



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E

INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO, DIRECCIÓN DE  
FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA

“FACTORES ASOCIADOS A FALLA VIROLOGICA EN MUJERES CON VIH EN  
CLINICA CONDESA, CIUDAD DE MEXICO.”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN SERVICIOS DE SALUD

PRESENTADO POR: LOURDES GUZMAN GAXIOLA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA

CICLO ACADEMICO: MARZO 2018 – FEBRERO 2022.

HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA COSIO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JESUS RAYMUNDO GONZALEZ DEL MOTTE

CIUDAD DE MÉXICO

**-2022-**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



FACTORES ASOCIADOS A FALLA VIROLOGICA EN MUJERES CON  
VIH EN CLINICA CONDESA, CIUDAD DE MEXICO."

**AUTOR: DRA. LOURDES GUZMAN GAXIOLA**

Vo. Bo.

**DR. JESÚS RAYMUNDO GONZÁLEZ DELMOTTE.**

Profesor titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

Vo. Bo.

**DRA. LILIA ELENA MONROY RAMIREZ DE ARELLANO**

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación,

Secretaría de Salud de la Ciudad de México.



SECRETARÍA DE SALUD DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,  
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E  
INVESTIGACIÓN



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**Vo. Bo.**

**DR. JESÚS RAYMUNDO GONZÁLEZ DELMOTTE.**



---

Director de tesis.

Hospital General Dr. Enrique Cabrera Cosío.

Secretaría de Salud, CDMX.

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

**A mis padres:** Ruben Guzmán Alvarado y Lourdes Gaxiola Atondo, por apoyarme en todo momento, por darme el mejor regalo que un padre puede darle a un hijo, una buena educación y formación como médico, y por enseñarme valores y principios.

**A mis hermanos:** Lynette Guzmán Gaxiola y Rubén Raúl Guzmán Gaxiola, por ser mis compañeros de vida, por ser mis primeros mejores amigos, por estar ahí a pesar de la distancia, por haber decidido ser mis colegas y constantemente estar aprendiendo uno del otro.

**A mis maestros** médicos especialistas de los hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, por paciencia, enseñanzas, consejos profesionales y personales que me ayudaron a crecer como persona y como profesional.

<b>INDICE.</b>	<b>PAGINA</b>
I. INTRODUCCION	1
II. MARCO TEORICO	2 - 53
III. PREGUNTA DE INVESTIGACION	54
IV. JUSTIFICACION	55
V. HIPOTESIS ALTERNA	56
VI. HIPOTESIS NULA	56
VII. OBJETIVO GENERAL	56
VIII. OBJETIVOS ESPECIFICOS	56
IX. MATERIAL Y METODOS	57
9.1 TIPO DE ESTUDIO	57
9.2 POBLACION EN ESTUDIO	57
9.3 VARIABLES Y ESCALA DE MEDICION	58 - 60
9.4 ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS	60
X. IMPLICACIONES ETICAS	60
XI. RESULTADOS	60- 67
XII. ANALISIS DE RESULTADOS	67 - 74
XIII. DISCUSION	
XIV. CONCLUSIONES	
XV. BIBLIOGRAFIA	
INDICE DE FIGURAS	
Figura 1	19
Figura 2	19
INDICE DE TABLAS	
Tabla 1	3
Tabla 2	4
Tabla 3	22
Tabla 4	24
Tabla 5	41 – 42
Tabla 6	47
Tabla 7	67
INDICE DE GRAFICOS	
Grafica 1	62
Grafica 2	62
Grafica 3	63
Grafica 4	63
Grafica 5	64
Grafica 6	64
Grafica 7	65

Grafica 8	65
Grafica 9	66
Grafica 10	66
Grafica 11	67

## **RESUMEN.**

Introducción: En el mundo, entre 32.7 y 44 millones de personas vivían con VIH al término de 2018, mientras que en Latinoamérica se estimaron 1.9 millones de personas en la misma situación (2).

En México, existen 301 mil 182 personas con infección por VIH se encuentran en el registro de vigilancia epidemiológica: el 59% se encontraba con vida (59%), 36% ya habían fallecido, y el 5% se desconoce su estatus (2). Se considera una epidemia concentrada, en la cual las poblaciones más afectadas son: hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), hombres trabajadores sexuales (HTS), mujeres trans (MT), personas que se inyectan drogas (PID) y reclusos (2).

La Organización Mundial de la Salud ha establecido definiciones de casos para estandarizar la descripción de la infección por VIH según el recuento de CD4 y el estadio clínico de la enfermedad (9).

Objetivo: Conocer los factores asociados a la falla virológica en mujeres con diagnóstico de VIH en la clínica condesa de la Ciudad de México.

### Metodología:

Se realizó un estudio sociomédico, analítico, observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo en las mujeres con diagnóstico de VIH en la Clínica Condesa de la Ciudad de México, para encontrar los factores que se encuentran asociados a la falla virológica, utilizando un análisis de regresión donde  $p$  al ser  $> 0.05$  muestra significancia de dicho factor.

**Resultados:**

**Conclusiones:**



## I. INTRODUCCION

Desde que se describió el primer caso de infección por VIH/SIDA en 1981 hasta nuestros días, alrededor de 32 millones de personas en todo el mundo han muerto por esta causa (1). Sin embargo, en el largo camino que representan estas casi 4 décadas de respuesta a la epidemia, hemos logrado avances significativos.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), puede ser prevenida y controlada gracias a la detección temprana y al desarrollo de medicamentos antirretrovirales para su tratamiento.

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) se ha convertido en un problema de salud crónico, en el que las personas que viven con el virus pueden llevar una vida larga y saludable.

En el mundo, entre 32.7 y 44 millones de personas vivían con VIH al término de 2018, mientras que en Latinoamérica se estimaron 1.9 millones de personas en la misma situación (2).

En México, el primer caso de sida se reportó en 1983 (3). De acuerdo con datos del Centro Nacional para la Prevención del VIH y el sida (Censida), hasta el 11 de noviembre de este año, 301 mil 182 personas con infección por VIH se encuentran en el registro de vigilancia epidemiológica: el 59% se encontraba con vida (59%), 36% ya habían fallecido, y el 5% se desconoce su estatus (2).

El VIH en el país se considera una epidemia concentrada, en la cual las poblaciones más afectadas son: hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), hombres trabajadores sexuales (HTS), mujeres trans (MT), personas que se inyectan drogas (PID) y reclusos (2).

Aunque las mujeres no se encuentran entre las poblaciones más afectadas, existen diversos factores que nos convierte en un grupo de vulnerabilidad, por lo que es importante conocer los factores implicados en no continuar con el tratamiento antirretroviral.

## II.MARCO TEORICO

### 1. VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

#### 1.1 HISTORIA NATURAL Y LAS CARACTERISTICAS CLINICAS.

Desde la descripción original en 1981 de un grupo inusual de casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* y sarcoma de Kaposi en hombres previamente sanos que tienen relaciones sexuales con hombres, se han logrado avances sustanciales en nuestra comprensión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La evidencia de que un retrovirus se asoció con el SIDA en 1984 y el desarrollo de una prueba serológica de diagnóstico para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1985 han servido como base para desarrollar mejoras en el diagnóstico.

