Anemia y neutropenia	AZT	Si es grave (Hb <7.0 g/dl y/o recuento total de neutrófilos <750 células/mm <sup>3</sup> ), reemplazar con un ARV con mínima o ninguna toxicidad sobre la médula ósea. (d4T o TDF) y considerar una transfusión de sangre.

Efecto adverso	Principales ARV	Recomendaciones
Hepatitis	Todos los ARV (particularmente con NVP)	Si ALT aumenta 5 veces por encima del valor basal, discontinuar el tratamiento y monitorear función hepática. Una vez resuelto el problema reiniciar TARV reemplazando el medicamento probablemente relacionado con la condición (EFV por NVP).
Acidosis láctica	Todos los INTI (en particular d4T)	Discontinuar el tratamiento ARV y administrar tratamiento de apoyo. Después de haberse resuelto reiniciar el tratamiento, con TDF
Lipoatrofia y lipodistrofia	Todos los INTI (en particular d4T)	Reemplazo temprano del medicamento sospechoso (d4T por TDF o AZT).
Cambios neuropsiquiátricos	EFV	Generalmente autolimitados, sin necesidad de discontinuar el tratamiento. Si resulta intolerable para el paciente, reemplazar EFV por NVP o IP/r. Puede cambiarse solo este medicamento sin necesidad de suspender el tratamiento.
Toxicidad renal (disfunción tubular renal)	TDF	Considerar sustituirlo por AZT.
Neruropatía periférica	d4T	Considerar reemplazo de d4T por AZT o TDF Tratamiento sintomático (amitriptilina, vitamina B6)

## 21.5. Criterios para definir eventos clínicos relacionados con el VIH

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
<b>Estadio clínico 1</b>		
Asintomático	No se reportan síntomas relacionados con el VIH y no se observan signos en el examen del paciente.	No aplicable

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Linfadenopatía persistente generalizada	Nódulos linfáticos >1 cm, indoloros, en dos o más lugares no contiguos (no inguinales), en ausencia de una causa conocida y que persisten durante 3 meses o más.	Histológico
<b>Estadío clínico 2</b>		
Pérdida de peso moderada sin explicación (menos del 10% del peso corporal)	Pérdida reportada de peso sin explicación. En el caso de embarazo, ausencia del aumento esperado de peso	Pérdida documentada de peso (menos del 10% del peso corporal)
Infecciones bacterianas recurrentes de las vías respiratorias superiores (Evento actual + uno o más en los últimos 6 meses)	Síntomas como dolor facial unilateral con secreción nasal (sinusitis), inflamación dolorosa del oído (otitis media), faringoamigdalitis de causa no viral	Estudios de laboratorio. Si es posible, cultivo de muestras adecuadas de los fluidos corporales correspondientes
Herpes zoster	Erupción vesicular dolorosa con distribución por dermatomas según inervación que no cruza la línea media	Diagnóstico clínico
Queilitis angular	Grietas o ulceraciones en el ángulo de la boca, no atribuibles a deficiencia de hierro o vitaminas, y que generalmente responden a un tratamiento antifúngico	Diagnóstico clínico
Úlceras orales recurrentes (dos o más episodios en los últimos 6 meses)	Ulceraciones aftosas, típicamente dolorosas con un halo de inflamación y pseudomembrana amarilla-grisácea	Diagnóstico clínico
Erupción papular pruriginosa	Lesiones papulares pruriginosas, frecuentemente con marcada pigmentación post-inflamatoria	Diagnóstico clínico

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Dermatitis seborreica	Condición cutánea escamosa, pruriginosa, que afecta particularmente las zonas pilosas (cuero cabelludo, axilas, parte superior del tronco e ingle)	Diagnóstico clínico
Infecciones fúngicas de las uñas	Paroniquia (lecho de la uña con signos de flogosis, doloroso) u onicosis de las uñas de los dedos (decoloración blanca en la parte proximal con engrosamiento y separación de la uña del lecho)	Cultivo del material de la uña/lecho ungueal
<b>Estadío clínico 3</b>		
Pérdida de peso grave sin causa conocida (más del 10% del peso corporal)	Pérdida reportada de peso sin explicación (más del 10% del peso corporal) y adelgazamiento visible de la cara, la cintura y las extremidades, con obvia consunción o índice de masa corporal <18,5. En caso de embarazo la pérdida de peso puede no estar presente.	Pérdida documentada de más del 10% del peso corporal
Diarrea crónica sin explicación durante más de 1 mes	Diarrea crónica (deposiciones blandas o acuosas, tres o más veces por día, reportadas durante más de 1 mes)	Tres o más deposiciones blandas, y dos o más pruebas que no revelan la presencia de patógenos
Fiebre persistente sin explicación (intermitente o constante, y que dura más de 1 mes)	Fiebre o sudores nocturnos durante más de 1 mes, intermitentes o constantes, sin respuesta a antibióticos o antimaláricos, y sin otros focos obvios de enfermedad descritos o detectados durante el examen. En las zonas de malaria debe excluirse esta enfermedad.	Fiebre documentada de más de 37.6° C con cultivo de sangre negativo, tinción de Ziehl-Nielsen negativo, frotis de malaria negativo, radiografía de tórax normal o sin cambios, y ningún otro foco obvio de infección

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Candidiasis oral	Placas blancas y cremosas como leche cuajada, persistentes o recurrentes, que pueden rasparse (pseudomembranas) ó parches rojos en la lengua, el paladar o los bordes de la boca generalmente dolorosos o sensibles (forma eritematosa)	Diagnóstico clínico
Leucoplasia oral vellosa	Pequeñas y finas lesiones blancas o corrugadas en los bordes laterales de la lengua que no pueden rasparse	Diagnóstico clínico
Tuberculosis pulmonar (actual)	Síntomas crónicos (por lo menos durante dos o tres semanas): tos, hemoptisis, insuficiencia respiratoria, dolor en el pecho, pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos + frotis de esputo positivo ó frotis de esputo negativo pero RxTx compatible (que incluye pero no se restringe a infiltrados de lóbulos superiores, cavitación, fibrosis y retracciones pulmonares). Sin evidencias de enfermedad extrapulmonar	Aislamiento de <i>M. tuberculosis</i> en el cultivo de esputo o histología de biopsia de pulmón (junto con síntomas compatibles)
Infección bacteriana grave (neumonía, meningitis, empiema, piomiositis, osteomielitis, artritis, bacteriemia, enfermedad pélvica inflamatoria grave)	Fiebre acompañada de síntomas o signos específicos que localizan la infección y responden a un antibiótico apropiado	Aislamiento de bacterias en muestras clínicas apropiadas (sitios generalmente estériles)

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Gingivitis estomatitis o periodontitis ulcerativa necrotizante	Dolor grave, papilas gingivales ulceradas, pérdida de dientes, sangrado espontáneo, mal olor, rápida pérdida de huesos y/o tejidos blandos	Diagnóstico clínico
Anemia sin explicación (menos de 8g/dl), neutropenia (menos de $0.5 \times 10^9/L$ ) y/o trombocitopenia (menos de $50 \times 10^9/L$ ) crónica (más de 1 mes)	Sin diagnóstico clínico presuntivo	Diagnóstico de laboratorio, no explicado por otras condiciones no relacionadas con el VIH. No responde a la terapia estándar con suplementos de hierro y vitaminas, antimaláricos o antihelmínticos presentados en la guías de tratamiento pertinentes, guías de la OMS, IMCI u otras guías pertinentes.
<b>Estadio clínico 4</b>		
Síndrome de consunción o desgaste por VIH	<p>Pérdida de peso reportada sin explicación (más del 10% del peso corporal) con consunción obvia o índice de masa corporal <math>&lt;18,5</math> + uno de los siguientes:</p> <p>Diarrea crónica sin explicación (deposiciones muy blandas o acuosas, tres o más veces al día, durante más de 1 mes)</p> <p>Fiebre o sudores nocturnos durante más de 1 mes, sin otra causa, con falta de respuesta a antibióticos o antimaláricos.</p> <p>En las zonas de malaria debe excluirse la misma.</p>	<p>Pérdida de peso documentada (más del 10% del peso corporal)</p> <p>+</p> <p>Dos o más deposiciones blandas con estudios negativos para patógenos</p> <p>ó</p> <p>Temperatura documentada superior a <math>37.6^{\circ}C</math> sin otra causa de enfermedad, cultivo de sangre negativo, frotis negativo para malaria y RxTx normal o sin cambios.</p>

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Neumonía por <i>Pneumocystis</i>	Disnea con el ejercicio o tos no productiva de aparición reciente (en los últimos tres meses), taquipnea y fiebre  +  Evidencia de infiltrados difusos bilaterales en la RxTx y sin evidencia de neumonía bacteriana, crepitaciones bilaterales a la auscultación con o sin disminución de la entrada de aire	Citología o microscopía por inmunofluorescencia de esputo inducido o lavado broncoalveolar.  Histología de tejido pulmonar.
Neumonía bacteriana recurrente  (episodio actual + uno o más episodios en los últimos 6 meses)	Episodio actual mas uno o mas episodios en los últimos 6 meses. Presentación aguda de síntomas (menos de dos semanas de fiebre, tos, disnea y dolor torácico)  +  Nueva consolidación en el examen clínico o RxTx, con respuesta a antibióticos	Cultivo positivo o prueba de antígenos de un microorganismo compatible
Infección crónica por el virus de herpes simplex (VHS) (orolabial, genital o anorrectal durante más de 1 mes, o visceral de cualquier duración)	Ulceraciones anogenitales u orolabiales progresivas, dolorosas; lesiones causadas por infección recurrente del VHS y reportadas durante más de 1 mes. Historia de episodios previos. Si se trata de VHS visceral se requiere diagnóstico definitivo.	Cultivo positivo o ADN de VHS (mediante PCR) o citología / histología compatible
Candidiasis esofágica	Dolor retroesternal de reciente comienzo o disfagia (sólidos y líquidos) en presencia de candidiasis oral.	Observación macroscópica en endoscopia o broncoscopia, o por microscopia / histología.

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Tuberculosis extrapulmonar	<p>Enfermedad sistémica (fiebre, sudores nocturnos, debilidad y pérdida de peso). Otras evidencias de TB extrapulmonar o diseminada que varían según el lugar (pleura, pericardio, peritoneo, meninges, ganglios linfáticos abdominales o del mediastino, hueso).</p> <p>Tuberculosis miliar: pequeños micronódulos o sombras miliares difusas distribuidas uniformemente en la radiografía de tórax.</p> <p>Generalmente se considera que la infección de un nódulo linfático cervical discreto es una forma menos grave de TB extrapulmonar.</p>	Aislamiento del <i>M. tuberculosis</i> o histología compatible de un lugar apropiado, junto con síntomas/signos compatibles (si el cultivo/histología es de una muestra respiratoria debe haber otras evidencias de enfermedad extrapulmonar)
Sarcoma de Kaposi	Observación típica en la piel u orofaringe de placas persistentes, inicialmente planas, de color rosado o sanguinolento, lesiones cutáneas que generalmente se transforman en placas o nódulos violáceos.	Observación macroscópica en endoscopia o broncoscopia, o por histología
Enfermedad por citomegalovirus (retinitis o cualquier organo que no incluye ganglios, hígado o bazo)	Retinitis: puede ser diagnosticada por profesionales clínicos experimentados. Lesiones oculares típicas en examen fundoscópico: placas discretas de palidez retiniana con bordes marcados que se esparcen centrífugamente y con frecuencia siguiendo los vasos sanguíneos, asociadas con vasculitis, hemorragia y necrosis retiniana.	Histología compatible o demostración de CMV en LCR por cultivo o ADN (por PCR )

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Toxoplasmosis SNC	Presentación reciente de una anomalía neurológica focal o alteración del nivel de conciencia con respuesta en diez días a un tratamiento específico.	Anticuerpos antitoxoplasma positivo, y masa única o múltiple intracraneal por neuro-imágenes (TAC o RMN, si está disponible)
Encefalopatía asociada al VIH	Comprobación clínica de disfunción cognitiva y/o motora incapacitante, que interfiere con las actividades de la vida diaria, que progresa en semanas o meses, en ausencia de una enfermedad o condición concurrente que no sea infección por el VIH que pueda explicar estos hallazgos	Diagnóstico de exclusión, y por neuro-imágenes (TAC o RMN, si está disponible)
Criptococosis extrapulmonar (incluida la meningitis)	Meningitis: generalmente subaguda, fiebre con cefalea en aumento, meningismo, confusión, cambios de comportamiento; que responden a una terapia anticriptocócica	Aislamiento de <i>Cryptococcus neoformans</i> de lugar extrapulmonar, o prueba de antígeno positiva de criptococo en LCR/sangre.
Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas	Sin diagnóstico clínico presuntivo	Diagnosticado mediante el hallazgo de especies de micobacterias atípicas en las deposiciones, sangre, fluidos corporales u otros tejidos (salvo en el pulmón).

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Sin diagnóstico clínico presuntivo	Desorden neurológico progresivo (disfunción cognitiva, alteración en la marcha o el habla, pérdida de visión, debilidad de los miembros y parálisis de pares craneales) + Lesiones hipodensas de sustancia blanca del SNC por neuroimágenes o JC poliomavirus positivo (VJC) por PCR del LCR
Criptosporidiasis (con diarrea que dura más de 1 mes)	Sin diagnóstico clínico presuntivo	Quistes identificados mediante examen microscópico de heces con ZN modificado.
Isosporiasis crónica	Sin diagnóstico clínico presuntivo	Identificación de <i>Isospora</i>
Micosis diseminada (coccidioidomicosis, histoplasmosis)	Sin diagnóstico clínico presuntivo	Histología, detección de antígenos, o cultivo de muestras clínicas o hemocultivo
Bacteriemia recurrente por salmonella no tifoidea	Sin diagnóstico clínico presuntivo	Hemocultivo
Linfoma (cerebral o células B no Hodgkin) u otros tumores sólidos asociados al VIH	Sin diagnóstico clínico presuntivo	Histología de muestras relevantes o técnicas de neuroimagen en el caso de tumores del SNC
Carcinoma cervical invasivo	Sin diagnóstico clínico presuntivo	Histología o citología
Leishmaniasis atypica diseminada	Sin diagnóstico clínico presuntivo	Histología (visualización de amastigotes) o cultivo de cualquier muestra clínica apropiada

<b>Evento clínico</b>	<b>Diagnóstico clínico</b>	<b>Diagnóstico definitivo</b>
Nefropatía asociada al VIH	Sin diagnóstico clínico presuntivo	Biopsia renal
Miocardiopatía asociada al VIH	Sin diagnóstico clínico presuntivo	Cardiomegalia y evidencias de función ventricular izquierda deficiente confirmada mediante ecocardiografía

*Fuente:* Definición de caso de VIH para la vigilancia y revisión de la estadificación clínica y la clasificación inmunológica de la OMS, 2006

## 21.6. Clasificación en grados de gravedad de algunas toxicidades clínicas y de laboratorio

Gravedad estimada	Leve Grado 1	Moderado Grado 2	Grave Grado 3	Amenaza la vida Grado 4
Anormalidades que NO se encuentran en el cuadro de toxicidad	Molestia transitoria o leve, sin limitación de la actividad.	Limitación leve a moderada de la actividad.	Marcada limitación de la actividad.	Extremada limitación de la actividad, se requiere intervención/tratamiento médico significativo
Hemoglobina	8.0 – 9.4 g/dl o 80 – 94 g/l o 4.93 – 5.83 mmol/l	7.0 – 7.9 g/dl o 70 – 79 g/l o 4.31 – 4.92 mmol/l	6.5 – 6.9 g/dl o 65 – 69 g/l o 4.03 – 4.30 mmol/l	<6.5 g/dl o <65 g/l o <4.03 mmol/l
Recuento total de neutrófilos	1.000 – 1500/mm <sup>3</sup> o 1.0 – 1.5/G/l	750 – 999/mm <sup>3</sup> o 0.75 – 0.99/G/l	500 – 749/mm <sup>3</sup> o 0.5 – 0.749/G/l	<500/mm <sup>3</sup> o <0.5/G/l
Plaquetas	75000-99000/mm <sup>3</sup> o 75 – 99/G/l	50000 – 74999/mm <sup>3</sup> o 50 – 74.9/G/l	20000 – 49999/mm <sup>3</sup> o 20 – 49.9/G/l	<20000/mm <sup>3</sup> o <20/G/l
Alteraciones Bioquímicas	Leve Grado 1	Moderado Grado 2	Grave Grado 3	Amenaza la vida Grado 4
Hiperbilirrubinemia	>1.0 – 1.5 x LSN	>1.5 – 2.5 x LSN	>2.5 – 5 x LSN	>5 x LSN
Glucosa (en ayunas)	110-125 mg/dl	126-250 mg/dL	251-500mg/dL	>500 mg/dL
Hipoglucemia	55 – 64 mg/dl o 3.01 – 3.55 mmol/l	40 – 54 mg/dl o 2.19 – 3.00 mmol/l	30 – 39 mg/dl o 1.67 – 2.18 mmol/l	<30 mg/dl o <1.67 mmol/l
Hiperglucemia (no en ayunas y sin diabetes previa)	116 – 160 mg/dl o 6.44 – 8.90 mmol/l	161 – 250 mg/dl o 8.91 – 13.88 mmol/l	251 – 500 mg/dl o 13.89 – 27.76 mmol/l	>500 mg/dl o >27.76 mmol/l

Triglicéridos	–	400 – 750 mg/dl o 4.52 – 8.47 mmol/l	751 – 1200 mg/dl o 8.48 – 13.55 mmol/l	>1200 mg/dl o >13.55 mmol/l
Creatinina	>1.0 – 1.5 x LSN	>1.5 – 3.0 x LSN	>3.0 – 6.0 x LSN	>6.0 x LSN
AST (SGOT)	1.25 – 2.5 x LSN	>2.5 – 5.0 x LSN	>5.0 – 10.0 x LSN	>10.0 x LSN
ALT (SGPT)	1.25 – 2.5 x LSN	>2.5 – 5.0 x LSN	>5.0 – 10.0 x LSN	>10.0 x LSN
GGT	1.25 – 2.5 x LSN	>2.5 – 5.0 x LSN	>5.0 – 10.0 x LSN	>10.0 x LSN
Fosfatasa alcalina	1.25 – 2.5 x LSN	>2.5 – 5.0 x LSN	>5.0 – 10.0 x LSN	>10.0 x LSN
Bilirrubina	1.1-1.5 X LSN	1.6-2.5 X LSN	2.6-5.0 X LSN	>5 X LSN
Amilasa	>1.0 – 1.5 x LSN	>1.5 – 2.0 x LSN	>2.0 – 5.0 x LSN	>5.0 x LSN
Amilasa pancreática	>1.0 – 1.5 x LSN	>1.5 – 2.0 x LSN	>2.0 – 5.0 x LSN	>5.0 x LSN
Lipasa	>1.0 – 1.5 x LSN	>1.5 – 2.0 x LSN	>2.0 – 5.0 x LSN	>5.0 x LSN
Lactato	<2.0 x LSN sin acidosis	>2.0 x LSN sin acidosis	Aumento de lactato con pH <7.3 sin consecuencias que amenazan la vida.	Aumento de lactato con pH <7.3 sin consecuencias que amenazan la vida
<b>Gastrointestinal</b>	<b>Leve Grado 1</b>	<b>Moderado Grado 2</b>	<b>Grave Grado 3</b>	<b>Amenaza la vida Grado 4</b>
Nauseas	Leves o transitorias; se mantiene una ingesta razonable	Malestar moderado o menor ingesta por menos de 3 días	Malestar grave o ingesta mínima por más de 3 días.	Se requiere hospitalización

Vómitos	Leves o transitorios; 2–3 episodios por día o vómitos leves que duran menos de 1 semana	Moderados o persistentes; 4–5 episodios por día o vómitos que duran más de 1 semana	Vómitos graves de todos los alimentos o fluidos en 24 horas, o hipotensión ortostática, o necesidad de tratamiento IV	Choque hipovolémico o necesidad de hospitalización para tratamiento por vía intravenosa
Diarrea	Leve o transitoria; 3–4 deposiciones blandas por día o diarrea leve que dura menos de 1 semana	Moderada o persistente; 5–7 deposiciones blandas por día o diarrea que dura más de 1 semana	Diarrea con sangre o hipotensión ortostática o más de 7 deposiciones blandas por día o necesidad de tratamiento IV	Choque hipovolémico o necesidad de hospitalización
<b>Respiratoria</b>	<b>Leve Grado 1</b>	<b>Moderado Grado 2</b>	<b>Grave Grado 3</b>	<b>Amenaza la vida Grado 4</b>
Disnea	Disnea de esfuerzos	Disnea con actividad normal	Disnea en reposo	Disnea que requiere terapia de O <sub>2</sub>
<b>Análisis de Orina</b>	<b>Leve Grado 1</b>	<b>Moderado Grado 2</b>	<b>Grave Grado 3</b>	<b>Amenaza la vida Grado 4</b>
Proteinuria				
Muestra de orina	1(+)	2(+) or 3(+)	4(+)	Síndrome nefrótico
Orina 24-horas	200 mg a 1 g /día ó <0.3% ó <3 g/l	1 g a 2 g /día ó 0.3% a 1.0% ó 3 g a 10 g/l	2 g a 3.5 g de pérdida/día ó >1.0% ó >10 g/l	Síndrome nefrótico ó >3.5 g de/24hs
Hematuria mayor	Microscópica solamente	Macroscópica sin coágulos	Macroscópica con muchos coágulos	Obstructiva

Varios	Leve Grado 1	Moderado Grado 2	Grave Grado 3	Amenaza la vida Grado 4
Fiebre (oral, más de 12 horas)	37.7 – 38.5 °C ó 100.0 – 101.5 °F	38.6 – 39.5 °C ó 101.6 – 102.9 °F	39.6 – 40.5 °C ó 103 – 105 °F	>40.5 °C ó >105 °F más de 12 horas continuas
Cefalea	Leve, no requiere tratamiento	Moderado o no requiere Analgésicos narcóticos	Grave o responde a tratamiento inicial de narcóticos	Intratable
Reacción alérgica	Prurito sin erupción cutánea	Urticaria localizada	Urticaria generalizada, angioedema	Anafilaxia
Erupción cutánea por hipersensibilidad	Eritema, prurito	Erupción máculopapular difusa ó descamación seca	Vesiculación o descamación húmeda o ulceración	Cualquiera de los siguientes: membrana mucosa, sospecha de Stevens-Johnson (NET), eritema multiforme, dermatitis exfoliativa
Fatiga	Reducción de la actividad normal menor de un 25%	Reducción de la actividad normal un 25–50%	Reducción de la actividad normal más de un 50%; el paciente no puede trabajar	El paciente no puede cuidarse a sí mismo

*Fuente:* División de SIDA, Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, versión 1.0 diciembre 2004, aclaración agosto 2009

*NOTA:* Esta aclaración incluye el GRADO 5 de toxicidad que es la muerte.

Para calcular la gravedad en los casos de anomalías que NO se encuentran en el cuadro de toxicidad utilizar la información que aparecen en la primera línea.

## 21.7. Tablas de evidencia calificada según el sistema GRADE

### Cuándo iniciar TARV

**Autores:** Nandi L Siegfried, Ololaken Uthman, George W Rutherford

**Fecha:** 11 Set 2009

**Pregunta:** Inicio temprano de TARV vs. TARV estándar o diferido (CD4  $\leq$ 200 o CD4  $\leq$ 250 células/ $\mu$ l) en pacientes adultos infectados por el VIH asintomáticos, sin tratamiento previo.

**Bibliografía:** Siegfried NL, Uthman O, Rutherford GW. Optimal time of initiation for asymptomatic, HIV-infected, treatment naive adults. Cochrane Database of Systematic Reviews.

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos				Calidad	Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto			
							TARV Temprano vs. TARV estándar o diferido (CD4 $\leq$ 200 o CD4 $\leq$ 250 células/ $\mu$ l)	Control	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Muerte</b>												
2	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave	Sin imprecisiones importantes	Sesgos descritos <sup>2</sup>	6/539 (1.1%)	24/526 (4.6%)	RR 0.26 (0.11 to 0.62)	34 menos c/1000 (de 17 menos a 41 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
<b>Tuberculosis</b>												
2	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave	No serious imprecision	Sesgos descritos <sup>2</sup>	19/539 (3.5%)	36/526 (6.8%)	RR 0.54 (0.26 to 1.12)	31 menos c/1000 (de 51 menos a 8 más )	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA

Progresión de la enfermedad según aparición de enfermedades oportunistas (seguimiento medio de 18 meses; eventos oportunistas)												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>3</sup>	Sin imprecisiones importantes	Sesgos descritos <sup>2</sup>	1/131 (0.8%)	3/118 (2.5%)	18 menos c/1000 (de 25 menos a 44 más )	18 fewer per 1000 (from 25 fewer to 44 more)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Cualquier evento adverso Grado 3 o 4 – aguardando confirmación de graduación y frecuencia de efectos adversos graves</b>												
												CRÍTICA
<b>Transmisión sexual – Sin medir</b>												
0	-	-	-	-	-				-	-	-	IMPORTANTE
<b>Respuesta inmunológica – Sin medir</b>												
0	-	-	-	-	-				-	-	-	IMPORTANTE
<b>Adherencia/tolerancia/retención – Sin medir</b>												
0	-	-	-	-	-				-	-	-	IMPORTANTE
<b>Resistencia a ARV – Sin medir</b>												
0	-	-	-	-	-				-	-	-	IMPORTANTE
<b>Respuesta virológica – Sin medir</b>												
0	-	-	-	-	-				-	-	-	IMPORTANTE

<sup>1</sup> El estudio SMART es un análisis post hoc de un subgrupo de un estudio mayor.

<sup>2</sup> Teniendo en cuenta que el subgrupo del SMART es un análisis post hoc puede haber otros ensayos que no publicaron o llevaron a análisis similares de subgrupos potenciales dentro del ensayo clínico original. Esta es una forma de publicación sesgada y por consiguiente baja la calidad de los resultados.

<sup>3</sup> Este resultado es un análisis post hoc de un subgrupo de tan solo un ensayo clínico y por consiguiente la evidencia no es directamente capaz de responder al objetivo final progresión de la enfermedad.

## Qué TARV iniciar

**Autores:** George Rutherford, Alicen Spaulding

**Fecha:** 8 Oct 2009

**Pregunta:** ¿Debe utilizarse EFV o NVP en el TARV inicial? (ECAs)

**Entornos:** Múltiples entornos

**Bibliografía:** 1. Ayala Gaytan JJ, de la Garza ERZ, Garcia MC, Chavez SBV. Nevirapine or efavirenz in combination with two nucleoside analogues in HIV infected antiretroviral naive patients. *Med Intern Mex* 2004;20:24. 2. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P, Lueangniyomkul A, Mankatitham W, Prasithsirskul W, Buraptarawong S, Thongyen S, Likanonsakul S, Thawornwa U, Prommool V, Kuxrungham K, 2NR Study Team. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clin Infect Dis* 2009;48:1752-9. 3. Núñez M, Soriano V, Martín-Carbonero L, Barrios A, Barreiro P, Blanco F, García-Benayas T, González-Lahoz J. SENC (Spanish Efavirenz vs. Nevirapine Comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. *HIV Clin Trials* 2002;3:186-94. 4. Sow PG, Badiane M, Diallo PD, Lo I, Ndiaye B, Gaye AM. *Efficacy and safety of lamivudine + zidovudine + efavirenz and lamivudine + zidovudine + nevirapine in treatment HIV1 infected patients. A retrospective cross study analysis* [Abstract CDB0584]. XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 13–18 August 2006. 5. van den Berg-Wolf M, Hullsiek KH, Peng G, Kozal MJ, Novak RM, Chen L, Crane LR, Macarthur RD; CPCRA 058 Study Team, the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA), and The International Network for Strategic Initiative in Global HIV Trials (INSIGHT). Virologic, immunologic, clinical, safety, and resistance outcomes from a long-term comparison of efavirenz-based versus nevirapine-based antiretroviral regimens as initial therapy in HIV-1-infected persons. *HIV Clin Trials* 2008;9:324-36. 6. van Leth F, Kappelhoff BS, Johnson D, Losso MH, Boron-Kaczmaraska A, Saag MS, Hall DB, Leith J, Huitema AD, Wit FW, Beljnen JH, Lange JM; 2NN Study Group. Pharmacokinetic parameters of nevirapine and efavirenz in relation to antiretroviral efficacy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22:232-39.

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto		Calidad	
							EFV	NVP	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Mortalidad (seguimiento 2 estudios a 48 semanas, 1 estudio a 65 meses)</b>												
3	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	Importantes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	29/582 (5%)	33/575 (5.7%)	RR 0.89 (0.5 a 1.57)	6 menos c/1000 (de 29 menos a 33 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
<b>Evolución clínica (seguimiento 2 estudios a 48 semanas, 1 estudio a 65 meses)</b>												
3	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	Importantes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	44/541 (8.1%)	34/532 (6.4%)	RR 1.31 (0.78 to 2.2)	20 más c/1000 (de 14 menos a 77 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
<b>Efectos adversos graves (seguimiento 2 estudios a 48 semanas, 1 estudio a 65 meses)</b>												
4	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno <sup>4</sup>	96/612 (15.7%)	140/603 (23.2%)	RR 0.68 (0.54 a 0.86)	74 menos c/1000 (de 33 menos a 107 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICA
<b>Respuesta virológica (seguimiento 2 estudios a 48 semanas, 1 estudio a 65 meses)</b>												
5	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno <sup>4</sup>	508/643 (79%)	500/639 (78.2%)	RR 0.99 (0.91 a 1.09)	8 menos c/1000 (de 70 menos a 70 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICA
<b>Adherencia/tolerabilidad/retención (seguimiento 4 estudios a 48 semanas, 1 estudio a 65 meses, 1 estudio no demostró período de seguimiento)</b>												
6	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno <sup>4</sup>	335/678 (49.4%)	304/674 (45.1%)	RR 1.11 (0.95 a 1.28)	50 más c/1000 (de 23 menos a 126 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICA

Respuesta inmunológica (seguimiento 4 estudios a 48 semanas, 1 estudio a 65 meses, 1 estudio a 6 meses; lo mejor indicado por valores más altos)												
5	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	Importantes <sup>5</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	643	639	-	MD 3.95 alto (de 11.58 bajo a 19.48 alto)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Resistencia a ARV (mediana de seguimiento de 65 meses)												
1	ECA	Importantes <sup>1,6</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	Importantes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	32/111 (28.8%)	49/117 (41.9%)	RR 0.69 (0.48 a 0.99)	130 menos c/1000 (de 4 menos a 218 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Transmisión sexual del VIH – No informada												
0	-	-	-	-	-	Ninguno	0/0 (0%)	0/0 (0%)	-	-		

<sup>1</sup> 4 de 6 estudios fueron abiertos; 1 de los estudios restantes no reveló suficiente información sobre su diseño (Sow) y el otro fue ciego (van den Berg-Wolf) pero estos factores no disminuyeron la calidad de los estudios.

<sup>2</sup> 1 estudio (van den Berg-Wolf et al) consideró múltiples comparaciones indirectas. Además, sólo 1 de 6 estudios fue realizado en un país desarrollado (Manosuthi).

<sup>3</sup> Cantidad de eventos <300 y/o intervalos de confianza incluyen beneficio y daño potencial.

<sup>4</sup> 1 de 6 estudios fue financiado por la industria farmacéutica (van Leth et al.), mientras que 1 de 6 estudios tuvo una fuente de financiación incierta.

<sup>5</sup> Ninguno de los estudios incluidos presentó desviaciones estándar del resultado medio entonces se usó el mismo valor de desviación estándar para todos los estudios.

<sup>6</sup> 1 sólo estudio informó resistencia al ARV (van den Berg-Wolf), sugiriendo sesgo de publicación.