Además, la terapia se alteró drásticamente con la introducción de medicamentos antirretrovirales en 1987 y revolucionada por la terapia antirretroviral combinada (TAR) en 1996. A pesar de la ausencia de una cura, la historia natural de la enfermedad cambió radicalmente, y ahora, las personas con VIH infección sin otras comorbilidades significativas que se tratan antes de una inmunosupresión significativa pueden esperar una esperanza de vida cercana a la de la población general (8)

La infección por VIH se puede dividir en las siguientes etapas:

- Transmisión viral.
- Infección aguda por VIH (también denominada infección primaria por VIH o síndrome de seroconversión aguda, entre otros términos)
- Infección crónica por VIH, que se puede subdividir en las siguientes etapas:
  - Infección crónica, sin SIDA.
  - SIDA, caracterizado por un recuento de células CD4 <200 células / microlitro o la presencia de cualquier condición que defina el SIDA.
  - Infección avanzada por VIH, caracterizada por un recuento de células CD4 <50 células / microL

La Organización Mundial de la Salud ha establecido definiciones de casos para estandarizar la descripción de la infección por VIH según el recuento de CD4 y el estadio clínico de la enfermedad (9).

Clasificación inmunológica de la Organización Mundial de la Salud para la infección por VIH establecida

Inmunodeficiencia asociada al VIH	Valores de CD4 relacionados con la edad			
	<11 meses (porcentaje de CD4)	12 a 35 meses (porcentaje de CD4)	36 a 59 meses (porcentaje de CD4)	> 5 años (número absoluto por mm <sup>3</sup> o porcentaje de CD4)
Ninguno o no significativo	> 35	> 30	> 25	> 500
Templado	30 hasta 35	25 hasta 30	20 hasta 25	350 hasta 499
Moderar	25 hasta 29	20 hasta 24	15 a 19	200 hasta 349
Grave	<25	<20	<15	<200 o <15%

Las células CD4 se expresan como número de células por mm<sup>3</sup> o porcentaje de linfocitos totales.

Tabla 1

## 1.2 TRANSMISIÓN VIRAL

La infección por VIH generalmente se adquiere a través de las relaciones sexuales, la exposición a sangre infectada o la transmisión perinatal. Los factores de riesgo para la transmisión del VIH incluyen una alta carga viral, ciertos comportamientos sexuales, la presencia de infecciones ulcerativas de transmisión sexual, la falta de circuncisión, así como otros factores genéticos y del huésped (10-12) Las discusiones detalladas sobre las modalidades y los factores de riesgo de la transmisión del VIH se presentan en revisiones de temas independientes.

## 1.3 INFECCION AGUDA Y PRECOZ POR VIH

Se han utilizado diferentes términos, que incluyen infección por VIH aguda, reciente, primaria y temprana, para referirse a los intervalos variables que siguen a la infección inicial por el virus. Se usa el término "infección aguda por VIH" para referirnos a los síntomas y signos que ocurren con frecuencia justo después de la transmisión del VIH. Y el término "infección temprana por VIH" para al período aproximado de seis meses después de la adquisición del VIH.

**1.3.1 Etapas de la infección temprana:** La dinámica viral e inmunológica que sigue a la transmisión del VIH se puede caracterizar utilizando la clasificación de Fiebig, que consta de seis etapas(7) esta clasificación se utiliza generalmente en investigaciones. La detección temprana de la infección por VIH se ve facilitada por las pruebas de VIH que detectan el antígeno p24 del VIH antes de la seroconversión (es decir, antes de la etapa 3 de Fiebig) (8,9). Además, las pruebas de confirmación que utilizan un segundo inmunoensayo en lugar de Western blot también mejoran la probabilidad de diagnosticar el VIH en las primeras etapas.

Una ventaja de reconocer la infección por VIH temprana y aguda es que permite el inicio temprano de la terapia antirretroviral (TAR), que tiene varios beneficios conocidos y potenciales, incluida la reducción del riesgo de transmisión a otras personas.

Fiebig etapa	Duración acumulada (días)	ARN del VIH	antígeno p24	Inmunoensayo	Western blot
1	5	+	-	-	-
2	10	+	+	-	-
3	14	+	+	+	-
4	19	+	+/-	+	Indeterminado
5	88	+	+/-	+	+ (banda p31 negativa)
6	Abierto	+	+/-	+	+ (banda p31 positiva)

Tabla 2

**1.3.2 Presentación clínica :** la infección aguda por VIH sintomática se caracteriza por fiebre, linfadenopatía, dolor de garganta, erupción cutánea, mialgia / artralgia, diarrea y dolor de cabeza (a menudo descrito como una enfermedad similar a la mononucleosis). Sin embargo, hasta el 60 por ciento de las personas con infección primaria por VIH serán asintomáticas. En la infección aguda por VIH, que es un período de rápida replicación viral e infección de células CD4, el nivel de ARN viral en plasma es típicamente muy alto; Son comunes los niveles de ARN del VIH superiores a 1 millón de copias / ml. El recuento de células CD4 puede disminuir de forma transitoria. Las características clínicas de la infección por VIH aguda y temprana se analizan en detalle en otra parte.

La presencia de una enfermedad sintomática prolongada (> 14 días) durante la infección temprana parece correlacionarse con una progresión más rápida al SIDA. ( 16 ,17 ) En un estudio, por ejemplo, el riesgo de progresión a un diagnóstico definitivo de SIDA dentro de los tres años posteriores a la seroconversión fue sustancialmente mayor en aquellos con síntomas agudos que duraron más de 14 días que en aquellos que estaban asintomáticos o solo tenían síntomas leves (10).

La infección aguda por VIH puede presentarse como un tipo de síndrome de mononucleosis con una constelación de síntomas inespecíficos. Sin un alto grado de sospecha, los médicos con frecuencia pueden pasar por alto el diagnóstico. En algunos casos, la infección temprana por VIH puede ser asintomática (18)

Establecer el diagnóstico de infección temprana por el VIH es claramente importante desde la perspectiva de la salud pública. Los pacientes suelen ser muy infecciosos durante la fase inicial del VIH debido a una enorme carga viral en la sangre y las secreciones genitales (con un rango general de niveles de ARN sérico de 100.000 a más de un millón de copias / ml en comparación con 30.000 a 50.000 copias / ml en la infección crónica sin tratamiento). Además, estos pacientes pueden desconocer que están infectados y continúan participando en actividades sexuales de riesgo y compartiendo agujas, lo que pone a otros en riesgo. En un análisis de hombres recientemente infectados que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), la tasa de transmisión durante la infección temprana fue de 9 a 15 veces mayor que el riesgo de transmisión durante la infección crónica. De manera similar, en algunos entornos, se estima que la transmisión de personas con infección aguda representa la mayoría de las

nuevas infecciones por el VIH. Las mujeres embarazadas que desconocen su infección aguda pueden transmitir el VIH de forma perinatal a menos que se realice un diagnóstico oportuno y se inicie la terapia antirretroviral.

Sin embargo, el diagnóstico de infección por VIH aguda o precoz se realiza con poca frecuencia en la práctica clínica. En una serie de casos de Seattle, por ejemplo, se consideró el diagnóstico de infección por VIH en solo 5 de 19 pacientes (26 por ciento) con síndrome retroviral agudo que buscaron atención de sus médicos de atención primaria, departamentos de emergencia y clínicas sin cita previa. Este hallazgo fue especialmente sorprendente ya que estos pacientes estaban inscritos en un programa de vigilancia del VIH.

1.3.3 Establecimiento del punto de ajuste viral: Aproximadamente a los seis meses de la infección, la viremia plasmática ha alcanzado un nivel de estado estable (punto de ajuste viral); Las células CD8 citotóxicas desempeñan un papel fundamental en la consecución de ese equilibrio y en la prevención de una mayor disminución del compartimento de las células CD4. En un estudio prospectivo de 33 individuos con infección temprana por VIH-1, aquellos con frecuencias más altas de células CD8 de memoria específicas de la envoltura del VIH tenían niveles medios más bajos de ARN del VIH en plasma y una menor probabilidad de progresión a un recuento de células CD4 <300 células / microL a los 18 años. meses (20 frente al 56 por ciento en pacientes con respuestas de células CD8 de menor frecuencia) (19).

El nivel de referencia viral está estrechamente asociado con la tasa de progresión de la enfermedad en ausencia de TAR; este nivel es muy variable. Por ejemplo, en un estudio prospectivo de 218 trabajadoras sexuales en Kenia, la viremia de punto de ajuste más alta, además de un recuento temprano de células CD4 más bajo y una infección aguda por VIH sintomática, predijo una progresión más rápida a la muerte después de un período de seguimiento medio de más de cuatro años (19).

Una pequeña proporción de personas que contraen el VIH demuestran un control virológico transitorio en las primeras etapas de la infección sin TAR. En un análisis de 2176 pacientes con adquisición documentada de la infección por VIH, 145 pacientes (7%) controlaron espontáneamente la viremia. Las mujeres, y las que no presentaban síntomas en la seroconversión, tenían más probabilidades de lograr un ARN del VIH en plasma indetectable. La mayoría de estas personas no mantienen el control del VIH de manera duradera y se vuelven virémicas, y eventualmente experimentan la progresión de la enfermedad (19).

## 1.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

1.4.1 Infección asintomática: se estima que entre el 10 y el 60 por ciento de las personas con infección temprana por VIH no experimentarán síntomas(20) En un estudio de 50

individuos con infección aguda que habían sido identificados mediante pruebas virales prospectivas de individuos de alto riesgo y luego fueron seguidos dos veces por semana, casi todos tenían al menos un síntoma o signo informado durante las primeras cuatro semanas de infección, pero estos fueron principalmente de corta duración, inespecífico y poco probable que haya llamado la atención clínica del individuo fuera del entorno del estudio(21). Los sujetos se quejaron de síntomas en solo el 29 por ciento de las visitas del estudio quincenales durante este período.

1.4.2 Evolución temporal: en pacientes que tienen una infección sintomática aguda, el tiempo habitual desde la exposición al VIH hasta la aparición de los síntomas es de dos a cuatro semanas, aunque se han observado periodos de incubación de hasta diez meses (22). En un estudio que evaluó la dinámica viral después de la infección por VIH, la mayor frecuencia de síntomas y signos se observó justo antes de que ocurriera el pico de viremia, aproximadamente dos semanas después de la detección inicial del ARN viral (21). Es posible que la ruta de adquisición y la cantidad de inóculo de virus influyan en el tiempo hasta el pico de viremia y la duración del período de incubación.

La mayoría de los síntomas asociados con la infección aguda por VIH se resuelven por sí solos; sin embargo, la gravedad y la duración de los síntomas varían mucho de un paciente a otro.

1.4.3 Signos y síntomas: Se pueden observar una variedad de síntomas y signos en asociación con la infección por VIH sintomática aguda. Esta constelación de síntomas también se conoce como síndrome retroviral agudo. Las series publicadas informan sistemáticamente que los hallazgos más comunes son fiebre, linfadenopatía, dolor de garganta, erupción cutánea, mialgia / artralgia, diarrea, pérdida de peso y dolor de cabeza (21, 23, 27). Ninguno de estos hallazgos es específico de la infección aguda por VIH, pero ciertas características, especialmente la duración prolongada de los síntomas y la presencia de úlceras mucocutáneas, sugieren el diagnóstico.

Más allá de estos síntomas más comunes, se ha descrito una amplia gama de otros síntomas en pacientes con infección por VIH aguda o temprana. En un estudio prospectivo de 290 de estos pacientes, se consideró que 74 (26 %) de los pacientes tenían presentaciones sintomáticas atípicas, incluidas infecciones oportunistas y manifestaciones del sistema nervioso central (26).

La presencia y el aumento de la gravedad y duración de los síntomas parecen ser factores de mal pronóstico (28-30). A modo de ejemplo, en un estudio de 218 trabajadoras sexuales con fechas bien documentadas de seroconversión del VIH según el cribado longitudinal, cada síntoma adicional presente en el momento de la infección aguda se asoció con un riesgo creciente de mortalidad general después de una mediana de seguimiento. de 4,6 años (30). Estos pacientes que no tenían acceso a la terapia contra el VIH.

1.4.4 Síntomas constitucionales: La fiebre, la fatiga y las mialgias son los síntomas más frecuentes comunicados por los pacientes con infección aguda por VIH (21, 28, 31). La fiebre en el rango de 38 a 40°C está presente en la gran mayoría de los pacientes con infección aguda por VIH sintomática. (24, 29, 32-34) En un estudio de 41 pacientes, la temperatura máxima media informada fue de 38,9°C (35).

Adenopatía: No dolorosa linfadenopatía principalmente implica la axilar, cervical, y los nodos occipital es también común. La adenopatía a menudo se desarrolla durante la segunda semana de la enfermedad, concomitante con la aparición de una respuesta inmunitaria específica al VIH. Los ganglios disminuyen de tamaño después de la presentación aguda, pero tiende a persistir un grado modesto de adenopatía. (34) También puede producirse hepatoesplenomegalia leve (36).

Hallazgos orofaríngeos: El dolor de garganta es una manifestación frecuente de la infección aguda por VIH. El examen físico revela edema faríngeo e hiperemia, generalmente sin agrandamiento de las amígdalas ni exudado (38,39) Sin embargo, también se ha descrito amigdalitis unilateral o bilateral (26).

La ulceración mucocutánea dolorosa es una de las manifestaciones más distintivas de la infección aguda por VIH. En la mucosa oral, el ano, el pene o el esófago se pueden encontrar úlceras superficiales, bien delimitadas, con bases blancas rodeadas por una zona fina de eritema (39). Estas lesiones ulcerativas pueden reflejar una enfermedad mucocutánea asociada con la infección aguda por VIH (34) o infecciones de transmisión sexual coincidentes, como el virus del herpes simple, la sífilis o el cancroide (40). En un estudio de 10 hombres que tienen sexo con hombres (HSH) con infección aguda por VIH y ulceración mucocutánea limitada a un lugar, las lesiones ocurrieron en un sitio involucrado en la actividad sexual en el momento de la probable transmisión.

En otro estudio de 16 hombres con infección aguda por VIH y odinofagia, la endoscopia demostró úlceras esofágicas de 0,3 a 1,5 cm de diámetro en todos los pacientes (41). El tejido obtenido de estas úlceras en ocho de los sujetos reveló partículas de virus por microscopía electrónica que eran morfológicamente compatibles con el VIH; en un paciente se cultivó el VIH a partir de la lesión.

Erupción: una erupción generalizada también es un hallazgo común en la infección aguda por VIH sintomática. La erupción ocurre típicamente de 48 a 72 horas después del inicio de la fiebre y persiste de cinco a ocho días. La parte superior del tórax, la región del cuello y la cara son las más afectadas, aunque el cuero cabelludo y las extremidades, incluidas las palmas de las manos y las plantas de los pies, pueden verse afectados. Las lesiones son típicamente pequeñas (5 a 10 mm), bien circunscritas, ovaladas o redondas, de color rosa a rojo intenso o máculas o maculopápulas(39). También se han descrito erupciones vesiculares, pustulosas y uricariformes (38, 42), pero no son tan

frecuentes como una erupción maculopapular. El prurito es inusual y solo leve cuando está presente.

Los hallazgos histopatológicos son inespecíficos en las lesiones cutáneas y la biopsia de una lesión cutánea por lo general no ayuda en el diagnóstico de infección aguda por VIH. La epidermis es normal y la dermis contiene un infiltrado linfocítico escaso, principalmente alrededor de los vasos del plexo superficial. (36)

Síntomas gastrointestinales: El tracto gastrointestinal es un objetivo principal durante la infección aguda, los pacientes con infección aguda por VIH a menudo se quejan de náuseas, diarrea, anorexia y pérdida de peso, con un promedio de 5 kg. Las manifestaciones gastrointestinales más graves son raras e incluyen pancreatitis y hepatitis (43,44).