**Autores:** George Rutherford, Alicen Spaulding

**Fecha:** 8 Oct 2009

**Pregunta:** ¿Debe utilizarse EFV o NVP en el TARV inicial? (Estudios observacionales)

**Entornos:** Múltiples entornos

**Bibliografía:** 1. Annan T, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, Nelson M. *The effect of year of treatment and nucleoside analogue backbone on durability of NNRTI based regimens* [Abstract WePe12.2C03]. 3rd Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, Brazil, 24-27 July 2005. 2. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A, Moreno L, Antela A, Perez-Elias MJ, Drona F, Marín A, Hernandez-Ranz F, Moreno A, Moreno S. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2005;40:588-93. 3. Aupibul L, Puthanakit T, Lee B, Mangklabruks A, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Lipodystrophy and metabolic changes in HIV-infected children on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2007;12:1247-54. 4. Bannister WP, Ruiz L, Cozzi-Lepri A, Mocroft A, Kirk O, Staszewski S, Loveday C, Karlsson A, Monforte A, Clotet B, Lundgren JD. Comparison of genotypic resistance profiles and virological response between patients starting nevirapine and efavirenz in EuroSIDA. *AIDS* 2008;22:367-76. 5. Berenguer J, Bellon JM, Miralles P, Alvarez E, Castillo I, Cosin J, Lopez JC, Sanchez Conde M, Padilla B, Resino S. Association between exposure to nevirapine and reduced liver fibrosis progression in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2008;46:137-43. 6. Boulle A, Orrel C, Kaplan, Van Cutsem G, McNally M, Hilderbrand K, Myer L, Egger M, Coetzee D, Maartens G, Wood R. Substitutions due to antiretroviral toxicity or contraindication in the first 3 years of antiretroviral therapy in a large South African cohort. *Antivir Ther* 2007;12:753-60. 7. Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, Hilderbrand K, Mathee S, Abrahams M, Goemaere E, Coetzee D, Maartens GT. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA* 2008;300:530-9. 8. Braithwaite RS, Kozal MJ, Chang CC, Roberts MS, Fultz SL, Goetz MB, Gibert C, Rodriguez-Barradas M, Mole L, Justice AC. Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans starting combination antiretroviral therapies. *AIDS* 2007;21:1579-89. 9. de Beaudrap P, Etard JF, Guèye FN, Guèye M, Landman R, Girard PM, Sow PS, Ndoye I, Delaporte E; ANRS 1215/1290 Study Group. Long-term efficacy and tolerance of efavirenz- and nevirapine-containing regimens in adult HIV type 1 Senegalese patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:753-60. 10. Ena J, Amador C, Benito C, Fenoll V, Pasquau F. Risk and determinants of developing severe liver toxicity during therapy with nevirapine-and efavirenz-containing regimens in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2003;14:776-81. 11. George C, Yesoda A, Jayakumar B, Lal L. A prospective study evaluating clinical outcomes and costs of three NNRTI-based HAART regimens in Kerala, India. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:33-40. 12. Hartmann M, Witte S, Brust J, Schuster D, Mosthaf F, Procaccianti M, Rump JA, Klinker H, Petzoldt D. Comparison

of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients (NEEF Cohort). *Int J STD AIDS* 2005;16:404-9. 13. Keiser P, Nassar N, White C, Koen G, Moreno S. Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve patients: a cohort study. *HIV Clin Trials* 2002;3:296-303. 14. Madec Y, Laureillard D, Pinoges L, Fernandez M, Prak N, Ngeth C, Moeung S, Song S, Balkan S, Ferradini L, Quillet C, Fontanet A. Response to highly active antiretroviral therapy among severely immunocompromised HIV-infected patients in Cambodia. *AIDS* 2007;21:351-9. 15. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Vibhagool A, Rattanasiri S, Thakkinstian A. Nevirapine- versus efavirenz-based highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients with advanced HIV infection. *HIV Med* 2004;5:105-9. 16. Manosuthi W, Mankatittham W, Lueangniyomkul A, Chimsuntorn S, Sungkanuparph S. Standard-dose efavirenz vs. standard-dose nevirapine in antiretroviral regimens among HIV-1 and tuberculosis co-infected patients who received rifampicin. *HIV Med* 2008;9:294-99. 17. Martín-Carbonero L, Núñez M, González-Lahoz J, Soriano V. Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials* 2003;4:115-20. 18. Matthews GV, Sabin CA, Mandalia S, Lampe F, Phillips AN, Nelson MR, Bower M, Johnson MA, Gazzard BG. Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naïve patients: a cohort study. *AIDS* 2002;16:53–61. 19. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Gallant JE, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Efavirenz versus nevirapine-based initial treatment of HIV infection: clinical and virological outcomes in Southern African adults. *AIDS* 2008;22:2117-25. 20. Palmon R, Koo BC, Shoultz DA, Dieterich DT. Lack of hepatotoxicity associated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:340-5. 21. Patel AK, Pujari S, Patel K, Patel J, Shah N, Patel B, Gupte N. Nevirapine versus efavirenz based antiretroviral treatment in naïve Indian patients: comparison of effectiveness in clinical cohort. *J Assoc Physicians India* 2006;54:915-18. 22. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, Wakeford C, Shaw A, Quinn J, Gish RG, Rousseau F. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191:825-9. 23. Shipton LK, Wester CW, Stock S, Ndwapi N, Gaolathe T, Thior I, Avalos A, Moffat HJ, Mboya JJ, Widenfelt E, Essex M, Hughes MD, Shapiro RL. Safety and efficacy of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral treatment in adults treated for TB-HIV co-infection in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:360-6. 24. Varma J, Nateniyom S, Akksilp S, Mankatittham W, Sirinak C, Sattayawuthipong W, Burapat C, Kittikraisak W, Monkongdee P, Cain KP, Wells CD, Tappero JW. HIV care and treatment factors associated with survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infect Dis* 2009;9:42.

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto		Calidad	
							EFV	NVP	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Mortalidad (observacional)</b>												
5	Estudio observacional	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	270/2899 (9.3%)	108/2542 (4.2%)	RR 1.47 (0.67 a 3.22)	20 más por mil 1000 (de 14 menos a 94 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Efectos adversos graves (observacional)</b>												
14	Estudio observacional	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	256/3066 (8.3%)	373/3281 (11.4%)	RR 0.7 (0.49 a 1.01)	34 menos por 1000 (de 58 menos a 1 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Respuesta virológica (observacional)</b>												
11	Estudio observacional	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	4023/6661 (60.4%)	3263/4731 (69%)	RR 1.03 (0.92 a 1.15)	21 más por 1000 (de 55 menos a 103 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Adherencia/tolerabilidad/retención (observacional)</b>												
5	Estudio observacional	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	3791/4784 (79.2%)	1894/2635 (71.9%)	RR 1.11 (0.94 a 1.32)	79 más por 1000 (de 43 menos a 230 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Respuesta inmunológica (observacional) (Lo mejor indicado por valores más bajos)</b>												
4	Estudio observacional	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	Sin imprecisiones importantes <sup>1</sup>	Ninguno	1523	1566	-	MD 7.51 alto (0.7 bajo a 15.73 alto)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup> Ninguno de los estudios incluidos proporcionaron desviaciones estándar para el resultado promedio por lo que se estimó la misma DE para todos los estudios.

**Autores:** George Rutherford, Alicen Spaulding

**Fecha:** 8 Oct 2009

**Pregunta:** ¿Debe utilizarse TDF o ABC en el TARV inicial? (ECAs)

**Entornos:** Múltiples entornos

**Bibliografía:** 1. Sax P, Tierney C, Collier A, Fischl M, Godfrey C, Jahed N, Droll K, Peeples L, Myers L, Thal G, Rooney J, Ha B, Woodward W, Daar E. *ACTG 5202: shorter time to virologic failure (VF) with abacavir/lamivudine (ABC/3TC) than tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) as part of combination therapy in treatment-naïve subjects with screening HIV RNA  $\geq 100,000$  c/mL* [Abstract THAB0303]. XVII International Conference on AIDS, Mexico City, August 3-8, 2008. 2. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, Kumar PN, Sutherland-Phillips DH, Vavro, C, Yau L, Wannamaker P, Shaefer MS, HEAT Study Team. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; Jul 31;23(12):1547-56

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto		Calidad	
							TDF	ABC	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Mortalidad – No informada</b>												
0	-	-	-	-	-	Ninguno	0/0 (0%)	0/0 (0%)	-	-		
<b>Evolución clínica (media de seguimiento 96 semanas)</b>												
1	ECA	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>1</sup>	Importantes <sup>2</sup>	Ninguno <sup>3</sup>	1/345 (0.3%)	0/343 (0%)	RR 2.98 (0.12 a 72.96)	0 más c/1000 (de 0 menos a 0 más )	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Eventos adversos graves (media de seguimiento 96 semanas)</b>												
1	ECA	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>1</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno <sup>3</sup>	97/345 (28.1%)	103/343 (30%)	RR 0.94 (0.74 a 1.18)	18 menos c/1000 (de 78 menos a 54 más )	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA

Respuesta virológica (seguimiento 1 estudio a 48, 1 estudio a 96 semanas)												
2	ECA	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes <sup>4</sup>	Grave <sup>1</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno <sup>3</sup>	550/744 (73.9%)	533/741 (71.9%)	RR 1.03 (0.95 a 1.11)	22 más c/1000 (de 36 menos a 79 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Adherencia/tolerabilidad/retención (media de seguimiento 96 semanas)												
1	ECA	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>1</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno <sup>3</sup>	221/345 (64.1%)	234/343 (68.2%)	RR 0.94 (0.84 a 1.05)	41 menos c/1000 (de 109 menos a 34 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA
Respuesta inmunológica (media de seguimiento 96 semanas; mejor indicado por valores más altos)												
1	ECA	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>1</sup>	Importantes <sup>2</sup>	Ninguno <sup>3</sup>	345	343	-	MD 3 menos (12.69 menos a 18.69 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Resistencia a ARV – No informada												
0	-	-	-	-	-	Ninguno	0/0 (0%)	0/0 (0%)	-	-		
Transmisión sexual del VIH – No informada												
0	-	-	-	-	-	Ninguno	0/0 (0%)	0/0 (0%)	-	-		

<sup>1</sup> Ambos estudios observaron la comparación básica indirecta entre TDF + FTC y ABC + 3TC. Un estudio fue desarrollado en un país desarrollado (Smith et al.); el estudio final no informó la localización del estudio.

<sup>2</sup> Cantidad de eventos <300 y/o intervalos de confianza incluyen potencial beneficio y daño.

<sup>3</sup> Un estudio fue financiado por la industria farmacéutica (Smith et al) mientras que el otro (Sax et al) tuvo una fuente de financiamiento incierta; estos hechos no disminuyeron la calidad de los estudios.

<sup>4</sup> Fracaso de tratamiento en el grupo de pacientes con CVP alta (carga viral  $\geq 100,000$  copias/ml) inconsistente con los hallazgos de un metanálisis (Pappa et al 2008) de pacientes que iniciaron regímenes con ABC-3TC en los cuales aquellos pacientes con niveles de ARN del VIH-1 eran  $< 100,000$  y  $\geq 100,000$  vivieron experiencias similares y en los que entre el 87% y el 95% no presentaron fracaso virológico.

**Autores:** George Rutherford, Alicen Spaulding  
**Fecha:** 8 Oct 2009  
**Pregunta:** ¿Debe utilizarse TDF o (d4T o ZDV) en el TARV inicial? (ECAs)  
**Entornos:** Múltiples entornos  
**Bibliografía:** 1. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK; 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292:191-201. 2. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, Lu B, McColl D, Chuck S, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK; Study 934 Group. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354(3):251-60. 3. Rey D, Hoen B, Chavanet P, Schmitt MP, Hoizey G, Meyer P, Peytavin G, Spire B, Allavena C, Diemer M, May T, Schmit JL, Duong M, Calvez V, Lang JM. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naive HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:380-8

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos				Calidad	Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto			
							TDF	(d4T o ZDV)	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Mortalidad (media de seguimiento 144 semanas)</b>												
1	ECA	Importantes <sup>1,2</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>3</sup>	Importantes <sup>4</sup>	Ninguno	6/303 (2%)	5/299 (1.7%)	RR 1.18 (0.37 a 3.84)	3 más c/1000 (de 11 menos a 47 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Evolución clínica – No informada</b>												
0	-	-	-	-	-	Ninguno	0/0 (0%)	0/0 (0%)	-	-		
<b>Eventos adversos graves (seguimiento 1 estudio a 36 semanas, 1 estudio a 48 semanas, 1 estudio a 144 semanas)</b>												
3	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>5</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>3</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno <sup>6</sup>	250/591 (42.3%)	247/595 (41.5%)	OR 1.04 (0.81 a 1.34)	10 más c/1000 (de 50 menos a 72 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICA

Respuesta virológica (seguimiento 1 estudio a 36 semanas, 1 estudio a 48 semanas, 1 estudio a 144 semanas)												
3	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>2</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>3</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno <sup>6</sup>	384/595 (64.5%)	384/593 (64.8%)	RR 1 (0.76 a 1.3)	0 menos c/1000 (de 155 menos a 194 más )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICA
Adherencia/tolerabilidad/retención (seguimiento 1 estudio a 36 semanas, 1 estudio a 48 semanas, 1 estudio a 144 semanas)												
3	ECA	importantes <sup>5</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>3</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno <sup>6</sup>	445/591 (75.3%)	400/597 (67%)	RR 1.13 (1.05 a 1.21)	87 más c/1000 (de 34 más a 141 más )	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
Immunological response (seguimiento 1 estudio a 48 semanas, 1 estudio a 144 semanas)												
2	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>2</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>3</sup>	Importantes <sup>4,7</sup>	Ninguno <sup>6</sup>	559	558	-	MD 5.88 higher (45.08 lower to 56.84 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Resistencia a ARV (seguimiento 1 estudio a 36 semanas, 1 estudio a 144 semanas)												
2	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>2</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>3</sup>	Importantes <sup>4</sup>	Ninguno <sup>6</sup>	18/335 (5.4%)	2/338 (0.6%)	RR 6.12 (1.43 a 26.15)	30 más c/1000 (de 3 más a 149 más )	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Transmisión sexual del VIH – No informada												
0	-	-	-	-	-	Ninguno	0/0 (0%)	0/0 (0%)	-	-		

<sup>1</sup> Sólo 1 de 3 estudios reportaron mortalidad (Gallant et al), sugiriendo un sesgo de publicación.

<sup>2</sup> 2 de 3 estudios fueron abiertos (Gallant y Rey), pero estos factores no afectaron la calidad de los estudios.

<sup>3</sup> 1 de 3 estudios fue un comparación indirecta entre TDF/FTC/EFV y AZT/3TC/EFV (Gallant et al) y 2 de 3 estudios (Gallant et al, Rey et al) fueron realizados únicamente en países desarrollados, pero estos factores no disminuyeron la calidad de los estudios.

<sup>4</sup> Cantidad de eventos <300 y/o intervalos de confianza incluyen beneficio y daño potencial.

<sup>5</sup> La evaluación de adherencia/retención/tolerabilidad o la evaluación de efectos adversos puede estar sujeta a sesgos en un estudio abierto, entonces disminuyó la calidad para este resultado.

<sup>6</sup> Los 3 estudios fueron financiados por la industria farmacéutica; la calidad no disminuyó por lo tanto, sin embargo, como el estudio de la droga no mostró beneficios hubo menos preocupación sesgo de publicación.

<sup>7</sup> Ninguno de los estudios incluidos presentó desviaciones estándar del resultado medio entonces se usó el mismo valor de desviación estándar para todos los estudios.

**Autores:** George Rutherford, Alicen Spaulding

**Fecha:** 8 Oct 2009

**Pregunta:** ¿Debe utilizarse TDF o (d4T o AZT) en el TARV inicial? (Estudios observacionales)

**Entornos:** Múltiples entornos

**Bibliography:** 1. Mocroft A, Phillips AN, Ledergerber B, Katlama C, Chiesi A, Goebel FD, Knysz B, Antunes F, Reiss P, Lundgren JD. Relationship between antiretrovirals used as part of a cART regimen and CD4 cell count increases in patients with suppressed viremia. *AIDS* 2006;20:1141-50.

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos				Importancia	
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto			Calidad
							TDF	(d4T o AZT)	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Respuesta inmunológica</b>												
2	Estudio observacional	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes <sup>1</sup>	No grave	No grave <sup>2</sup>	Ninguno	3618	20377	-	MD 6.33 bajo (22.5 bajo a 9.84 alto)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup> Esto es de un estudio pero con 2 comparaciones

<sup>2</sup> Ninguno de los estudios incluidos presentó desviaciones estándar del resultado medio entonces se usó el mismo valor de desviación estándar para todos los estudios

**Autores:** George Rutherford, Alicen Spaulding

**Fecha:** 8 Oct 2009

**Pregunta:** ¿Debe utilizarse AZT o d4T en el TARV inicial? (ECAs)

**Entornos:** Múltiples entornos

**Bibliografía:** 1. Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three highly active antiretroviral therapy regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo I study. *AIDS* 2000;14:1171-80. 2. Eron JJ Jr, Murphy RL, Peterson D, Pottage J, Parenti DM, Jemsek J, Swindells S, Sepulveda G, Bellos N, Rashbaum BC, Esinhart J, Schoellkopf N, Grosso R, Stevens M. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000;14:1601-10. 3. French M, Amin J, Roth N, Carr A, Law M, Emery S, Drummond F, Cooper D; OzCombo 2 investigators. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 Infection: the OzCombo 2 study. *HIV Clin Trials* 2002;3:177-85. 4. Gathe J Jr, Badaro R, Grimwood A, Abrams L, Kleszczewski K, Cross A, McLaren C. Antiviral activity of enteric-coated didanosine, stavudine, and nelfinavir versus zidovudine plus lamivudine and nelfinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:399-403. 5. Geijo Martínez MP, Maciá Martínez MA, Solera Santos J, Barberá Farré JR, Rodríguez Zapata M, Marcos Sánchez F, Martínez Alfaro E, Cuadra García-Tenorio F, Sanz Moreno J, Moreno Mendaña JM, Beato Pérez JL, Sanz Sanz J; GECMEI. Ensayo clínico comparativo de eficacia y seguridad de cuatro pautas de tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) en pacientes con infección por VIH avanzada. *Rev Clin Esp* 2006;206:67-76. 6. Kumar PN, Rodriguez-French A, Thompson MA, Tashima KT, Averitt D, Wannamaker PG, Williams VC, Shaefer MS, Pakes GE, Pappa KA, ESS40002 Study Team. A prospective, 96-week study of the impact of Trizivir, Combivir/nelfinavir and lamivudine/stavudine/nelfinavir on lipids, metabolic parameters and efficacy in antiretroviral-naïve patients: effect of sex and ethnicity. *HIV Med* 2006;7:85-98. 7. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, Dubé MP, Fischl MA, Pollard RB, Delapenha R, Gedeon L, van der Horst C, Murphy RL, Becker MI, D'Aquila RT, Vella S, Merigan TC, Hirsch MS; AIDS Clinical Trials Group 384 Team. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003;349:2293-303. 8. Squires KE, Gulick R, Tebas P, Santana J, Mulanovich V, Clark R, Yangco B, Marlowe SI, Wright D, Cohen C, Cooley T, Mauney J, Uffelman K, Schoellkopf N, Grosso R, Stevens M. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naïve individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000;14:1591-600. 9. Li T, Dai Y, Kuang J, Jiang J, Han Y, Qiu Z, Xie J, Zuo L, Li Y. Three generic nevirapine-based antiretroviral treatments in Chinese HIV/AIDS patients: multicentric observation cohort. *PLoS One* 2008;3:e3918.

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto		Calidad	
							AZT	d4T	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Mortalidad (seguimiento 3 estudios a 48 semanas, 1 estudio a 52 semanas, 1 estudio a 96 semanas<sup>1</sup>)</b>												
6	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>2</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>3</sup>	Importantes <sup>4</sup>	Sesgos descritos <sup>5</sup>	3/593 (0.5%)	5/586 (0.9%)	RR 0.74 (0.18 a 2.93)	2 menos c/1000 (de 7 menos a 16 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRÍTICA
<b>Evolución clínica (seguimiento 3 estudios a 48 semanas, 2 estudios a 52 semanas)</b>												
7	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>2</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>3</sup>	Sin imprecisiones importantes	Sesgos descritos <sup>5</sup>	8/360 (2.2%)	6/361 (1.7%)	RR 1.26 (0.46 a 3.45)	4 más c/1000 (de 9 menos a 41 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Eventos adversos graves (seguimiento 4 estudios a 48 semanas, 3 estudios a 52 semanas)</b>												
9	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>2</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>3</sup>	Sin imprecisiones importantes	Sesgos descritos <sup>5</sup>	137/680 (20.1%)	169/685 (24.7%)	RR 0.85 (0.71 a 1.02)	37 menos c/1000 (de 72 menos a 5 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Respuesta virológica (seguimiento 4 estudios a 48 semanas, 3 estudios a 52 semanas, 1 estudio a 96 semanas)</b>												
10	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>2</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>3</sup>	Sin imprecisiones importantes	Sesgos descritos <sup>5</sup>	396/771 (51.4%)	409/768 (53.3%)	RR 0.97 (0.89 a 1.07)	16 menos c/1000 (de 59 menos a 37 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Adherencia/tolerabilidad/retención (seguimiento 4 estudios a 48 semanas, 3 estudios a 52 semanas, 1 estudio a 96 semanas, 1 estudio a 144 semanas)</b>												
12	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>2</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>3</sup>	Sin imprecisiones importantes	Sesgos descritos <sup>5</sup>	632/1081 (58.5%)	585/1078 (54.3%)	RR 1.08 (0.97 a 1.2)	43 más c/1000 (de 16 menos a 109 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA

Respuesta inmunológica (seguimiento 4 estudios a 48 semanas, 3 estudios a 52 semanas, 1 estudio a 96 semanas; mejor indicado por valores más altos)												
10	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>2</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>3</sup>	Sin imprecisiones importantes	Sesgos descritos <sup>5</sup>	771	768	-	MD 9.61 menos (36.82 menos a 17.6 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Resistencia a ARV (seguimiento a 96 semanas)												
1	ECA	Importantes <sup>2,6</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>3</sup>	Importantes <sup>4</sup>	Ninguno	10/91 (11%)	6/83 (7.2%)	RR 1.52 (0.58 a 4)	38 más c/1000 (de 30 menos a 217 más )	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE
Transmisión sexual del VIH – No informada												
0	-	-	-	-	-	Ninguno	0/0 (0%)	0/0 (0%)	-	-		

<sup>1</sup> La comparación separada de los brazos de 3 estudios (Carr et al, French et al, Robbins et al) contribuyó más de una vez en un número de resultados. Hubo un total de 9 estudios.

<sup>2</sup> 6 de 9 estudios fueron abiertos y algunos estudios presentaron altas tasas de pérdidas de seguimiento, pero estos factores no disminuyeron la calidad de los estudios.

<sup>3</sup> 5 de 9 estudios observaron comparaciones directas de regímenes de tratamiento.

<sup>4</sup> Cantidad de eventos <300 y/o intervalos de confianza incluyen beneficio y daño potencial.

<sup>5</sup> 7 de 9 estudios estuvieron financiados por la industria farmacéutica, aunque algunos fueron financiados simultáneamente por competidores.

<sup>6</sup> 1 sólo estudio (Kumar et al) informó resistencia a ARV, sugiriendo sesgo de publicación.

**Autores:** George Rutherford, Alicen Spaulding  
**Fecha:** 8 Oct 2009  
**Pregunta:** ¿Debe utilizarse AZT o d4T en el TARV inicial? (Estudios observacionales)  
**Entornos:** Múltiples entornos  
**Bibliografía:** 1. George C, Yesoda A, Jayakumar B, Lal L. A prospective study evaluating clinical outcomes and costs of three NNRTI-based HAART regimens in Kerala, India. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:33-40. 2. Laurent C, Bourgeois A, Mpoudi-Ngolé E, Ciaffi L, Kouanfack C, Mougnotou R, Nkoué N, Calmy A, Koulla-Shiro S, Delaporte E. Tolerability and effectiveness of first-line regimens combining nevirapine and lamivudine plus zidovudine or stavudine in Cameroon. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:393-9. 3. Mocroft A, Phillips AN, Ledergerber B, Katlama C, Chiesi A, Goebel FD, Knysz B, Antunes F, Reiss P, Lundgren JD. Relationship between antiretrovirals used as part of a cART regimen and CD4 cell count increases in patients with suppressed viremia. *AIDS* 2006;20:1141-50. 4. Njoroge J, Reidy W, John-Stewart G, Attwa M, Kiguru J, Ngumo R, Wambua N, Chung MH. *Incidence of peripheral neuropathy among patients receiving HAART regimens containing stavudine vs. zidovudine in Kenya* [Abstract TUPEB179]. 5th Conference on HIV Pathogenesis and Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19–22 July 2009. 5. Pazare AR, Khirsagar N, Gogatay N, Bajpai S. *Comparative study of incidence of hyperlactetemia/ lactic acidosis in stavudine vs. AZT based regime* [Abstract THPE0159]. XVII International AIDS Conference, Mexico City, Mexico, 3–8 August 2008.

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos				Calidad	Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto			
							AZT	d4T	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Mortalidad (observacional)</b>												
1	Estudio observacional	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	importantes <sup>4</sup>	Ninguno	8/85 (9.4%)	11/84 (13.1%)	RR 0.72 (0.3 a 1.7)	37 menos por 1000 (de 92 menos a 92 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA

Eventos adversos graves (observacional)												
3	Estudio observacional	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	14/415 (3.4%)	383/1941 (19.7%)	RR 0.42 (0.07 a 2.62)	114 menos por 1000 (de 184 menos a 320 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
Respuesta virológica (observacional)												
1	Estudio observacional	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	Importantes <sup>1</sup>	Ninguno	33/85 (38.8%)	49/84 (58.3%)	RR 0.67 (0.48 a 0.92)	192 menos por 1000 (de 47 menos a 303 menos)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRÍTICA
Adherencia/tolerabilidad/retención (observacional)												
2	Estudio observacional	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	112/137 (81.8%)	108/135 (80%)	RR 1.02 (0.91 a 1.14)	16 más per 1000 (de 72 menos a 112 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
Respuesta inmunológica (observacional) (el mejor se indica por valores más altos)												
2	Estudio observacional	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	Sin imprecisiones importantes	Sesgos de publicación <sup>2</sup>	13123	7423	-	MD 16.4 menos (19.39 to 13.41 menos)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE
Resistencia a ARV (observacional)												
1	Estudio observacional	Importantes <sup>3</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave	Importantes <sup>1</sup>	Ninguno	4/85 (4.7%)	7/84 (8.3%)	RR 0.56 (0.17 a 1.86)	37 menos por 1000 (de 69 menos a 72 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup> Cantidad de eventos <300 y/o intervalos de confianza incluyen beneficio y daño potencial.

<sup>2</sup> Uno de los 5 estudios observacionales fueron financiados por la industria, aunque algunos fueron financiados simultáneamente por los competidores.

<sup>3</sup> Y un estudio observacional (Laurent et al) informó sobre resistencia a ARV, sugiriendo sesgo de publicación.

## Estrategias de monitoreo para guiar el cambio de TARV

**Autores:** Larry William Chang, Jamal Harris

**Fecha:** 12 Ago 2009

**Pregunta:** ¿Deber realizarse un monitoreo clínico o un monitoreo clínico e inmunológico para guiar el cambio de TARV de primera línea en adultos en entornos de bajos recursos?

**Entornos:** Entornos de bajos recursos

**Bibliografía:** HBAC 2008; DART 2009

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto		Calidad	
							Monitoreo clínico	Monitoreo clínico e inmunológico	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Mortalidad (media de seguimiento 3-5 años)</b>												
2	ECA	importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	importantes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	?/20375	?/20275	HR 1.35 (1.12 a 1.63)	-	⊕⊕⊕⊖ BAJA	CRÍTICA
<b>Enfermedades definitorias de SIDA – No informada</b>												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		CRÍTICA
<b>Enfermedades definitorias de SIDA o Mortalidad (media de seguimiento 3-5 años)</b>												
2	ECA	importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno <sup>4</sup>	547/2037 (26.9%) <sup>6</sup>	414/2027 (20.4%) <sup>6</sup>	HR 1.33 (1.16 a 1.51)	58 más c/1000 (de 29 más a 88 más)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	CRÍTICA
<b>Efectos adversos graves (media de seguimiento 5 años)</b>												
1 <sup>7</sup>	ECA	importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	importantes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	?/16608	?/16568	HR 1.12 (0.94 a 1.31)	-	⊕⊕⊕⊖ BAJA	CRÍTICA

Cambio innecesario (cambio a régimen de segunda línea con carga viral indetectable) (media de seguimiento 3 años)												
17	ECA	importantes <sup>1</sup>	Sin incon- sisten- cias importantes	No grave <sup>2</sup>	importan- tes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	15/377 (4%)	0/371 (0%)	RR 30.5 (1.83 a 508)	-	⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
Cambio a segunda línea (media de seguimiento 3-5 años)												
2	ECA	importantes <sup>1</sup>	importantes <sup>9</sup>	No grave <sup>2</sup>	Sin imprecisio- nes importantes	Ninguno <sup>4</sup>	331/2037 (16.2%)	365/2027 (18%)	RR 1.73 (0.37 a 8.06)	13 más c/1000 (de 11 menos a 127 más)	⊕⊕⊕ BAJA	

<sup>1</sup> La generación de la secuencia y el ocultamiento de la asignación y el ciego no fueron posibles en ambos estudios; no se presentaron los análisis de pérdida de seguimiento en forma exhaustiva para ninguno de los estudios pero los números absolutos fueron relativamente pequeños.

<sup>2</sup> Poblaciones de pacientes preseleccionados y dentro de programas de distribución de medicamentos relativamente buenos; sin embargo, como el entorno era de bajos recursos, no afectó la calidad.

<sup>3</sup> Cantidad total de eventos baja.

<sup>4</sup> Resúmenes únicamente, no existen publicaciones impresas revisadas de estos datos; sin embargo, no afectó la calidad debido a que una cantidad significativa de datos estaba disponible en los resúmenes/presentaciones.

<sup>5</sup> Cantidad con eventos no descrita en ningún estudio. Mortalidad en DART en brazo clínico 2.94/100 pacientes-año, en brazo inmunológico + clínico arm 2.18/100 pacientes/año.

<sup>6</sup> En DART en brazo clínico 6.94 eventos/100 pacientes-año, en brazo inmunológico + clínico, 5.24 eventos/100 pacientes -año. En HBAC en brazo clínico 7.57 eventos/100 pacientes-año, en brazo inmunológico + clínico 5.97 eventos/100 pacientes-año.

<sup>7</sup> Estudio DART únicamente.

<sup>8</sup> Cantidad de eventos no informada.

<sup>9</sup> Cantidad de eventos y punto de estimación varió ampliamente entre los dos estudios.

**Autores:** Larry William Chang, Jamal Harris

**Fecha:** 12 Ago 2009

**Pregunta:** ¿Debe realizarse un monitoreo clínico o un monitoreo clínico, inmunológico y virológico para guiar el cambio a TARV de primera línea en adultos en entornos de bajos recursos?

**Entornos:** Entornos de bajos recursos

**Bibliografía:** HBAC 2008

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos				Calidad	Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto			
							Monitoreo clínico	Monitoreo clínico, inmunológico y virológico	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Mortalidad (media de seguimiento 3 años)</b>												
1	ECA	Grave <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	Importantes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	?/3775	?/3685	HR 1.58 (0.97 a 2.6)	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Enfermedades definitorias de SIDA – No informada</b>												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		CRÍTICA
<b>Enfermedades definitorias de SIDA o mortalidad (media de seguimiento 3 años)</b>												
1	ECA	Importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	Importantes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	72/377 (19.1%) <sup>6</sup>	47/368 (12.8%) <sup>6</sup>	HR 1.88 (1.25 a 2.84)	99 más c/1000 (de 29 más a 194 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Cambio innecesario (Cambio a régimen de segunda línea con carga viral indetectable) (media de seguimiento 3 años)</b>												
1	ECA	Importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	Importantes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	15/377 (4%)	0/368 (0%)	RR 30.3 (1.82 a 504)	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA

Fracaso virológico (media de seguimiento 3 años)												
1	ECA	Importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	Importantes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	19/377 (5%)	16/368 (4.3%)	RR 1.16 (0.6 a 2.19)	7 más c/1000 (de 17 menos a 52 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPOR- TANTE
Cambio a segunda línea (media de seguimiento 3 años)												
1	ECA	Importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	Importantes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	17/377 (4.5%)	7/368 (1.9%)	RR 2.37 (0.99 a 5.65)	26 más c/1000 (de 0 menos a 88 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	

<sup>1</sup> La generación y el ocultamiento de la secuencia de asignación; no se presentaron análisis de pérdida de seguimiento exhaustivos pero los números absolutos fueron relativamente pequeños y el ciego no fue posible.

<sup>2</sup> Poblaciones de pacientes preseleccionados y dentro de programas de distribución de medicamentos relativamente buenos; sin embargo, como el entorno era de bajos recursos, la calidad no se afectó.

<sup>3</sup> Cantidad total de eventos baja.

<sup>4</sup> Resúmenes solamente, no existen publicaciones impresas revisadas de estos datos; sin embargo, no se disminuyó la calidad debido a que una cantidad significativa de datos estaba disponible en los resúmenes/presentaciones.

<sup>5</sup> Cantidad de eventos no informada.

<sup>6</sup> En brazo clínico 7.57 eventos/100 pacientes-año, en brazo virológico + inmunológico + clínico 4.80 eventos/100 pacientes-año.

**Autores:** Larry William Chang, Jamal Harris

**Fecha:** 12 Ago 2009

**Pregunta:** ¿Debe realizarse un monitoreo clínico e inmunológico o un monitoreo clínico, inmunológico y virológico para guiar el cambio de TARV de primera línea en adultos en entornos de bajos recursos?

**Entornos:** Entornos de bajos recursos.

**Bibliografía:** HBAC 2008

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto		Calidad	
							Monitoreo clínico e inmunológico	Monitoreo clínico, inmunológico y virológico	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Mortalidad (media de seguimiento 3 años)</b>												
1	ECA	importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	Importantes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	?/3715	?/3685	HR 1.14 (0.7 a 1.9)	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Enfermedades definitorias de SIDA – No informado</b>												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		CRÍTICA
<b>Enfermedades definitorias de SIDA o mortalidad (media de seguimiento 3 años)</b>												
1	ECA	importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	importantes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	58/371 (15.6%) <sup>6</sup>	47/368 (12.8%)	HR 1.28 (0.84 a 1.97)	33 más c/1000 (de 19 menos a 108 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Cambio innecesario (Cambio a régimen de segunda línea con carga viral indetectable) (media de seguimiento 3 años)</b>												
1	ECA	importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave <sup>2</sup>	muy importantes <sup>7</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	0/371 (0%)	0/368 (0%)	No estimable	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRÍTICA

Fracaso virológico (media de seguimiento 3 años)												
1	ECA	importantes <sup>1</sup>	Sin incon-sis-tencias importantes	No grave <sup>2</sup>	importantes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	26/371 (7%)	16/368 (4.3%)	RR 1.61 (0.88 a 2.95)	27 más c/1000 (de 5 menos 85 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPOR-TANTE
Cambio a régimen de segunda línea (media de seguimiento 3 años)												
1	ECA	importantes <sup>1</sup>	Sin incon-sis-tencias importantes	No grave <sup>2</sup>	importantes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	4/371 (1.1%)	7/368 (1.9%)	RR 0.57 (0.17 a 1.92)	8 menos c/1000 (de 16 menos to 18 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	

<sup>1</sup> La generación y el ocultamiento de la secuencia de asignación y el ciego no fueron posibles para ambos estudios; no se presentaron análisis de pérdida de seguimiento exhaustivos para ninguno de los ensayos pero los números absolutos fueron relativamente pequeños.