Hallazgos neurológicos: La cefalea, a menudo descrita como dolor retroorbitario exacerbado por el movimiento ocular, suele acompañar a la infección aguda por VIH. También se han informado manifestaciones neurológicas más graves de la infección aguda por VIH, pero son inusuales. (26,45)

El primer síndrome neurológico grave que se reconoció fue la meningitis aséptica, con cefalea intensa, meningismo, fotofobia y pleocitosis linfocítica en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR)(46,47). En un estudio de 41 pacientes con infección aguda por VIH sintomática, 10 (24 %) tenían síntomas y signos sugestivos de meningitis aséptica. El VIH se cultivó del LCR en 12 de los 24 pacientes que aceptaron someterse a una punción lumbar (una mediana de 51 días después de la seroconversión del VIH). La meningoencefalitis también puede ocurrir durante la infección aguda por VIH (48,49).

En raras ocasiones, una encefalopatía autolimitada puede acompañar a la infección aguda por VIH. Un informe describió a dos pacientes con fiebre, cambios pronunciados de personalidad, confusión y, en un caso, convulsiones tónico / clónicas, asociadas con seroconversión al VIH (50). Otro informe describió un paciente con infección aguda con signos de encefalopatía y mielopatía, incluida espasticidad de las extremidades inferiores, reflejos plantares extensores bilaterales y retención urinaria, que progresó a espasticidad y debilidad de las extremidades superiores. (51)

El sistema nervioso periférico también puede verse afectado por una infección aguda por VIH. Como ejemplo, un informe describió dos casos de síndrome de Guillain-Barré que ocurrieron 1 y 20 semanas después del VIH agudo sintomático (52). También se han observado parálisis del nervio facial y braquial. (42, 53, 54)

Otros: Tos seca, las manifestaciones pulmonares son poco frecuentes durante la infección aguda por VIH. Hay informes raros de neumonitis, se manifiestan como tos, disnea e hipoxia sin evidencia de otras etiologías infecciosas (55,56). Dos de estos



pacientes tenían un aumento de las marcas intersticiales en la radiografía de tórax. En un paciente se realizó lavado broncoalveolar que reveló predominio de linfocitos CD8 +.

La rabdomiólisis aguda y la vasculitis son otras manifestaciones inusuales (57,58).

Infecciones oportunistas: Están asociadas con la enfermedad por VIH en una etapa avanzada, las infecciones oportunistas rara vez pueden ocurrir durante la linfopenia transitoria de CD4 de la infección temprana por VIH (59). En un estudio de 290 pacientes que fueron diagnosticados con infección por VIH aguda o temprana en un solo centro durante 10 años, 21 presentaron una enfermedad oportunista (26).

La candidiasis oral y esofágica es la infección oportunista que se observa con mayor frecuencia en estos pacientes (26, 60,61). Los factores responsables de la frecuencia de candidiasis esofágica durante la inmunosupresión de la infección aguda por VIH no se conocen bien (43) . Dos posibilidades son que la ulceración esofágica proporcione un ambiente local que promueva el crecimiento de especies de Candida y que la administración de antibióticos para tratar empíricamente los síntomas del VIH agudo pueda alterar la flora orofaríngea normal.

Otras infecciones oportunistas que se han notificado durante la infección aguda por VIH incluyen la infección por CMV (proctitis, colitis y hepatitis) (26,44) , neumonía por Pneumocystis jirovecii y criptosporidiosis grave prolongada(64).

1.4.5 Características de laboratorio: En la infección temprana por VIH, que es un período de replicación viral rápida e infección de células T CD4, el nivel de ARN viral suele ser muy alto (p. Ej., > 100.000 copias / ml) y el recuento de células CD4 puede descender transitoriamente.

A modo de ejemplo, en un estudio de 50 personas con infección aguda, la mediana del nivel viral pico fue de aproximadamente 5 millones de copias / ml y se produjo en una mediana de 13 días (rango de 6 a 18) después de la detección inicial del ARN viral ( 21). Posteriormente, la carga viral se redujo a una mediana de 30.000 copias / ml entre 18 y 42 días después de la detección de ARN y permaneció generalmente estable dentro de un registro durante el año siguiente.

El recuento de leucocitos y el subconjunto de linfocitos varían durante la enfermedad aguda. Inicialmente, hay una caída en el recuento total de glóbulos blancos. En un estudio, por ejemplo, el recuento de leucocitos se redujo a un mínimo de 960 / microl nueve días después del inicio de los síntomas (66). Los recuentos de células CD4 disminuyen en relación con el aumento de la carga viral y los recuentos de células CD8 aumentan. Después de la viremia máxima, los recuentos de células CD4 se recuperan y los recuentos de células CD8 disminuyen, pero por lo general no regresan a los niveles iniciales. Los niveles de células CD8 permanecen más altos que los niveles de células CD4, lo que resulta en una inversión persistente de la proporción normal de CD4: CD8

a menos de 1. Se pueden observar linfocitos atípicos durante esta última fase, aunque con una frecuencia de intensidad significativamente menores que en el síndrome de mononucleosis clásico causado por el virus de Epstein-Barr (VEB) (<50 % frente al 90 % de los casos).

También se ha informado de una prueba positiva de anticuerpos heterófilos con poca frecuencia durante el VIH agudo (34, 36, 38); no está claro si esto representa un falso positivo en la prueba o la reactivación del VEB durante el VIH agudo (67). Independientemente de la causa, la importancia de este hallazgo es que una prueba de anticuerpos heterófilos positiva no excluye el diagnóstico de infección aguda por VIH.

Además, se han informado elevaciones de las enzimas hepáticas, anemia leve y trombocitopenia en asociación con la infección temprana.

### 1.5 INFECCION CRONICA POR VIH, SIN SIDA

Después de la infección temprana, la seroconversión y el establecimiento del punto de ajuste viral, hay un período de infección crónica por VIH que se caracteriza por una estabilidad relativa del nivel viral y una disminución progresiva en el recuento de células CD4. En ausencia de terapia antirretroviral (ART), el tiempo promedio desde la adquisición del VIH hasta un recuento de células CD4 <200 células / microL es de aproximadamente 8 a 10 años.

1.5.1 Manifestaciones clínicas: La mayoría de las personas con VIH tienen pocos o ningún síntoma antes de desarrollar inmunosupresión grave (CD4 disminuye a <200 células / microL). Sin embargo, algunos pacientes experimentan síntomas y signos generalizados / inespecíficos como fatiga, sudores o pérdida de peso. Además, las personas con VIH en esta etapa de la enfermedad pueden tener linfadenopatía generalizada en el examen físico. Esto se conoce como "linfadenopatía generalizada persistente" cuando los ganglios linfáticos agrandados involucran al menos dos sitios no contiguos distintos de los ganglios inguinales durante más de tres a seis meses sin una explicación alternativa (67). Los ganglios linfáticos en estos pacientes son generalmente simétricos, moderadamente agrandados, móviles, indoloros, gomosos y ubicados en las cadenas cervical, submandibular, occipital y axilar (68). En pacientes con infección por VIH conocida, generalmente no se justifica una evaluación adicional de la etiología de la linfadenopatía simétrica en aquellos sin inmunosupresión grave u otros síntomas clínicos.

Ciertos síndromes clínicos también se observan con mayor frecuencia y gravedad en pacientes con VIH durante esta etapa de la infección, particularmente a medida que disminuye el recuento de CD4. Aunque estas complicaciones empeoran con la inmunosupresión grave, pueden ocurrir con recuentos de células CD4 > 200 células / microL.