<sup>2</sup> Poblaciones de pacientes preseleccionados y dentro de programas de distribución de medicamentos relativamente buenos; sin embargo, como el entorno era de bajos recursos, no se disminuyó la calidad.

<sup>3</sup> Cantidad total de eventos baja.

<sup>4</sup> Resúmenes únicamente, no existen publicaciones impresas revisadas de estos datos; sin embargo, no se disminuyó la calidad debido a que una cantidad significativa de datos estaba disponible de resúmenes/presentaciones.

<sup>5</sup> Cantidad de eventos no informada.

<sup>6</sup> En brazo clínico + inmunológico 5.97 eventos/100 pacientes-año, en brazo virológico + inmunológico + clínico 4.80 eventos/100 pacientes-año.

<sup>7</sup> Cantidad total de eventos muy baja.

**Autores:** Larry William Chang, Jamal Harris

**Fecha:** 14 Set 2009

**Pregunta:** ¿Debe realizarse un monitoreo clínico, inmunológico y virológico o un monitoreo clínico e inmunológico para guiar el cambio de TARV de primera línea en adultos en entornos de bajos recursos?

**Entornos:** Entornos de bajos recursos.

**Bibliografía:** ARTLINC 2006, 2008

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos				Calidad	Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto			
							Monitoreo clínico, inmunológico y virológico	Monitoreo clínico e inmunológico	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Mortalidad (seguimiento de 12 meses)</b>												
1	Estudios observacionales	Importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	Véase comentario. <sup>2</sup>	Véase comentario. <sup>2</sup>	HR 2.28 (0.76 a 6.79)	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA
<b>Tasa de cambio</b>												
1	Estudios observacionales	Importantes <sup>3</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	236/6369 (3.7%)	340/13744 (2.5%)	RR 1.60 (1.35 a 1.89) <sup>4</sup>	15 más c/1000 (de 9 más a 22 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
<b>Momento para cambiar (7-18 meses)</b>												
1	Estudios observacionales	Importantes <sup>3</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	?/63695	?/137445	HR 1.38 (0.97 a 1.98)	-	⊕○○○ MUY BAJA	
<b>Momento para cambiar (19-30 meses)</b>												
1	Estudios observacionales	Importantes <sup>3</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	?/27015	?/64885	HR 0.97 (0.58 a 1.6)	-	⊕○○○ MUY BAJA	

Momento para cambiar (31-42 meses)												
1	Estudios observacionales	Importantes <sup>3</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	?/9235	?/28025	HR 0.29 (0.11 a 0.79)	-	⊕○○○ MUY BAJA	
Recuento de células CD4 al momento de cambiar												
1	Estudios observacionales	importantes <sup>3</sup>	Sin inconsistencias importantes	No grave	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	141 pacientes	261 pacientes	Véase comentario <sup>6</sup>	-	⊕○○○ MUY BAJA	

<sup>1</sup> Este resultado surgió de un análisis de subgrupo, la selección de las cohortes de los no expuestos no fue realizada en las mismas comunidades que las cohortes de expuestos.

<sup>2</sup> No se demostró cantidad con evento o riesgo de evento.

<sup>3</sup> Selección de cohortes de no expuestos no fue realizada en las mismas comunidades que las cohortes de expuestos; datos de seguimiento incompletos en muchos participantes.

<sup>4</sup> En los programas con monitoreo virológico la tasa de cambio fue 3.2/100 pacientes/año (IC del 95% 2.2-2.6) en comparación con 2.0/100 pacientes-año (IC del 95% 1.9-2.3) en aquellos sin monitoreo ( $p < 0.0001$ ); RR aquí es razón de proporciones.

<sup>5</sup> Cantidad de eventos no informada.

<sup>6</sup> En los programas con monitoreo virológico el CD4 al momento del cambio fue 161 células/ml en comparación con 102 células/ml en aquellos sin monitoreo. ( $p = 0.001$ ).

## ¿Qué fármacos usar en TARV de segunda línea?

**Autores:** Eliza Humphreys y Jamal Harris

**Fecha:** 21 Ago 2009

**Pregunta:** ¿Debe mantenerse la lamivudina (3TC) en los TARV de segunda línea para pacientes que han fracasado al régimen de primera línea?

**Bibliografía:** Fox Z, Dragsted U, Gerstoft J, et al. A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. *Antiviral Therapy* 2006;11(6):761-770.

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto		Calidad	
							Mantiene 3TC en 2 <sup>da</sup> línea	Sin 3TC en 2 <sup>da</sup> línea (Control)	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Mortalidad – sin medir<sup>1</sup></b>												
0	-	-	-	-	-				-	-		CRÍTICA
<b>Progresión de enfermedad – sin medir</b>												
0	-	-	-	-	-				-	-		CRÍTICA
<b>Efectos adversos severos (seguimiento de 48 semanas)</b>												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>3</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>4</sup>	Importantes <sup>5</sup>	Ninguno	-	-		No estimable <sup>2</sup>	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Adherencia/tolerabilidad/retención – No informada</b>												
0	-	-	-	-	-				-	-		CRÍTICA
<b>Respuesta virológica (seguimiento de 48 semanas; medido como: reducción media desde el basal en log10 copias/ml de ARN-VIH; lo mejor indicado por valores más altos)</b>												
1	ECA	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>4</sup>	Importantes <sup>5</sup>	Ninguno	286	27	-	MD 0.4 menos (0.87 menos a 0.07 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPOR-TANTE

Porcentaje de alcance de CV <50 copias/ml (seguimiento de 48 semanas)												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>2</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>4</sup>	Importantes <sup>5</sup>	Ninguno	38/65 (58.5%)	30/66 (45.5%)	RR 1.29 (0.92 a 1.80)	132 más c/1000 (de 36 menos a 364 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPOR- TANTE
Respuesta inmunológica (seguimiento de 48 semanas; medido como mediana de aumento en CD4 desde el basal <sup>7</sup> ; el mejor indicado por valores más altos)												
1	ECA	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>4</sup>	Importantes <sup>5</sup>	Ninguno	65	66	-	Aumento medio 11	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPOR- TANTE

- <sup>1</sup> La tabla 1 describe 1 muerte en el brazo sin 3TC en pacientes que iniciaron tratamiento pero suspendieron.
- <sup>2</sup> La cantidad proporcionada son efectos clínicos adversos no fatales por brazo/total de efectos adversos (entre 49 participantes). No se proporcionó mayor información. No se informaron diferencias en efectos adversos entre los brazos; 43/94 (45.7%) casos en el brazo con 3TC y 51/94 (54.3%) en el brazo sin 3TC ( $p=0.25$ ).
- <sup>3</sup> Estudio abierto; pero la calidad no fue disminuida por esto. Con financiamiento parcial de la industria farmacéutica en las primeras fases del ensayo, tampoco se disminuyó la calidad por esto (bajo riesgo de sesgo debido a que el estudio farmacológico no se vio favorecido significativamente por los resultados).
- <sup>4</sup> Régimen optimizado clínicamente; los pacientes no fueron de entornos de recursos limitados (población en estudio de 12 países Europeos).
- <sup>5</sup> Pocos efectos o baja cantidad de pacientes.
- <sup>6</sup> Los números representan el estrato A, un subgrupo a priori de pacientes con solo 1 régimen previo que contenía 3TC ( $n=55$ ). Resultados similares en el estrato B, pacientes con más de un régimen previo ( $n=76$ ). Las reducciones medias de ARN plasmático del VIH en los grupos fueron 1.4 log<sub>10</sub> copias/ml (IC del 95% 1.1-1.6) en el grupo con 3TC y 1.5 (95% CI 1.2-1.7) en el grupo sin 3TC.
- <sup>7</sup> No hay desviación estándar o IC del 95% disponible en los estudios (se proporcionó RIC); imposibilidad de reportar diferencia media entre los grupos aunque la diferencia mediana reportada no fue significativa (+87 en grupo con 3TC comparado con 76 en grupo sin 3TC,  $p=0.41$ ).

**Autores:** Eliza Humphreys y Jamal Harris

**Fecha:** 21 Ago 2009

**Pregunta:** ¿Debe utilizarse monoterapia con IP en pacientes que han fracasado al régimen de primera línea?

**Bibliografía:** Arribas 2005; Arribas 2009a; Arribas 2009b; Cameron 2008; Delfraissy 2008; Guttman 2008; Katlama 2009; Nunes 2007; Singh 2007 & Waters 2008.

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto		Calidad	
							Monoterapia IP	cART	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Mortalidad (seguimiento de 96 semanas)</b>												
2	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	Importantes <sup>3</sup>	Ninguno <sup>4</sup>	3/207 (1.4%)	1/153 (0.7%)	RR 1.46 (0.22 a 9.8)	3 más c/1000 (de 5 menos a 58 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Progresión clínica de la enfermedad – No informada</b>												
0	-	-	-	-	-	Ninguno	-	-	-	-		CRÍTICA
<b>Efectos adversos graves (efecto adverso grado 3 o 4; seguimiento 1 estudio a 24 semanas, 4 estudios a 48 semanas, 2 estudios a 96 semanas)<sup>5</sup></b>												
7	ECA	importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	Importantes <sup>3</sup>	Ninguno	25/499 (5%)	26/472 (5.5%)	RR 1.02 (0.5 a 2.07)	1 más c/1000 (de 28 menos a 59 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRÍTICA
<b>Adherencia/tolerabilidad/retención (proporción que continuaba en el tratamiento asignado al final del estudio; seguimiento 1 estudio a 24 semanas, 4 estudios a 48 semanas, 3 estudios a 96 semanas)</b>												
8	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	506/607 (83.4%)	448/529 (84.7%)	RR 0.99 (0.95 a 1.04)	8 menos c/1000 (de 42 menos a 34 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA

Respuesta virológica (proporción con CV <50 copias/ml o menor valor informado; seguimiento 6 estudios a 48 semanas, 3 estudios a 96 weeks)												
9	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	470/636 (73.9%)	460/560 (82.1%)	RR 0.94 (0.89 a 0.99)	49 menos c/1000 (de 8 menos a 90 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPOR-TANTE
Respuestas inmunológica (medido con: incremento medio de CD4 basal; mejor indicado por valores más altos; seguimiento 1 estudio a 24 semanas, 2 estudios a 48 semanas, 2 estudios a 96 semanas)												
5	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	338	256	-	No acumulados <sup>6</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPOR-TANTE
Resistencia a ARV (descrita como mutaciones mayores a IP adquiridas; seguimiento 4 estudios a 48 semanas, 2 estudios a 96 semanas)												
6	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	importantes <sup>3</sup>	Ninguno	10/551 (1.8%)	4/470 (0.9%)	RR 1.55 (0.48 a 5.01)	5 más c/1000 (de 4 menos a 34 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPOR-TANTE

- <sup>1</sup> Estudios abiertos, no dismuidos en calidad por esto salvo ante efectos adversos graves, ya que los estudios abiertos pueden ser más propensos a sesgo. Seis de 9 estudios fueron financiados por la industria farmacéutica y 3 fueron de fuente no documentada.
- <sup>2</sup> Todos salvo 2 estudios de monoterapia (Cameron 2008 and Delfraissy 2008) incluyeron pacientes suprimidos virológicamente y/o sin TARV previo; comparación indirecta con poblaciones que usarían IP activo en regímenes de segunda línea después del fracaso del régimen de primera línea.
- <sup>3</sup> Bajo número de eventos (<300) e IC indica potencial de riesgo y beneficio apreciable.
- <sup>4</sup> Preocupación por la falta de informes claros de mortalidad en el resto del cuerpo de evidencia ya que sólo 2 estudios reportaron muertes. Las muertes reportadas en Cameron 2008 y Arribas 2009a no se asociaron a estudios farmacológicos; en los otros estudios se supone no hubo ninguna muerte (y la mortalidad no constituyó un criterio de evaluación primario en ninguno de los estudios)
- <sup>5</sup> Análisis ITT-m de la población (aleatorizados y que recibieron medicación). Alguna variabilidad en los informes; se utilizaron "efectos adversos graves" o "efectos adversos que indicaron suspensión". Cameron 2008 no incluyó esta información y describe "3 pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos" pero no especifica qué brazo.
- <sup>6</sup> Estimaciones no acumuladas debido a variabilidad (mediana vs. media) en los informes, o falta de los datos sin analizar. Todos los estudios no reportaron diferencias significativas en cambios inmunológicos entre los brazos.

**Autores:** Eliza Humphreys y Jamal Harris

**Fecha:** 21 Ago 2009

**Pregunta:** ¿Debe utilizarse atazanavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes que han fracasado al TARV de primera línea?

**Bibliografía:** Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once daily atazanavir/ritonavir versus twice daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. Lancet 2008;372:646-55. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Atazanavir/ritonavir vs. Lopinavir/ritonavir in antiretroviral naïve HIV-1-infected patients: CASTLE 96 week efficacy and safety. 48th Annual ICAAC/IDSA Meeting, October 25-28, 2008, Washington DC. Abstract H-1250d.

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos				Calidad	Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto			
							Atazanavir/ritonavir	Lopinavir / ritonavir	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Mortalidad (seguimiento de 48 semanas)</b>												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	Importantes <sup>3</sup>	Ninguno	6/440 (1.4%)	6/443 (1.4%)	RR 1.01 (0.33 a 3.1)	0 más c/1000 (de 9 menos a 28 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Efectos adversos severos (seguimiento de 96 semanas)<sup>4</sup></b>												
1	ECA	importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	Importantes <sup>3</sup>	Ninguno	63/441 (14.3%)	50/437 (11.4%)	RR 1.25 (0.88 a 1.77)	29 más c/1000 (de 14 menos a 88 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRÍTICA
<b>Progresión clínica de la enfermedad – No informada</b>												
0	-	-	-	-	-				-	-		CRÍTICA
<b>Adherencia/tolerabilidad/retención (seguimiento de 48 semanas; cuestionarios de adherencia)</b>												
1	ECA	importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	330/440 (75%)	316/443 (71.3%)	RR 1.05 (0.97 a 1.14)	36 más c/1000 (de 21 menos a 100 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA

Respuesta virológica, proporción <50 copias (seguimiento de 96 semanas)												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	308/440 (70%)	279/443 (63%)	RR 1.08 (0.99 a 1.18) <sup>5</sup>	54 más c/1000 (de 7 menos a 121 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Respuesta inmunológica (media de seguimiento 96 semanas; el mejor indicado por los valores más altos)												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	440	443	-	MD 21.2 lower (43.3 lower to 0.9 higher) <sup>6</sup>	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPOR-TANTE
Resistencia a ARV (seguimiento de 96 semanas) descrita como mutaciones mayores a IP adquiridas												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	importantes <sup>3</sup>	Ninguno	1/440 (2.3%)	0/443 (1.8%)	RR 1.26 (0.5 a 3.16)	5 más c/1000 (de 9 menos a 39 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup> Estudio abierto, financiado por la industria farmacéutica. No se disminuyó calidad por ser abierto salvo que la variable de resultado sea "efectos adversos graves" o "adherencia" ya que el tratamiento no ciego podría sesgar el resultado.

<sup>2</sup> Se evalúan poblaciones sin TARV previo, que es población indirecta para pacientes que nunca habían recibido un IP y que recibirían un IP en el régimen de segunda línea después del fracaso del régimen basado en INNTI.

<sup>3</sup> Bajo número de efectos <300 e IC indica potencial de daño y beneficio apreciable.

<sup>4</sup> Descrito como "efectos adversos graves". Cabe destacar pacientes suspendieron tratamiento debido a diarrea en el brazo LPV/r y 3 pacientes suspendieron el tratamiento por ictericia/hiperbilirubinemia en el brazo ATV/r.

<sup>5</sup> Análisis ITT donde no completado se informa como fracaso (tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica, TLOVR). En los resultados a 48 semanas, el TLOVR y la respuesta virológica confirmada (RVC) fueron similares; ATV/r 343/440 y LPV/r 338/443 (RVC) comparado con ATV/r 343/440 y LPV/r 337/443 (TOLVR). La RVC clasifica a los pacientes que presentan un rebote de CV y que vuelven a estar suprimidos como como respondedores. El TLOVR clasifica la respuesta como 2 mediciones de CV <50 copias/ml y mantenida (sin suspensión o rebote).