Muchos de estos signos y síntomas afectan la piel o las membranas mucosas. Ejemplos:

- Los pacientes pueden desarrollar candidiasis orofaríngea o vulvovaginal recurrente o persistente y leucoplasia vellosa oral. Además, la dermatitis seborreica es un hallazgo temprano común de infección por VIH.

- La foliculitis bacteriana, particularmente debido a *Staphylococcus aureus*, también es común. La aparición de *S. aureus* (MRSA) resistente a la meticilina adquirida en la comunidad ha afectado de manera desproporcionada a las personas con VIH, que parecen tener una mayor carga de colonización por MRSA en comparación con las personas sin VIH(69,70).

- Las manifestaciones de las infecciones por el virus del herpes simple, el virus de la varicela-zóster y el virus del papiloma humano son a menudo más graves (p. Ej., Con recurrencias o progresión más rápida) en el contexto de la infección por VIH.

En un estudio de más de 7500 personas con VIH de varios sitios urbanos en los Estados Unidos realizado antes del uso rutinario de TAR combinado, entre aquellos con un recuento de células CD4 de 200 a 499 células / microL, se informó candidiasis en el 21,3 por ciento, leucoplaquia en el 9,2%, herpes zoster en el 6,7%, neuropatía periférica en el 3,7% y púrpura trombocitopénica idiopática en el 2,6%(71). Incluso entre aquellos con un recuento de CD4 > 500 células / microL, se informó aftas en el 11 por ciento. Se notificaron casos de vulvovaginitis por candidiasis recurrente o persistente y displasia cervical con frecuencias similares entre mujeres que tenían recuentos de CD4 <200 células / microL o entre 200 y 499 células / microL. La presencia de algunas de estas infecciones (p. Ej., Candidiasis) clasifica a un individuo como portador de SIDA.

- Otros tipos de infecciones también ocurren con mayor frecuencia en el contexto de la infección por VIH, incluso en ausencia de inmunosupresión avanzada, incluida la infección por *Streptococcus pneumoniae*. Las infecciones de transmisión sexual, como la sífilis y las infecciones por los virus de la hepatitis B y C, también son comunes debido a las rutas de transmisión compartidas y pueden tener resultados más graves en las personas con VIH que no reciben TAR.

Enfermedades defensorias del SIDA puede ocurrir ocasionalmente con recuentos de CD4 > 200 células / microL. Su presencia, por definición, clasificaría a un individuo como enfermo de SIDA.

Afecciones comórbidas debidas a la activación inmunitaria: Algunos pacientes con infección crónica por VIH desarrollan evidencia de comorbilidades (p. Ej., Enfermedad cardiovascular, osteoporosis, disfunción cognitiva y ciertas neoplasias malignas) a edades más tempranas en comparación con personas sin VIH. Se cree que esto está relacionado con la inflamación crónica, la activación inmunitaria o la inmunosenescencia

(72,73). Aunque ART atenúa este "envejecimiento prematuro", no lo elimina por completo.

1.5.2 Dinámica viral y la latencia: Estudios virológicos en pacientes con infección asintomática por VIH que no toman tratamiento antirretroviral muestran altas tasas de replicación del VIH y la destrucción de un promedio de  $10^9$  células CD4 diariamente (74,75). Sin embargo, la muerte y el reemplazo celular están casi en equilibrio durante esta fase de la infección; por lo tanto, la disminución en el recuento de células CD4 es típicamente lenta y se logra un estado relativamente estable de carga viral a pesar de tasas de recambio notablemente altas de células VIH y CD4. Por ejemplo, los niveles de ARN del VIH suelen ser estables a lo largo del tiempo, con cambios raros que superan 1 log(76).

La vida media del VIH en suero es de aproximadamente 1,2 días, aproximadamente 24 horas intracelularmente y aproximadamente seis horas como virus extracelular. Alrededor del 30 por ciento de la carga viral corporal total se transfiere a diario. Además, del 6 al 7 por ciento de las células CD4 se renuevan cada día, y el suministro total de células CD4 se renueva cada 15 días. La implicación de estas observaciones es que "el SIDA es principalmente una consecuencia de la replicación continua y de alto nivel del VIH, que conduce a la muerte de linfocitos CD4 mediada por virus e inmunitarios"(75).

El tejido linfoide actúa como el principal reservorio del VIH. Los estudios de los ganglios linfáticos en esta etapa revelan altas concentraciones de VIH extracelular en los procesos de las células dendríticas foliculares dentro de los centros germinales y el VIH intracelular predominantemente en su forma latente (77). La carga viral en las células mononucleares de sangre periférica es relativamente baja durante este período. La arquitectura de los ganglios linfáticos se altera y se libera más VIH periféricamente en el torrente sanguíneo a medida que avanza la enfermedad.

1.5.3 Disminución del recuento de células CD4: En ausencia de TAR, la mayoría de los pacientes experimentan una disminución progresiva en el recuento de células T CD4, aunque existe una variación considerable en la tasa de disminución. Generalmente, la tasa de disminución de las células CD4 se correlaciona con la carga viral (nivel de ARN del VIH).

En un estudio, el recuento de células CD4 disminuyó en promedio un 4 por ciento por año por logaritmo de copias / ml de ARN del VIH (78). Otros factores, como el subtipo de VIH o los antecedentes genéticos del huésped, también están asociados con el ritmo de disminución del recuento de células CD4(79,80).

Los estudios poblacionales de la historia natural de la infección por VIH en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres han sugerido que el recuento medio de células CD4 es de aproximadamente 1000 células / microL antes de la seroconversión y

disminuye a 780 células / microL a los seis meses después de la seroconversión y a 670 células / microL al año (81). En un gran estudio prospectivo de pacientes con fechas bien estimadas de infección por VIH, la mediana de tiempo estimada desde la infección hasta el recuento de células CD4 disminuyó a <500 células / microL era de 1,19 años (82). Algunos pacientes tienen un recuento de células CD4 sustancialmente más bajo al año. (83,84)

La rápida disminución de las células CD4 periféricas en las primeras etapas de la infección por VIH puede reflejar la destrucción de las células CD4 o un desplazamiento de las células CD4 de la sangre periférica al tejido linfático. Después de un año, la tasa de disminución de las células CD4 se ralentiza, con un promedio de disminución de 50 células / microL por año (81). con un rango de disminución de 30 a 90 células / microL por año. En consecuencia, existe un amplio intervalo de tiempo hasta la progresión a un recuento de células CD4 <200 células / microL.

Al igual que con el agotamiento de las células CD4, la inmunidad humoral disminuye con el tiempo. Las células B exhiben una mayor expresión de marcadores de activación y proliferación (85). Además, en la infección por VIH avanzada, las células B experimentan una diferenciación terminal, lo que lleva a un aumento de la secreción de inmunoglobulina (86), aunque muchos de estos anticuerpos son inespecíficos. Este aumento del nivel de inmunoglobulina puede reflejarse en la química sanguínea de rutina como una fracción aumentada de la proteína total y puede ser un indicio de una infección por VIH no diagnosticada en una persona que no haya sido examinada previamente.

## 1.6 SIDA E INFECCIÓN AVANZADA POR VIH

Definición: El SIDA es el resultado de una infección crónica por VIH y el consiguiente agotamiento de las células CD4. Se define como un recuento de células CD4 <200 células / microlitro o la presencia de cualquier condición que defina el SIDA independientemente del recuento de células CD4.

El término infección por VIH avanzada se utiliza a menudo para referirse a una infección cuando el recuento de células CD4 es <50 células / microL.

Cuando los pacientes logran la reconstitución inmunitaria (p. Ej., Aumento en el recuento de células CD4 > 200 células / microlitro) con la terapia antirretroviral (ART) y no tienen condiciones que definan el SIDA, ya no se considera que tengan SIDA.