<sup>6</sup> Aumento mediano en el recuento basal de células CD4 entre grupos: 268 células/ul en ATV/r contra 290 células/ul en el grupo LPV/r a 96 semanas.

**Autores:** Eliza Humphreys y Jamal Harris

**Fecha:** 21 Ago 2009

**Pregunta:** ¿Debe utilizarse darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes que han fracasado al TARV de primera línea?

**Bibliografía:** Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96 week analysis. AIDS 2009;23:1679-1688.

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto		Calidad	
							Darunavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Mortalidad (seguimiento de 96 semanas)</b>												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>3</sup>	Importantes <sup>2</sup>	Ninguno	1/343 (0.3%)	5/346 (1.4%)	RR 0.2 (0.02 a 1.72)	12 menos c/1000 (de 14 menos a 10 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Efectos adversos severos (seguimiento de 96 semanas)<sup>4</sup></b>												
1	ECA	Importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>3</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	34/343 (9.9%)	55/346 (15.9%)	RR 0.62 (0.42 a 0.93)	60 menos c/1000 (de 11 menos a 92 menos)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Progresión clínica de la enfermedad – No informada</b>												
0	-	-	-	-	-				-	-		CRÍTICA
<b>Adherence/tolerability/retention (seguimiento de 96 semanas; descrito como retención, cantidad de individuos en recibiendo el fármaco asignado<sup>5</sup>)</b>												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>3</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	284/343 (82.8%)	265/346 (76.6%)	RR 1.08 (1 a 1.17)	61 más c/1000 (de 0 más a 130 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Respuesta virológica, proporción ARN-VIH &lt;50 copias/ml (seguimiento de 96 semanas)</b>												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>3</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	271/343 (79%)	246/346 (71.1%)	RR 1.11 (1.02 a 1.21)	78 más c/1000 (de 14 más a 149 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

Respuesta inmunológica (seguimiento de 96 semanas; mejor indicado por valores más altos)												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>3</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	343	346	-	No estimable <sup>6</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Resistencia a ARV (seguimiento de 96 semanas), descrita como mutaciones mayores a IP adquiridas												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>3</sup>	Importantes <sup>2</sup>	Ninguno	0/343 (0%)	0/346 (0%)	-	No estimable <sup>7</sup>	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup> Estudio abierto, financiado por la industria farmacéutica. Calidad disminuida por ser abierto para efectos adversos graves pero no para otras variables de resultado.

<sup>2</sup> Bajo número de eventos <300 e IC indica potencial de daño y beneficio.

<sup>3</sup> La evaluación en pacientes sin TARV previo es una medida indirecta para como pacientes sin tratamiento con IP que deberían usar un IP reforzado en el régimen de segunda línea después del fracaso del régimen basado en INNTI.

<sup>4</sup> Descrito como "cualquier efecto adverso grave". Para "cualquier efecto adverso indicando suspensión" hubo 19/343 en el brazo DRV/r y 35/346 en el brazo LPV/r.

<sup>5</sup> En un análisis post hoc según adherencia autoinformada, los que adhirieron (>95% adherencia) presentaron tasas similares de respuesta virológica (<50 copias/ml) en ambos brazos (82 y 78% en DRV/r y LPV/r, respectivamente). Para aquellos con adherencia subóptima (95%), respuesta virológica 76% en el brazo con DRV/r en comparación con 53% en el brazo con LPV/r ( $p < 0.0001$ ).

<sup>6</sup> El cambio en la media de recuento de células CD4 basal fue 188 células/ul en el grupo con LPV/r y 171 células/ul en el grupo con DRV/r.

<sup>7</sup> No se observaron mutaciones mayores asociadas a IP en aquellos pacientes con CV >50 copias/ml con genotipificación basal y al final.

**Autores:** Eliza Humphreys y Jamal Harris

**Fecha:** 21 Ago 2009

**Pregunta:** ¿Debe utilizarse fosamprenavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes que han fracasado el TARV de primera línea?

**Bibliografía:** Eron J, Yeni P, Gathe J et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2006;368:476-82.

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					Importancia
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Incertidumbre por evidencia indirecta	Imprecisiones	Otros factores a considerar	N° de pacientes		Efecto		Calidad	
							Fosamprenavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir	Relativo (IC del 95%)	Absoluto		
<b>Mortalidad (seguimiento medio de 48 semanas)</b>												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	importantes <sup>3</sup>	Ninguno	4/443 (0.9%)	1/444 (0.2%)	RR 4.01 (0.45 a 35.73)	7 más c/1000 (de 1 menos a 78 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Efectos adversos severos (seguimiento medio de 48 semanas; efectos adversos que indican necesidad de suspender)</b>												
1	ECA	importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	importantes <sup>3</sup>	Ninguno	53/436 (12.2%)	43/443 (9.7%)	RR 1.25 (0.86 a 1.83)	24 más c/1000 (de 14 menos a 81 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRÍTICA
<b>Progresión clínica de la enfermedad o muerte (seguimiento medio de 48 semanas)</b>												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	importantes <sup>3</sup>	Ninguno	11/443 (2.5%)	11/444 (2.5%)	RR 1 (0.44 a 2.29)	0 menos c/1000 (de 14 menos a 32 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
<b>Adherencia/tolerabilidad/retención (seguimiento medio de 48 semanas; adherencia por conteo de pastillas informado como mediana de porcentaje)</b>												
1	ECA	importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	427/443 (96.4%)	435/444 (98%)	RR 0.98 (0.96 a 1.01)	20 menos c/1000 (de 39 menos a 10 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA

Respuesta inmunológica (seguimiento medio de 48 semanas; medido con: aumento medio del recuento de CD4 basal; mejor indicado por valores más altos)												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	443	444	-	No estimable <sup>4</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Respuesta virológica, proporción <50 copias/ml (seguimiento medio de 48 semanas)												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	Sin imprecisiones importantes	Ninguno	285/443 (64.3%)	288/444 (64.9%)	RR 0.99 (0.9 a 1.09)	6 menos c/1000 (de 65 menos a 58 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Resistencia a ARV (seguimiento medio de 48 semanas), descrita como mutaciones mayores a IP adquiridas												
1	ECA	Sin limitaciones importantes <sup>1</sup>	Sin inconsistencias importantes	Grave <sup>2</sup>	Importantes <sup>3</sup>	Ninguno	0/443 (0%)	0/444 (0%)	-	No estimable <sup>5</sup>	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup> Estudio abierto, financiado por la industria farmacéutica. No se disminuyó la calidad por esto salvo en efectos adversos graves y adherencia, que pueden quedar sujetos a sesgo en un estudio abierto.

<sup>2</sup> Evalúa comparación en poblaciones sin TARV previo, siendo una comparación indirecta para poblaciones que nunca habían recibido IP e inician un régimen de segunda línea basado en IP después de un régimen de primera línea con INNTI.

<sup>3</sup> Bajo número de eventos (<300) e IC indica potencial de riesgo y beneficio apreciable.

<sup>4</sup> El aumento en la media de recuento de células CD4 fue 176 células/ul (RIC 106-281) en el grupo con FPV/r y 191 células/ul (RIC 124-287) en el grupo con LPV/r

<sup>5</sup> No se observaron mutaciones mayores asociadas a IP en ninguno de los brazos entre los 36 pacientes que presentaron fracaso definido por protocolo y con genotipación basal y al final.

## 22. REFERENCIAS

1. WHO. Antiretroviral treatment working group treatment white paper. 2010.
2. Siegfried NL, Uthman OA, Rutherford GW. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy for asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010*. 2010(Issue 2 (In press)).
3. Severe P, Pape J, Fitzgerald D, et al. *A randomized clinical trial of early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected patients with a CD4 cell count of 200-350 cells/mm3 (CIPRATH-001)*. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Fransisco, 2009.
4. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008;197(8):1133-44.
5. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009;373(9672):1352-63.
6. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS* 2007;21(18):2483-91.
7. Badri M, Bekker LG, Orrell C, Pitt J, Cilliers F, Wood R. Initiating highly active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: an assessment of the revised World Health Organization scaling-up guidelines. *AIDS* 2004;18(8):1159-68.
8. Wong KH, Chan KC, Cheng KL, Chan WK, Kam KM, Lee SS. Establishing CD4 thresholds for highly active antiretroviral therapy initiation in a cohort of HIV-infected adult Chinese in Hong Kong. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21(2):106-15.
9. UNAIDS. *Cost estimates: AIDS financing and economics*. 2009.
10. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009 Jan 3;373(9657):48-57.
11. Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006;367(9527):1981-9.
12. Havlir DV, Getahun H, Sanne I, Nunn P. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *JAMA* 2008;300(4):423-30.
13. Lawn SD, Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS* 2009;4(4):325-33.
14. Hammer SM, Eron JJ, Jr., Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008;300(5):555-70.

15. Gange SJ, Kitahata MM, Saag MS, Bangsberg DR, Bosch RJ, Brooks JT, et al. Cohort profile: the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD). *Int J Epidemiol* 2007;36(2):294-301.
16. Ngoma D, Makombe SD, Kamoto K, Harries AD. World Health Organization Clinical Stage 3 disease conditions in HIV-infected patients who start antiretroviral therapy in Malawi. *Trop Doct* 2008;38(3):159-60.
17. Teck R, Ascurra O, Gomani P, Manzi M, Pasulani O, Kusamale J, et al. WHO clinical staging of HIV infection and disease, tuberculosis and eligibility for antiretroviral treatment: relationship to CD4 lymphocyte counts. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(3):258-62.
18. Edathodu J, Ali B, Alrajhi AA. CD4 validation for the World Health Organization classification and clinical staging of HIV/AIDS in a developing country. *Int J Infect Dis* 2009;13(2):243-6.
19. Kassa E, Rinke de Wit TF, Hailu E, Girma M, Messele T, Mariam HG, et al. Evaluation of the World Health Organization staging system for HIV infection and disease in Ethiopia: association between clinical stages and laboratory markers. *AIDS* 1999;13(3):381-9.
20. Annam V, Yelikar BR, Inamadar AC, Palit A. Histopathological study of pruritic papular eruptions in HIV-infected patients in relationship with CD4, CD8 counts. *Indian J Pathol Microbiol* 2009;52(3):321-4.
21. Lakshmi SJ, Rao GR, Rao KA, Prasad PG, Kumar YH. Pruritic papular eruptions of HIV: a clinicopathologic and therapeutic study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(5):501-3.
22. WHO. *Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities*. 2007.
23. Hoffmann CJ, Charalambous S, Sim J, Ledwaba J, Schwikard G, Chaisson RE, et al. Viremia, resuppression, and time to resistance in human immunodeficiency virus (HIV) subtype C during first-line antiretroviral therapy in South Africa. *Clin Infect Dis* 2009;49(12):1928-35.
24. Amin J, Moore A, Carr A, French MA, Law M, Emery S, et al. Combined analysis of two-year follow-up from two open-label randomized trials comparing efficacy of three nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbones for previously untreated HIV-1 infection: OzCombo 1 and 2. *HIV clinical trials* 2003;4(4):252-61.
25. French M, Amin J, Roth N, Carr A, Law M, Emery S, et al. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 Infection: the OzCombo 2 study. *HIV clinical trials* 2002;3(3):177-85.
26. Eron JJ, Jr., Murphy RL, Peterson D, Pottage J, Parenti DM, Jemsek J, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000;14(11):1601-10.

27. Gathe J, Jr., Badaro R, Grimwood A, Abrams L, Kleczewski K, Cross A, et al. Antiviral activity of enteric-coated didanosine, stavudine, and nelfinavir versus zidovudine plus lamivudine and nelfinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(4):399-403.
28. Carr A, Chuah J, Hudson J, French M, Hoy J, Law M, et al. A randomised, open-label comparison of three highly active antiretroviral therapy regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. *AIDS* 2000;14(9):1171-80.
29. Geijo Martínez MP MMM, Solera Santos J, Barberá Farré JR, Rodríguez Zapata M, Marcos Sánchez F, Martínez Alfaro E, Cuadra García-Tenorio F, Sanz Moreno J, Moreno Mendaña JM, Beato Pérez JL, Sanz Sanz J; GECMEI. Ensayo clínico comparativo de eficacia y seguridad de cuatro pautas de tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) en pacientes con infección por VIH avanzada [Test comparative clinical efficacy and safety of four treatment guidelines highly active antiretroviral (TARGA) in patients with advanced HIV infection]. *Rev Clin Esp* 2006;206:67-76.
30. Kumar PN, Rodriguez-French A, Thompson MA, Tashima KT, Averitt D, Wannamaker PG, et al. A prospective, 96-week study of the impact of Trizivir, Combivir/nelfinavir, and lamivudine/stavudine/nelfinavir on lipids, metabolic parameters and efficacy in antiretroviral-naive patients: effect of sex and ethnicity. *HIV Med* 2006;7(2):85-98.
31. Li T, Dai Y, Kuang J, Jiang J, Han Y, Qiu Z, et al. Three generic nevirapine-based antiretroviral treatments in Chinese HIV/AIDS patients: multicentric observation cohort. *PLoS ONE* 2008;3(12):e3918.
32. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349(24):2293-303.
33. Squires KE, Gulick R, Tebas P, Santana J, Mulanovich V, Clark R, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000;14(11):1591-600.
34. The Adult Antiretroviral Treatment and Resistance Study Tshepo [database on the Internet] 2009 [cited November 11, 2009]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00197613?term=Tshepo&rank=1>.
35. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292(2):191-201.
36. Rey D, Hoen B, Chavanet P, Schmitt MP, Hoizey G, Meyer P, et al. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naive HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(2):380-8.

37. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, Dejesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(1):74-8.
38. Lapadula G, Costarelli S, Quiros-Roldan E, Calabresi A, Izzo I, Carosi G, et al. Risk of early virological failure of once-daily tenofovir-emtricitabine plus twice-daily nevirapine in antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2008;46(7):1127-9.
39. Towner W, Kerrigan HL, LaRivière M, et al. eds. *Efficacy of a once-daily regimen of nevirapine(NVP), lamivudine (3TC) and tenofovir (TDF) in treatment-naive HIV-infected patients: a pilot study*. Seventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; 2004.
40. Vicente Soriano SK, Horacio Migrone et al, editors. Prospective randomised comparison of nevirapine and atazanavir/ritonavir both combined with tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naive HIV-1 infected patients: ARTEN Study, week 48 results. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 19–22 2009; Cape Town, South Africa.
41. Alexandra Calmy AN, J Lange, M Battegay, F de Wolf, P Reiss, B Hirschel, F Wit, and for the Swiss HIV Cohort Study and the Netherlands ATHENA Observational Cohort, eds. Nevirapine administered once daily is as efficient as a twice-daily dosing. A collaborative cohort study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009; Boston.
42. Havlir DV, Koelsch KK, Strain MC, Margot N, Lu B, Ignacio CC, et al. Predictors of residual viremia in HIV-infected patients successfully treated with efavirenz and lamivudine plus either tenofovir or stavudine. *J Infect Dis* 2005;191(7):1164-8.
43. Lodwick RK, Smith CJ, Youle M, Lampe FC, Tyrer M, Bhagani S, et al. Stability of antiretroviral regimens in patients with viral suppression. *AIDS* 2008;22(9):1039-46.
44. Willig JH, Abroms S, Westfall AO, Routman J, Adusumilli S, Varshney M, et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22(15):1951-60.
45. Mocroft A, Phillips AN, Ledergerber B, Katlama C, Chiesi A, Goebel FD, et al. Relationship between antiretrovirals used as part of a cART regimen and CD4 cell count increases in patients with suppressed viremia. *AIDS* 2006;20(8):1141-50.
46. Wolbers M, Battegay M, Hirschel B, Furrer H, Cavassini M, Hasse B, et al. CD4+ T-cell count increase in HIV-1-infected patients with suppressed viral load within 1 year after start of antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2007;12(6):889-97.
47. Sanchez-de la Rosa R, Herrera L, Moreno S. Cost-effectiveness analysis of emtricitabine/tenofovir versus lamivudine/zidovudine, in combination with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected patients. *Clin Ther* 2008;30(2):372-81.