Condiciones que definen el SIDA: Son enfermedades oportunistas que ocurren con más frecuencia o más severamente debido a la inmunosupresión. Estos incluyen principalmente infecciones oportunistas, pero también ciertas neoplasias, así como afecciones sin una etiología alternativa clara que se cree que están relacionadas con la infección por VIH no controlada. Las condiciones que definen el SIDA enumeradas por

los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud los criterios varían ligeramente.

Antes de la introducción y el uso generalizado del TAR combinado, las enfermedades asociadas al SIDA eran la principal causa de morbilidad y mortalidad asociadas con la infección por VIH. En un estudio de individuos con VIH atendidos en sitios seleccionados en los Estados Unidos, se diagnosticaron enfermedades oportunistas definitorias del SIDA en 10 658 hombres y 2324 mujeres entre 1992 y 1997(87). La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* fue la enfermedad oportunista inicial más común, que se presentó en el 35,9%, seguida de la candidiasis esofágica, el sarcoma de Kaposi, el síndrome de emaciación y la infección diseminada por *Mycobacterium avium* (12,4, 11,6, 7,8 y 6,4%, respectivamente).

Estas enfermedades oportunistas ocurren típicamente cuando el recuento de células CD4 ha disminuido a <200 células / microlitro, aunque pueden ocurrir con recuentos de células CD4 más altos (88). En un análisis de datos de una cohorte bien descrita de hombres infectados por el VIH que tienen relaciones sexuales con hombres en los Estados Unidos, la mediana del recuento de CD4 en el momento de una complicación que define el sida fue de 67 células / microlitro, con aproximadamente el 10 por ciento de pacientes que desarrollan un diagnóstico que define el sida con un recuento de CD4  $\geq 200$  células / microL.(89)Ciertas infecciones oportunistas, como *M. avium* diseminado la infección, la enfermedad por citomegalovirus y la meningitis criptocócica ocurren predominantemente con un recuento de células CD4 <50 células / microL. En ausencia de TAR, la mediana de tiempo hasta una afección que define el sida una vez que el recuento de células CD4 está por debajo de 200 células / microlitro se estima en 12 a 18 meses.(90)

Hallazgos adicionales: Más allá de las enfermedades oportunistas clásicas categorizadas como condiciones definitorias del SIDA, una mirada de otros hallazgos son comunes en el contexto de una inmunosupresión grave por infección por VIH.

- Algunos hallazgos, como la candidiasis mucocutánea, la leucoplasia vellosa oral, la dermatitis seborreica y las infecciones herpéticas, pueden desarrollarse con recuentos más altos de CD4, pero ocurren con mayor frecuencia y gravedad cuando el recuento de CD4 es <200 células / microL.

- Otros hallazgos dermatológicos comunes en el SIDA incluyen foliculitis eosinofílica, xerosis y prurigo nodularis. El molusco contagioso, la angiomatosis bacilar, la exacerbación de la psoriasis y las infecciones por sarna también son más frecuentes con la inmunosupresión avanzada y pueden tener presentaciones atípicas graves. Estas afecciones de la piel también ocurren comúnmente o se agravan dentro de los seis meses aproximadamente después de iniciar el TAR.

- Las aberraciones hematológicas también son frecuentes en el contexto del sida. Se encuentran anemia, leucopenia, linfopenia y / o trombocitopenia en más del 40% de los pacientes que presentan un recuento de CD4 <200 células / microlitro(91).

- A menudo se observa hipergammaglobulinemia policlonal; muchos anticuerpos detectados son inespecíficos, lo que puede explicar en parte la paradoja entre los niveles circulantes elevados de inmunoglobulinas y un mayor riesgo de infecciones bacterianas (p. ej., neumonía recurrente) que se produce en la etapa tardía de la infección por VIH.

## 1.7 PATOGÉNESIS

El VIH tiene varios objetivos que incluyen células dendríticas, macrófagos y células T CD4 +.

Células diana: El VIH-1 ingresa con mayor frecuencia al huésped a través de la mucosa anogenital. La proteína de la envoltura viral, la glicoproteína (GP) -120, se une a la molécula CD4 en las células dendríticas. Las células dendríticas intersticiales se encuentran en el epitelio cervicovaginal, así como en el tejido amigdalino y adenoideo, que pueden servir como células diana iniciales en infecciones transmitidas a través del sexo genital-oral (92).

La infección por VIH recién adquirida se debe más comúnmente a la transmisión de virus de trópico de macrófagos que a virus de células T trópicas (93). La entrada del virus en estas células está mediada por diferentes correceptores. Para entrar en los macrófagos, GP-120 debe unirse al receptor de quimiocinas CCR5 así como al CD4(94,95). Los virus trópicos de macrófagos se denominan R5 en comparación con los virus trópicos de células T, que se denominan X4, según el receptor CXCR4 de estas células. Los pacientes homocigotos para una delección en CCR5 son relativamente resistentes a la infección por R5, pero rara vez se han notificado casos de infección por X4 en estos individuos (96-99).

Las células infectadas por el VIH se fusionan con las células T CD4 +, lo que lleva a la propagación del virus. El VIH es detectable en los ganglios linfáticos regionales dentro de los dos días posteriores a la exposición de la mucosa y en el plasma dentro de otros tres días (92). Una vez que el virus ingresa a la sangre, hay una diseminación generalizada a órganos como el cerebro, el bazo y los ganglios linfáticos.

La mucosa intestinal también es un objetivo principal durante la infección inicial (100,101). Se ha demostrado una depleción masiva de células T CD4 durante la infección aguda con el virus de la inmunodeficiencia de simios (VIS) en macacos Rhesus (102,103). Ambos estudios documentaron que la destrucción se produjo preferentemente en los linfocitos T de memoria CD4 +, lo que puede ser el resultado de una infección directa y también de la apoptosis. Esto puede conducir a una pérdida temprana y desproporcionada de células T CD4 + en el compartimento gastrointestinal,

en comparación con la sangre periférica (104). También se ha propuesto que la translocación microbiana, debido a cambios en la barrera de la mucosa intestinal, puede ser la etiología de la activación inmunitaria crónica en la infección por VIH

**Viremia:** Los estudios en primates sugieren la penetración viral del epitelio de la mucosa, seguida de la infección de las células T CD4 + submucosas, las células dendríticas y los macrófagos con la posterior diseminación a los ganglios linfáticos (107) y, en última instancia, al plasma. La viremia se documentó entre 5 y 30 días después de la exposición al virus de inmunodeficiencia de simios (VIS) intravaginal experimental.

En los seres humanos, los niveles de ARN del VIH aumentan rápidamente desde la primera medida cuantificable hasta un nivel máximo que suele coincidir con la seroconversión (108,109). Sin embargo, un período de viremia de bajo nivel que precede a la viremia acelerada puede ser más común de lo que se pensaba originalmente. Se realizó un estudio de muestras seriadas de pacientes con infección por VIH temprana confirmada para determinar si había niveles bajos de viremia en muestras negativas mediante PCR cuantitativa previa. Al volver a realizar la prueba con un ensayo de PCR (110). con transcriptasa inversa cualitativa sensible con una sensibilidad de 4 copias / ml, 23 de las 69 muestras fueron posteriormente positivas. Estas muestras precedieron a la primera muestra con > 100 copias / mL entre 9 y 25 días. Se desconoce si la sangre es infecciosa a este bajo nivel de concentración.

El nivel de ADN del VIH en las células mononucleares de sangre periférica proporciona una estimación del reservorio celular del VIH, que se establece poco después de la infección. En un estudio de 163 pacientes que no iniciaron la terapia antirretroviral inmediata después del diagnóstico de infección aguda, se encontró que el nivel de ADN del VIH y el recuento inicial de células CD4 eran predictores independientes de la progresión de la enfermedad (111).