48. Fernandez Lison LC, PDLLE, Hevia Alonso A, Garrido Martinez MT, Bocanegra Martin C. Cost-effectiveness analysis of tenofovir versus zidovudine in combination therapy with efavirenz and lamivudine for the treatment of HIV in naive patients. *Farmacia Hospitalaria* 2005(29):11-7.
49. Ayala Gaytan JJ dIGE, Garcia MC, Chavez SBV. Nevirapine or efavirenz in combination with two nucleoside analogues in HIV infected antiretroviral naïve patients. *Med Intern Mex* 2004;20:24.
50. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P, Lueangniyomkul A, Mankatitham W, Prasithsirskul W, et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1752-9.
51. Nuñez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, Barrios A, Barreiro P, Blanco F, et al. SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. *HIV clinical trials* 2002;3(3):186-94.
52. Sow PG BM, Diallo PD, Lo I, Ndiaye B, Gaye AM, editor. *Efficacy and safety of lamivudine+zidovudine+efavirenz and lamivudine+zidovudine+névirapine in treatment HIV1 infected patients. A retrospective cross study analysis*. XVI International AIDS Conference; 13–18 August 2006; Toronto, Canada.
53. van den Berg-Wolf M, Hullsiek KH, Peng G, Kozal MJ, Novak RM, Chen L, et al. Virologic, immunologic, clinical, safety, and resistance outcomes from a long-term comparison of efavirenz-based versus nevirapine-based antiretroviral regimens as initial therapy in HIV-1-infected persons. *HIV clinical trials* 2008;9(5):324-36.
54. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363(9417):1253-63.
55. Clinicaltrials.gov. Comparison of nevirapine and efavirenz for the treatment of HIV-TB coinfecting patients (ANRS 12146 CARINEMO). 2009; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00495326?term=ANRS+12146&rank=1>.
56. Evaluation of 4 new simplified antiretroviral treatments in naive HIV-1 infected patients in Africa (ANRS 12115 DAYANA) [database on the Internet] 2009. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00573001?term=DAYANA&rank=1>.
57. Rajesh L, Karunaianantham R, Narayanan PR, Swaminathan S. Antiretroviral drug-resistant mutations at baseline and at time of failure of antiretroviral therapy in HIV type 1-coinfecting TB patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25(11):1179-85.
58. Gilead Sciences. *Viread prescribing information*. 2010 (Revised 03/2010 ).

59. Ananworanich J, Moor Z, Siangphoe U, Chan J, Cardiello P, Duncombe C, et al. Incidence and risk factors for rash in Thai patients randomized to regimens with nevirapine, efavirenz or both drugs. *AIDS* 2005;19(2):185-92.
60. Winston A, Pozniak A, Smith N, Fletcher C, Mandalia S, Parmar D, et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? *AIDS* 2004;18(3):572-4.
61. Laureillard D, Prak N, Fernandez M, Ngeth C, Moeung S, Riel V, et al. Efavirenz replacement by immediate full-dose nevirapine is safe in HIV-1-infected patients in Cambodia. *HIV Med* 2008;9(7):514-8.
62. Isaakidis P, Raguenaud ME, Phe T, Khim SA, Kuoch S, Khem S, et al. Evaluation of a systematic substitution of zidovudine for stavudine-based HAART in a program setting in rural Cambodia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49(1):48-54.
63. Ssali F, Stohr W, Munderi P, Reid A, Walker AS, Gibb DM, et al. Prevalence, incidence and predictors of severe anaemia with zidovudine-containing regimens in African adults with HIV infection within the DART trial. *Antivir Ther* 2006;11(6):741-9.
64. Amoroso A. *Antiretroviral-associated drug toxicities leading to a switch in medication: Experience in Uganda, Kenya, and Zambia*. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 25–28 February, 2007; Los Angeles, USA.
65. Fatu F, editor. *Hematologic changes associated with zidovudine after single-drug substitution from stavudine in a home-based AIDS care program in rural Uganda*. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 3-6 February 2008; Boston, USA.
66. Bannister WP, Ruiz L, Cozzi-Lepri A, Mocroft A, Kirk O, Staszewski S, et al. Comparison of genotypic resistance profiles and virological response between patients starting nevirapine and efavirenz in EuroSIDA. *AIDS* 2008;22(3):367-76.
67. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36(3):772-6.
68. Jamisse L, Balkus J, Hitti J, Gloyd S, Manuel R, Osman N, et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44(4):371-6.
69. Mocroft A, Staszewski S, Weber R, Gatell J, Rockstroh J, Gasiorowski J, et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naive and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir Ther* 2007;12(3):325-33.
70. Lyons F, Hopkins S, Kelleher B, McGeary A, Sheehan G, Geoghegan J, et al. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Med* 2006;7(4):255-60.

71. Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Charoenyingwattana A, Mahasirimongkol S, Sura T, Chantratita W. Risk factors for nevirapine-associated rash among HIV-infected patients with low CD4 cell counts in resource-limited settings. *Curr HIV Res* 2008;6(1):65-9.
72. Taiwo BO. Nevirapine toxicity. *Int J STD AIDS* 2006;17(6):364-9.
73. Knobel H, Guelar A, Montero M, Carmona A, Luque S, Berenguer N, et al. Risk of side effects associated with the use of nevirapine in treatment-naive patients, with respect to gender and CD4 cell count. *HIV Med* 2008;9(1):14-8.
74. Kondo W, Carraro EA, Prandel E, Dias JM, Perini J, Macedo RL, et al. Nevirapine-induced side effects in pregnant women: experience of a Brazilian university hospital. *Braz J Infect Dis* 2007;11(6):544-8.
75. Bonjoch A, Paredes R, Domingo P, Cervantes M, Pedrol E, Ribera E, et al. Long-term safety and efficacy of nevirapine-based approaches in HIV type 1-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22(4):321-9.
76. De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, Martinez E, Knobel H, Negredo E, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008;9(4):221-6.
77. Torti C, Costarelli S, De Silvestri A, Quiros-Roldan E, Lapadula G, Cologni G, et al. Analysis of severe hepatic events associated with nevirapine-containing regimens: CD4+ T-cell count and gender in hepatitis C seropositive and seronegative patients. *Drug Saf* 2007;30(12):1161-9.
78. Manfredi R, Calza L. Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microl. *AIDS* 2006;20(17):2233-6.
79. Manfredi R, Calza L. Safety issues about nevirapine administration in HIV-infected pregnant women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(3):365-8.
80. Phanuphak N, Apornpong T, Teeratakulpisarn S, Chaithongwongwatthana S, Taweepolcharoen C, Mangclaviraj S, et al. Nevirapine-associated toxicity in HIV-infected Thai men and women, including pregnant women. *HIV Med* 2007;8(6):357-66.
81. Kumarasamy N, Venkatesh KK, Devaleenal B, Palanivel V, Cecelia AJ, Muthu S, et al. Safety of switching to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy at elevated CD4 cell counts in a resource-constrained setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(5):598-600.
82. Wit FW, Kesselring AM, Gras L, Richter C, van der Ende ME, Brinkman K, et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naive patients: the ATHENA cohort study. *Clin Infect Dis* 2008;46(6):933-40.

83. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(5):538-9.
84. Feinberg J. Report from the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Lopinavir/r is superior to nevirapine in women who previously received single-dose nevirapine. *AIDS Clin Care* 2009;21(4):33.
85. Sax PE, Gallant JE, Klotman PE. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Read* 2007;17(2):90-2,9-104,C3.
86. Roling J, Schmid H, Fischereder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1488-95.
87. Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *HIV clinical trials* 2007;8(3):164-72.
88. Nurutdinova D, Onen NF, Hayes E, Mondy K, Overton ET. Adverse effects of tenofovir use in HIV-infected pregnant women and their infants. *Ann Pharmacother* 2008;42(11):1581-5.
89. WHO, UNAIDS and UNICEF. Towards universal access: Scaling up of priority HIV/AIDS interventions in the health sector: Progress report 2009 [cited 2009 Nov 11, 2009]: Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/2009progressreport/en/>.
90. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354(3):251-60.
91. Subbaraman R, Chaguturu SK, Mayer KH, Flanigan TP, Kumarasamy N. Adverse effects of highly active antiretroviral therapy in developing countries. *Clin Infect Dis* 2007;45(8):1093-101.
92. McComsey G, Lonergan JT. Mitochondrial dysfunction: patient monitoring and toxicity management. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37 Suppl 1:S30-5.
93. Hawkins C, Achenbach C, Fryda W, Ngare D, Murphy R. Antiretroviral durability and tolerability in HIV-infected adults living in urban Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(3):304-10.
94. van Griensven J, Zachariah R, Rasschaert F, Mugabo J, Atte EF, Reid T. Stavudine- and nevirapine-related drug toxicity while on generic fixed-dose antiretroviral treatment: incidence, timing and risk factors in a three-year cohort in Kigali, Rwanda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010;104(2):148-53.
95. Kallianpur AR, Hulgán T. Pharmacogenetics of nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-associated peripheral neuropathy. *Pharmacogenomics* 2009;10(4):623-37.

96. van Griensven J, De Naeyer L, Mushi T, Ubarijoro S, Gashumba D, Gazille C, et al. High prevalence of lipoatrophy among patients on stavudine-containing first-line antiretroviral therapy regimens in Rwanda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101(8):793-8.
97. Mutimura E, Stewart A, Rheeder P, Crowther NJ. Metabolic function and the prevalence of lipodystrophy in a population of HIV-infected African subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46(4):451-5.
98. Geddes R, Knight S, Moosa MY, Reddi A, Uebel K, Sunpath H. A high incidence of nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)-induced lactic acidosis in HIV-infected patients in a South African context. *S Afr Med J* 2006;96(8):722-4.
99. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach. 2006. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>.
100. Tai JH, Udoji MA, Barkanic G, Byrne DW, Rebeiro PF, Byram BR, et al. Pregnancy and HIV disease progression during the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2007;196(7):1044-52.
101. The antiretroviral pregnancy registry [database on the Internet]. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. 2009. Available from: [http://www.apregistry.com/forms/interim\\_report.pdf](http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf).
102. Peltier CA, Ndayisaba GF, Lepage P, van Griensven J, Leroy V, Pharm CO, et al. Breastfeeding with maternal antiretroviral therapy or formula feeding to prevent HIV postnatal mother-to-child transmission in Rwanda. *AIDS* 2009;23(18):2415-23.
103. Ouyang DW, Shapiro DE, Lu M, Brogly SB, French AL, Leighty RM, et al. Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure. *AIDS* 2009;23(18):2425-30.
104. Musoke P, Guay LA, Bagenda D, Mirochnick M, Nakabiito C, Fleming T, et al. A phase I/II study of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1-infected pregnant Ugandan women and their neonates (HIVNET 006). *AIDS* 1999;13(4):479-86.
105. Kunz A, Frank M, Mugenyi K, Kabasinguzi R, Weidenhammer A, Kurowski M, et al. Persistence of nevirapine in breast milk and plasma of mothers and their children after single-dose administration. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(1):170-7.
106. Muro E, Droste JA, Hofstede HT, Bosch M, Dolmans W, Burger DM. Nevirapine plasma concentrations are still detectable after more than 2 weeks in the majority of women receiving single-dose nevirapine: implications for intervention studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39(4):419-21.
107. Ribaldo HJ, Haas DW, Tierney C, Kim RB, Wilkinson GR, Gulick RM, et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis* 2006;42(3):401-7.

108. Arrive E, Kyabayinze DJ, Marquis B, Tumwesigye N, Kieffer MP, Azondekon A, et al. Cohort profile: the paediatric antiretroviral treatment programmes in lower-income countries (KIDS-ART-LINC) collaboration. *Int J Epidemiol* 2008;37(3):474-80.
109. Flys TS, Mwatha A, Guay LA, Nakabiito C, Donnell D, Musoke P, et al. Detection of K103N in Ugandan women after repeated exposure to single dose nevirapine. *AIDS* 2007;21(15):2077-82.
110. Flys TS, Donnell D, Mwatha A, Nakabiito C, Musoke P, Mmiro F, et al. Persistence of K103N-containing HIV-1 variants after single-dose nevirapine for prevention of HIV-1 mother-to-child transmission. *J Infect Dis* 2007;195(5):711-5.
111. Wind-Rotolo M, Durand C, Cranmer L, Reid A, Martinson N, Doherty M, et al. Identification of nevirapine-resistant HIV-1 in the latent reservoir after single-dose nevirapine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. *J Infect Dis* 2009;199(9):1301-9.
112. Coovadia H. Current issues in prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Curr Opin HIV AIDS* 2009;4(4):319-24.
113. Coovadia A, Hunt G, Abrams EJ, Sherman G, Meyers T, Barry G, et al. Persistent minority K103N mutations among women exposed to single-dose nevirapine and virologic response to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *Clin Infect Dis* 2009;48(4):462-72.
114. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007;356(2):135-47.
115. Lockman S, McIntyre JA. Reduction of HIV-1 drug resistance after intrapartum single-dose nevirapine. *Lancet* 2007;370(9600):1668-70.
116. Chi BH, Sinkala M, Stringer EM, Cantrell RA, Mtonga V, Bulterys M, et al. Early clinical and immune response to NNRTI-based antiretroviral therapy among women with prior exposure to single-dose nevirapine. *AIDS* 2007;21(8):957-64.
117. Lockman S, editor. *Lopinavir/ritonavir + tenofovir/emtricitabine is superior to nevirapine + tenofovir/emtricitabine for women with prior exposure to single-dose nevirapine: A5208 ("Octane")*. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009 February 8–11 2009; Montreal, Canada.
118. Coffie PA, Ekouevi DK, Chaix ML, Tonwe-Gold B, Clarisse AB, Becquet R, et al. Maternal 12-month response to antiretroviral therapy following prevention of mother-to-child transmission of HIV type 1, Ivory Coast, 2003-2006. *Clin Infect Dis* 2008;46(4):611-21.
119. Kuhn L, Semrau K, Ramachandran S, Sinkala M, Scott N, Kasonde P, et al. Mortality and virologic outcomes after access to antiretroviral therapy among a cohort of HIV-infected women who received single-dose nevirapine in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52(1):132-6.

120. McIntyre JA MN, Gray GE, et al. *Addition of short course combivir to single-dose zidovudine for the prevention of mother to child transmission of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and paediatric NNRTI-resistant virus.* 3rd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24–27, 2005; Rio de Janeiro, Brazil. 2005.
121. Chi BH, Sinkala M, Mbewe F, Cantrell RA, Kruse G, Chintu N, et al. *Single-dose tenofovir and emtricitabine for reduction of viral resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs in women given intrapartum nevirapine for perinatal HIV prevention: an open-label randomised trial.* *Lancet* 2007;370(9600):1698-705.
122. Van Dyke R JG, Shapiro D, et al. *A phase II study of the incidence of nevirapine resistance mutations in HIV-infected Thai women receiving a single intrapartum dose of NVP followed by a postpartum tail of ZDV/ddI or ZDV/ddI/LPV/r: IMPAACT P1032.* 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11 2009; Montreal, Canada. 2009.
123. Farr S NJ, Ng'ombe T, et al. *Addition of 7 days of zidovudine + lamivudine to peripartum single-dose nevirapine effectively reduces nevirapine resistance at 2 and 6 weeks postpartum in HIV-infected mothers.* 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11 2009; Montreal, Canada. 2009.
124. Lallemand M JG, Ngo-Giang-Huong N, et al. *Efficacy and safety of 1-month post-partum zidovudine and didanosine to prevent HIV-1 nevirapine resistance mutations following Intrapartum single-dose nevirapine.* 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11 2009; Montreal, Canada. 2009.
125. Arrive E, Chaix ML, Nerrienet E, Blanche S, Rouzioux C, Coffie PA, et al. *Tolerance and viral resistance after single-dose nevirapine with tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1.* *AIDS* 2009;23(7):825-33.
126. Marra F Bruno R, Galastri S eds. *GP120 induces directional migration of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis.* *Hepatology* 2007.
127. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R (Jr), Phair J, Visscher B, Munoz A, et al. *HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS).* *Lancet* 2002;360(9349):1921-6.
128. Hoffmann CJ, Seaberg EC, Young S, Witt MD, D'Acunto K, Phair J, et al. *Hepatitis B and long-term HIV outcomes in coinfecting HAART recipients.* *AIDS* 2009;23(14):1881-9.
129. Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, Amin J, Rerknimitr R, Petcharapirat P, et al. *A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naive individuals in Thailand.* *Hepatology* 2008;48(4):1062-9.
130. Matthews GV, Seaberg E, Dore GJ, Bowden S, Lewin SR, Sasadeusz J, et al. *Combination HBV therapy is linked to greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV coinfecting individuals.* *AIDS* 2009;23(13):1707-15.

131. Baleta A. Trial finds simultaneous HIV/tuberculosis treatment beneficial. *Lancet infectious diseases* 2008;8(11):669.
132. Middelkoop, ed. *Can antiretroviral therapy contain a previously escalating TB epidemic in a high HIV prevalence community*. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. 2009.
133. Golub JE, Astemborski J, Ahmed M, Cronin W, Mehta SH, Kirk GD, et al. Long-term effectiveness of diagnosing and treating latent tuberculosis infection in a cohort of HIV-infected and at-risk injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49(5):532-7.
134. Atun RA, Lebcir RM, Drobniewski F, McKee M, Coker RJ. High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis: system dynamics simulation. *Int J STD AIDS* 2007;18(4):267-73.
135. Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P, Chuchotaworn C, Moolphate S, Sakornjun W, et al. Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine: 400 mg versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis coinfection receiving rifampicin. *Antivir Ther* 2008;13(4):529-36.
136. Chang SY, Lin SW, Hung CC. Do we still need lead-in dosing of nevirapine in HIV-infected patients who are receiving rifampicin-containing antituberculous therapy? *Clin Infect Dis* 2009;49(9):1452-3; author reply 1453-4.
137. Cohen K, Meintjes G. Management of individuals requiring antiretroviral therapy and TB treatment. *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5(1):61-9.
138. Bhatt EB, Jani IV, Ciaffi L, Luggli M, Bastos R, Samo Gudo P, D. Arakaki, Michon C, Calmy A, Bonnet M, and the ANRS 12146 Study Group, editor. *Preliminary safety results of co-administration of nevirapine (NVP) or efavirenz (EFV), and rifampicin (RMP) in HIV-tuberculosis (TB) co-infected patients in Maputo (Mozambique): CARINEMO-ANRS 12146 Trial*. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2009.
139. la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(5):1553-60.
140. Nijland HM, L'Homme R F, Rongen GA, van Uden P, van Crevel R, Boeree MJ, et al. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *AIDS* 2008;22(8):931-5.
141. Rolla VC, da Silva Vieira MA, Pereira Pinto D, Lourenco MC, de Jesus Cda S, Goncalves Morgado M, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of ritonavir 400mg/saquinavir 400mg twice daily plus rifampicin combined therapy in HIV patients with tuberculosis. *Clin Drug Investig* 2006;26(8):469-79.
142. L'Homme R F, Nijland HM, Gras L, Aarnoutse RE, van Crevel R, Boeree M, et al. Clinical experience with the combined use of lopinavir/ritonavir and rifampicin. *AIDS* 2009;23(7):863-5.

143. WHO. *Prioritizing second-line antiretroviral drugs for adults and adolescents: a public health approach – Report of a WHO working group meeting*. Geneva: WHO; 2007.
144. DHHS PoAGfAaADoHaHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2009; Available from: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
145. Jenny-Avital ER, Joseph K. Rifamycin-resistant Mycobacterium tuberculosis in the highly active antiretroviral therapy era: a report of 3 relapses with acquired rifampin resistance following alternate-day rifabutin and boosted protease inhibitor therapy. *Clin Infect Dis* 2009;48(10):1471-4.
146. Ebraert H, Salu P. Toxic uveitis caused by pharmacodynamic interactions of Rifabutin and protease inhibitors: a case report. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2007;(303):57-60.
147. WHO. Operational guide for national tuberculosis control programmes on the introduction and use of fixed-dose combination drugs. 2002; Available from: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_CDS\\_TB\\_2002.308.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_TB_2002.308.pdf).
148. Coutinho A MJ, Ekwaru J, Were W, R Bunnell, Kaharuzza F et al. , editor. *Utility of routine viral load, CD4 cell count, and clinical monitoring among HIV-infected adults in Uganda: A randomized trial*. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008; Boston.
149. Mugenyi P WSHJ, Munderi P, Gibb D, Kityo C, et al., eds. *Impact of routine laboratory monitoring over 5 years after antiretroviral therapy (ART) initiation on clinical disease progression of HIV-infected African adults: the DART trial final results 2009*. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2009; Cape Town.
150. Wilson D, Keiluhu AK, Kogrum S, Reid T, Seriratana N, Ford N, et al. HIV-1 viral load monitoring: an opportunity to reinforce treatment adherence in a resource-limited setting in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009;103(6):601-6.
151. Keiser O, Tweya H, Braitstein P, Dabis F, Macphail P, Boulle A, et al. Mortality after failure of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health* 2009; 15:2, 251-258
152. Keiser O, MacPhail P, Boulle A, Wood R, Schechter M, Dabis F, et al. Accuracy of WHO CD4 cell count criteria for virological failure of antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health* 2009;14(10):1220-5.
153. Phillips AN, Pillay D, Miners AH, Bennett DE, Gilks CF, Lundgren JD. Outcomes from monitoring of patients on antiretroviral therapy in resource-limited settings with viral load, CD4 cell count, or clinical observation alone: a computer simulation model. *Lancet* 2008;371(9622):1443-51.
154. Murri R, Lepri AC, Cicconi P, Poggio A, Arlotti M, Tositti G, et al. Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy: evidence from the Italian cohort of antiretroviral-naive patients study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(1):23-30.

155. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, de Luca A, et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001;15(8):983-90.
156. Hosseinipour M, van Oosterhout J, Weigel R, Mzigangira D, Saukila N, Mhango B, Phiri R, Phiri S, Kumwenda J and the SAFEST 2 study Team. *Validating clinical and immunological definitions of antiretroviral treatment failure in Malawi*. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2007.
157. Fox Z, Dragsted UB, Gerstoft J, Phillips AN, Kjaer J, Mathiesen L, et al. A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. *Antivir Ther* 2006;11(6):761-70.
158. Sproat M, Pozniak AL, Peeters M, Winters B, Hoetelmans R, Graham NM, et al. The influence of the M184V mutation in HIV-1 reverse transcriptase on the virological outcome of highly active antiretroviral therapy regimens with or without didanosine. *Antivir Ther* 2005;10(2):357-61.
159. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008;372(9639):646-55.
160. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008;22(12):1389-97.
161. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009;23(13):1679-88.
162. Pulido F, Estrada V, Baril JG, Logue K, Schewe K, Plettenberg A, et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir plus ritonavir versus lopinavir/ritonavir in combination with abacavir/lamivudine over 144 weeks. *HIV clinical trials* 2009;10(2):76-87.
163. Smith KY, Weinberg WG, Dejesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross LL, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther* 2008;5:5.
164. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS* 2006;20(5):711-8.
165. J Lundgren RP, Worm S, et al. *Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI drug classes: The D:A:D Study*. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Montreal, Canada. 2009.

166. S Lang M-KM, Cotte L. *Impact of specific NRTI and PI exposure on the risk of myocardial infarction: A case-control study nested within FHDH ANRSC04*. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Montreal, Canada. 2009.
167. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(3):280-7.
168. Escobar I, Pulido F, Perez E, Arribas JR, Garcia MP, Hernando A. [Pharmacoeconomic analysis of a maintenance strategy with lopinavir/ritonavir monotherapy in HIV-infected patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(8):490-4.
169. Cameron DW, da Silva Barbara A, Arribas Jose R, Myers Robert A, Bellos Nicholaos C, Gilmore N, et al. A 96 Week Comparison of Lopinavir/Ritonavir Combination Therapy Followed by Lopinavir/Ritonavir Monotherapy versus Efavirenz Combination Therapy. *J Infect Dis* 2008;198(2):234-40.
170. Arribas J, JG, G. Fatkenheuer, M. Nelson, N. Clumeck, F. Pulido et al. *The MONET trial: darunavir/ritonavir monotherapy shows non-inferior efficacy to standard HAART, for patients with HIV RNA < 50 copies/mL at baseline*. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; Cape Town. 2009.
171. C Katlama VM, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM et al. *Efficacy of darunavir/ritonavir as single-drug maintenance therapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label non-inferiority trial, MONOI-ANRS 136*. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; Cape Town.
172. Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, Ghosn J, Horban A, Girard PM, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS* 2008;22(3):385-93.
173. Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS* 2009;23(3):279-91.
174. Elliott JH, Lynen L, Calmy A, De Luca A, Shafer RW, Zolfo M, et al. Rational use of antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: optimizing regimen sequencing and switching. *AIDS* 2008;22(16):2053-67.
175. Evaluation of three strategies of second-line antiretroviral treatment in Africa (Dakar – Bobo-Dioulasso – Yaoundé) (2LADY) [database on the Internet] 2009. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00928187?term=2LADY&rank=1>.
176. Murphy R Sunpath H, Nijhawan A, McLellan M, Kuritzkes D. Lopinavir/ritonavir (LPV/r) + 2 nucleoside analogues as second-line ART in Protease-inhibitor naïve adults in South Africa: Outcomes and adverse effects. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008 February 3–6, 2008; Boston.

177. M Hull Moore D, Harris M, et al. A lamivudine (3TC)-based backbone in conjunction with a boosted protease inhibitor (PI) is sufficient to achieve virologic suppression in the presence of M184V mutations. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2009 September 12–15, 2009; San Francisco.
178. Imaz A, del Saz SV, Ribas MA, Curran A, Caballero E, Falco V, et al. Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir: a safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52(3):382-6.
179. Hicks CB, DeJesus E, Sloan LM, Sension MG, Wohl DA, Liao Q, et al. Comparison of once-daily fos-amprenavir boosted with either 100 or 200 mg of ritonavir, in combination with abacavir/lamivudine: 96-week results from COL100758. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25(4):395-403.
180. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007;369(9568):1169-78.
181. Pozniak A, Opravil M, Beatty G, Hill A, de Bethune MP, Lefebvre E. Effect of baseline viral susceptibility on response to darunavir/ritonavir versus control protease inhibitors in treatment-experienced HIV type 1-infected patients: POWER 1 and 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24(10):1275-80.
182. Rachlis A, Clotet B, Baxter J, Murphy R, Lefebvre E. Safety, tolerability, and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced, hepatitis B or C co-infected patients in POWER 1 and 3. *HIV clinical trials* 2007;8(4):213-20.
183. McKeage K, Perry CM, Keam SJ. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs* 2009;69(4):477-503.
184. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359(4):339-54.
185. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359(4):355-65.
186. Schiller DS, Youssef-Bessler M. Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. *Clin Ther* 2009;31(4):692-704.
187. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009;49(9):1441-9.

188. Llibre JM, Santos JR, Puig T, Molto J, Ruiz L, Paredes R, et al. Prevalence of etravirine-associated mutations in clinical samples with resistance to nevirapine and efavirenz. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(5):909-13.
189. Poveda E, Anta L, Blanco JL, Perez-Elias MJ, Garcia F, Leal M, et al. Etravirine resistance associated mutations in HIV-infected patients failing efavirenz or nevirapine in the Spanish antiretroviral resistance database. *AIDS* 2010;;24(3 ):469–71..
190. Geretti AM. Shifting paradigms: the resistance profile of etravirine. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(4):643-7.
191. Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Piyavong B, Chantratita W. Evaluating the role of etravirine in the second-line antiretroviral therapy after failing an initial non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen in a resource-limited setting. *Curr HIV Res* 2008;6(5):474-6.
192. Tibotec Therapeutics icwtUSFaDA. Dear Healthcare Professional letter. 2009: Available from: [http://www.tibotectherapeutics.com/tibotectherapeutics/documents/INTELENCE\\_DHCP.pdf](http://www.tibotectherapeutics.com/tibotectherapeutics/documents/INTELENCE_DHCP.pdf).
193. WHO. Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings. 2008. Available from: [http://www.who.int/entity/hiv/pub/prev\\_care/OMS\\_EPP\\_AFF\\_en.pdf](http://www.who.int/entity/hiv/pub/prev_care/OMS_EPP_AFF_en.pdf).
194. DiClemente RJ, Wingood GM, Del Rio C, Crosby RA. Prevention interventions for HIV positive individuals. *Sex Transm Infect* 2002;78(6):393-5.
195. King-Spooner S. HIV prevention and the positive population. *Int J STD AIDS* 1999;10(3):141-50.
196. WHO. Priority Interventions HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector. 2009.
197. Kalichman SC, Cain D, Ketch J, Hill J. Patterns of sexual risk behavior change among sexually transmitted infection clinic patients. *Arch Sex Behav* 2005;34(3):307-19.
198. Margolin A, Avants SK, Warburton LA, Hawkins KA, Shi J. A randomized clinical trial of a manual-guided risk reduction intervention for HIV-positive injection drug users. *Health Psychol* 2003;22(2):223-8.
199. Sterk CE, Theall KP, Elifson KW, Kidder D. HIV risk reduction among African-American women who inject drugs: a randomized controlled trial. *AIDS Behav* 2003;7(1):73-86.
200. WHO. *WHO 3'Is for HIV/TB – Intensified case finding (ICF), isoniazid preventive therapy (IPT) and TB infection control (IC) for people living with HIV*. Report of a Joint World Health Organization, HIV/AIDS and TB Department meeting. Geneva: 2008.
201. Walker AS, Ford D, Gilks CF, Munderi P, Ssali F, Reid A, et al. Daily co-trimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy: an observational analysis of the DART cohort. *Lancet* 2010;375(9722):1278-86.

202. Mitchell SK, Kelly KJ, Potgieter FE, Moon MW. Assessing social preparedness for antiretroviral therapy in a generalized AIDS epidemic: a diffusion of innovations approach. *AIDS Behav* 2009;13(1):76-84.
203. Orrell C. Antiretroviral adherence in a resource-poor setting. *Curr HIV/AIDS Rep* 2005;2(4):171-6.
204. Sodergard B, Hofer S, Halvarsson M, Sonnerborg A, Tully MP, Lindblad AK. A structural equation modeling approach to the concepts of adherence and readiness in antiretroviral treatment. *Patient Educ Couns* 2007;67(1-2):108-16.
205. Tabarsi P, Saber-Tehrani AS, Baghaei P, Padyab M, Mansouri D, Amiri M, et al. Early initiation of antiretroviral therapy results in decreased morbidity and mortality among patients with TB and HIV. *J Int AIDS Soc* 2009;12(1):14.
206. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE* 2009;4(5):e5575.
207. Lawn SD, Harries AD, Wood R. Strategies to reduce early morbidity and mortality in adults receiving antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5(1):18-26.
208. WHO. *Towards universal access. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector.* 2009 Progress Report. 2009.
209. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, Sewankambo NK, Serwadda D, Wabwire-Mangen F, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001;357(9263):1149-53.
210. Pao D, Pillay D, Fisher M. Potential impact of early antiretroviral therapy on transmission. *Curr Opin HIV AIDS* 2009;4(3):215-21.
211. DART Trial Team. Routine versus clinically driven laboratory monitoring of HIV antiretroviral therapy in Africa (DART): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2010;375(9709):123-31.
212. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boule A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006;367(9513):817-24.
213. Effectiveness of HIV viral load monitoring of patient outcome in resource-poor settings [database on the Internet]2009 [cited February 28, 2010]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00929604?term=Saag&cntry1=AF:ZM&rank=1>.
214. Monitoring highly active antiretroviral therapy in HIV-infected parents in Thailand [database on the Internet] 2009 Last Updated: September 14 [cited February 18, 2010]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00162682?term=Lallemant&cntry1=SE:TH&rank=4>.

215. Antiretroviral treatment simplified follow-up management assessment (ANRS 12110 STRATALL) [database on the Internet] 2008 Last updated: April 16, 2008. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00301561?term=Laurent&cntry1=AF:CM&rank=1>.
216. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008;197(1):102-8.
217. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 2003;52(7):1035-40.
218. Smit C, van den Berg C, Geskus R, Berkhout B, Coutinho R, Prins M. Risk of hepatitis-related mortality increased among hepatitis C virus/HIV-coinfected drug users compared with drug users infected only with hepatitis C virus: a 20-year prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(2):221-5.
219. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30(4):1054-8.
220. Chen TY, Ding EL, Seage III GR, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin Infect Dis* 2009;49(10):1605-15.
221. Mocroft A, Rockstroh J, Soriano V, Ledergerber B, Kirk O, Vinogradova E, et al. Are specific antiretrovirals associated with an increased risk of discontinuation due to toxicities or patient/physician choice in patients with hepatitis C virus coinfection? *Antivir Ther* 2005;10(7):779-90.
222. Roche. *Copegus (ribavirin, USP) prescribing information*. 2010.
223. Bani-Sadr F, Denoel L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(1):123-5.
224. Rodriguez-Torres M, Torriani FJ, Soriano V, Borucki MJ, Lissen E, Sulkowski M, et al. Effect of ribavirin on intracellular and plasma pharmacokinetics of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection: results of a randomized clinical study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(10):3997-4008.
225. Mira JA, Lopez-Cortes LF, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, de Los Santos Gil I, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(6):1365-73.

226. Montes Ramírez ML Rodríguez Zapata M. Report of three cases of hyperlactacidemiae/lactic acidosis after treatment of hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin in HIV coinfecting patients *Rev Clin Esp* 2002;202:543-5.
227. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(23):2839-48.
228. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004;18(13):F27-36.
229. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351(5):438-50.
230. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *N Engl J Med* 2004;351(5):451-9.
231. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 2009;49(1):22-31.



Para más información, contactar:

Organización Mundial de la Salud  
Departamento de VIH/SIDA

20, avenue Appia  
1211 Ginebra 27  
Suiza

Correo electrónico:  
[hiv-aids@who.int](mailto:hiv-aids@who.int)

[www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv)

ISBN 978 92 4 359976 2



9 789243 599762