**Respuesta inmunitaria celular:** en el momento de la infección inicial por el VIH, los pacientes tienen una gran cantidad de células T CD4 + susceptibles y ninguna respuesta inmunitaria específica al VIH. Por tanto, la replicación viral es rápida; Los niveles plasmáticos de ARN del VIH pueden subir a más de 10 (7) copias / ml y los niveles de antígeno p24 pueden superar los 100 pg / ml.

Concomitante con la evolución de la inmunidad específica contra el VIH, principalmente debido a la aparición de linfocitos T citotóxicos CD8 + específicos del virus, los niveles de ARN plasmático descienden de manera precipitada de 2 a 3 logaritmos y los síntomas del síndrome retroviral agudo se resuelven. En ausencia de terapia antirretroviral, los niveles plasmáticos de ARN del VIH se estabilizarán en el "punto de ajuste" dado por un individuo dentro de los seis meses posteriores a la infección (112). Los factores del huésped, los factores del virus y las intervenciones farmacológicas, que determinan este punto de ajuste, son temas activos para las investigaciones en curso (92).



Algunas personas con VIH pueden, incluso en ausencia de terapia antirretroviral, retener recuentos de CD4 normales y viremia plasmática baja o indetectable. Aquellos con supresión viral persistente a veces se denominan "controladores de élite". Un gran estudio realizado en Francia demostró que este fenotipo clínico era bastante raro (113). Estos individuos se distinguen de los progresores regulares y rápidos por la persistencia de respuestas proliferativas de células T colaboradoras específicas del VIH. En un modelo, estas respuestas proliferativas permiten la actividad continua de los linfocitos T citotóxicos específicos del VIH y, por tanto, la contención de la viremia plasmática. Sin embargo, no está claro si estas respuestas inmunes al VIH causan directamente, o alternativamente, son el resultado del control del VIH. Algunas investigaciones sugieren que el inicio de la terapia antirretroviral durante la infección aguda protege a las células auxiliares T específicas del VIH activadas de la infección por el VIH y, por lo tanto, preserva la respuesta de los linfocitos T citotóxicos específicos del VIH a las células infectadas por virus, una situación análoga a la de los no progresores a largo plazo (92).

Los estudios de las respuestas de las células T en la infección temprana por VIH ayudan a delinear cómo la terapia temprana podría mejorar los resultados clínicos. En un estudio, los pacientes con infección temprana por VIH que fueron identificados temprano en el curso de su enfermedad aguda demostraron un aumento de 10 a 20 veces en la proporción de células T CD4 altamente activadas (CD38 +) y proliferantes (Ki-67 +) que expresó CCR5(114). Las células T CD4 que producían interferón gamma en respuesta a los antígenos del VIH se detectaron fácilmente en este subconjunto de pacientes. Sin embargo, en pacientes con infección temprana por VIH que se presentaron más tarde en su curso clínico, las células T CD4 + específicas de antígeno no pudieron detectarse fácilmente. Esta observación coincidió con frecuencias más bajas de células T activadas y en proliferación, lo que sugiere que la apoptosis y la infección citopática por VIH conduce a su rápida disminución. Las células T reguladoras también pueden desempeñar un papel en la supresión de las respuestas de las células T CD4 específicas del VIH en la infección temprana (115).

La preservación de la respuesta inmunitaria al VIH también puede acortar la duración de los síntomas asociados con la infección aguda, prevenir la diseminación del virus a otros órganos y establecer un "punto de ajuste" virológico más bajo. A pesar de estos beneficios potenciales, la erradicación del virus es poco probable con los agentes disponibles en la actualidad, ya que los estudios muestran sistemáticamente que el VIH con capacidad de replicación puede recuperarse incluso en pacientes con cargas virales completamente suprimidas (116). Además, los pacientes con niveles extremadamente bajos de virus después de supresiones virológicas prolongadas aún experimentan un rebote virológico cuando se interrumpe el tratamiento. Los casos representativos se describen en detalle en otra parte.

Susceptibilidad genética: Se han descrito cohortes de personas que están muy expuestas (personas que se inyectan drogas o profesionales del sexo) pero que siguen

siendo seronegativas al VIH (118). Se llevó a cabo un estudio anidado de casos y controles de 266 pacientes seropositivos al VIH y 532 controles seronegativos para examinar si alguno de los nueve genes del huésped candidatos puede desempeñar un papel en la susceptibilidad a la infección por VIH (119). Los comportamientos de riesgo autoinformados se analizaron a partir de los datos recopilados en las visitas semestrales. Cuatro polimorfismos de un solo nucleótido (CCR-2, CCR5, MIP1A e IL2) se asociaron significativamente con la susceptibilidad a la infección por VIH en diferentes modelos genéticos.

El más estudiado de estos factores genéticos es el receptor de quimiocinas CC 5 (CCR5), un correceptor principal del VIH (95). CCR5 (delta) 32 es un alelo que contiene una delección de 32 pares de bases y codifica un correceptor no funcional. Los homocigotos CCR5 (delta) 32 (personas que heredaron el alelo de ambos padres) son muy resistentes a la infección por VIH. Los pacientes que son heterocigotos para la delección de 32 pares de bases pueden adquirir la infección por VIH, pero tienen una tasa de progresión más lenta.

Pronóstico: Si bien la mortalidad por enfermedades oportunistas se ha vuelto mucho menos común con el uso generalizado de TAR eficaz, la muerte por SIDA todavía ocurre en personas con diagnóstico tardío y en aquellos que tienen dificultades para recibir atención o adherirse a la TAR. En ausencia de un TAR eficaz, la mediana de supervivencia de los pacientes con infección por VIH avanzada (recuento de células CD4 <50 células / microlitro) es de 12 a 18 meses. La mayoría de los pacientes que mueren por complicaciones relacionadas con el SIDA tienen recuentos de células CD4 en este rango.

Con ART, el pronóstico para una persona con SIDA o VIH avanzado mejora dramáticamente. Sin embargo, la recuperación prevista del recuento de CD4 es menor que la de una persona que inició el TAR antes de la infección. Además, para alguien con un recuento de CD4 por debajo de 200 células / microL, y especialmente para una persona con un recuento de CD4 por debajo de 50 células / microL, los 6 a 12 meses después de iniciar el TAR pueden complicarse por el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. A continuación, se encuentra una discusión más detallada del impacto del tratamiento.

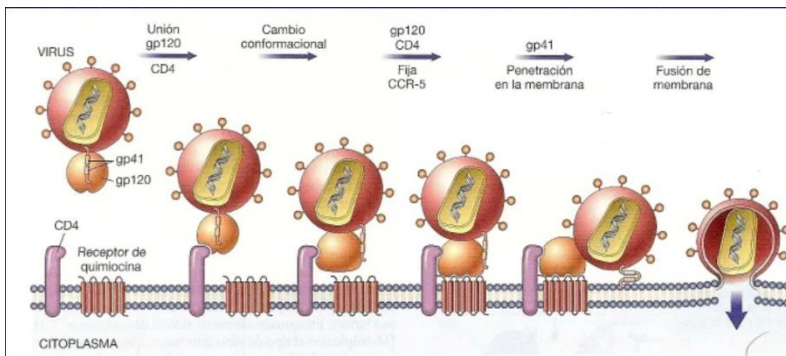


Figura 1

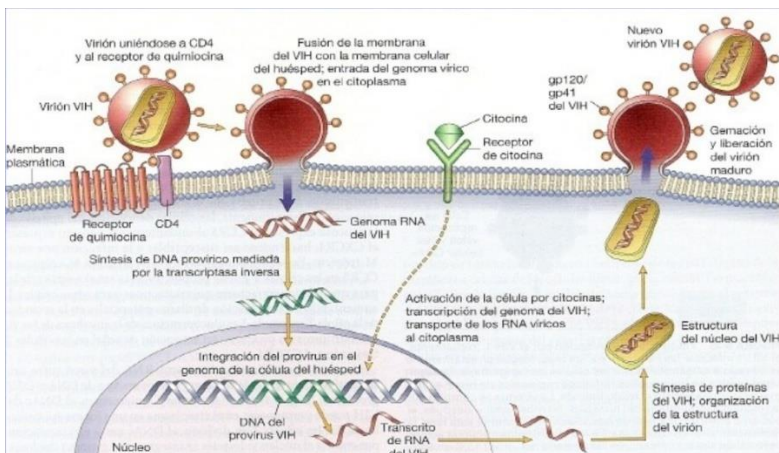


Figura 2

## 1.8 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la infección aguda por VIH incluye mononucleosis por virus de Epstein-Barr (EBV) o citomegalovirus (CMV), toxoplasmosis, rubéola, sífilis, infección gonocócica diseminada, hepatitis viral y otras infecciones virales. Ciertas características de las enfermedades autoinmunes de aparición reciente también pueden parecerse al síndrome retroviral agudo. Varios hallazgos clínicos ayudan a distinguir estos trastornos del VIH agudo:

- La ulceración mucocutánea es inusual en estas otras infecciones con la excepción de la sífilis y, si está presente, debería aumentar la sospecha de VIH agudo.

- El exantema es poco común en la mononucleosis por VEB (solo que se hayan administrado antibióticos), la mononucleosis por CMV y la toxoplasmosis y tiende a no afectar las palmas y las plantas de la rubéola. El exantema de la infección aguda por VIH puede parecerse a la pitiriasis rosada, pero los síntomas constitucionales marcados son inusuales en la pitiriasis (38).

◦El inicio brusco de los síntomas, el edema faríngeo con poco exudado amigdalino o hipertrofia asociada y la diarrea, que puede observarse en el VIH agudo, son características que ayudan a distinguirlo de la mononucleosis por VEB. Tanto la linfocitosis atípica como una prueba de anticuerpos heterófilos positiva pueden ocurrir en el contexto del VIH agudo; por lo tanto, estos hallazgos no excluyen la posibilidad de VIH. Sin embargo, el número de linfocitos atípicos presentes es generalmente mayor en el VEB que en el VIH.

◦Lupus eritematoso sistémico (LES) de nueva aparición puede parecerse mucho a la infección aguda por VIH. LES se distingue por la presencia de anticuerpos antinucleares.

También se han observado síntomas asociados con el síndrome retroviral agudo en pacientes con infección por VIH establecida que interrumpieron la terapia antirretroviral supresora (155, 156). En estos informes de casos, los síntomas que incluyen fiebre, linfadenopatía y erupción se desarrollaron en cuatro pacientes de 10 días a cuatro semanas después de suspender todos los medicamentos antirretrovirales. Los niveles virales del VIH, que habían sido <50 copias / mL en todos los pacientes, aumentaron dramáticamente hasta un máximo de 1,000,000 copias / mL, y los recuentos de CD4 disminuyeron apreciablemente. También se han notificado casos de VIH agudo sintomático recrudescente en pacientes tratados durante una infección aguda que han interrumpido el tratamiento. (157) Estas situaciones se distinguen fácilmente del síndrome retroviral agudo de la infección aguda por VIH por la historia.

## 1.9 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por VIH aguda o temprana se establece mediante la detección de viremia de VIH en el contexto de un patrón de prueba de VIH particular (es decir, inmunoensayo de detección negativo O un inmunoensayo de combinación de anticuerpo / antígeno positivo con un inmunoensayo de anticuerpo solo negativo). Sin embargo, debido a la creciente sensibilidad de los inmunoensayos disponibles, un individuo con infección aguda o temprana por VIH (es decir, infectado dentro de los seis meses anteriores) ya puede tener inmunoensayos completamente reactivos (p. Ej., Tanto el inmunoensayo de combinación de anticuerpos / antígenos como el inmunoensayo de anticuerpos solamente) además de viremia detectable. En tales casos, el momento de la infección y, por lo tanto, el diagnóstico de infección aguda o temprana versus infección establecida debe inferirse de la presentación clínica.

Cuando se considera la posibilidad de una infección por VIH aguda o temprana basada en una sospecha clínica, realizamos el inmunoensayo más sensible disponible (un inmunoensayo de combinación de antígeno / anticuerpo) además de un inmunoensayo virológico (viral) del VIH.

Debido a la creciente disponibilidad de pruebas de detección del VIH que acortan significativamente el tiempo desde la adquisición del VIH hasta una prueba positiva y a las recomendaciones para utilizar algoritmos de detección específicos que son más sensibles para la infección temprana (158), se diagnostica a más pacientes con VIH agudo o temprano en detección de rutina.

Dados los datos cada vez mayores que respaldan los beneficios para la salud pública e individual de la terapia antirretroviral durante la infección aguda y temprana en lugar de más adelante en el curso de la enfermedad, los pacientes recién diagnosticados deben ser remitidos de inmediato a un especialista apropiado para revisar las opciones de tratamiento.

Sospecha clínica: Dada la amplia gama de síntomas asociados con la infección aguda por VIH, los médicos deben tener un umbral bajo para sospecharlo. En particular, se debe considerar la posibilidad de infección aguda por VIH en pacientes que presentan los signos y síntomas más típicos, incluida una enfermedad febril mal definida, síndrome similar a la mononucleosis heterófila negativa, mononucleosis heterófila positiva en un huésped inusual (por ejemplo, un paciente adulto mayor) y / o meningitis aséptica. Ciertas características clínicas, como erupción cutánea, úlceras mucocutáneas, diarrea o linfadenopatía, deberían aumentar la sospecha de infección por VIH.

Aunque todos los pacientes deben ser interrogados sobre los comportamientos de riesgo del VIH, incluida la actividad sexual y el uso de drogas inyectables, los pacientes pueden mostrarse reacios a revelar esta información o pueden no percibir su comportamiento como de alto riesgo. Como ejemplo, hemos visto a varios hombres que contrajeron el VIH a través del sexo oral receptivo y expresaron sorpresa de que este era un modo de transmisión del. Por tanto, la ausencia de factores de riesgo provocados no debe excluir la posibilidad de infección por VIH.

La infección temprana por VIH también debe considerarse en pacientes que han tenido una exposición reciente de alto riesgo o aquellos que han tenido una infección de transmisión sexual reciente (particularmente sífilis), independientemente de la presencia de síntomas o signos. Ciertos pacientes que han tenido una exposición de alto riesgo muy reciente (es decir, dentro de las 72 horas) pueden ser candidatos para la profilaxis posterior a la exposición (PEP) contra el VIH. La evaluación y el tratamiento de estos pacientes se analizan en detalle en otra parte.

Algoritmo de diagnóstico: Cuando se considera la posibilidad de una infección por VIH aguda o temprana, realizamos el inmunoensayo de detección más sensible disponible (inmunoensayo de combinación de antígeno / anticuerpo) además de una prueba virológica del VIH (carga viral). Favorecemos el uso de una prueba de carga viral basada en RT-PCR, si está disponible. Una prueba virológica de VIH positiva es generalmente indicativa de infección por VIH. El momento aproximado de la infección (temprana vs

establecida) puede evaluarse mediante el patrón de reactividad del inmunoensayo y la presentación clínica:

Time to positivity of HIV diagnostic tests

Test	Target of detection	Approximate time to positivity (days)
<b>Enzyme-linked immunoassay</b>		
First generation	IgG antibody	35 to 45
Second generation	IgG antibody	25 to 35
Third generation	IgM and IgG antibody	20 to 30
Fourth generation	IgM and IgG antibody and p24 antigen	15 to 20
<b>Western blot</b>		
	IgM and IgG antibody	35 to 50 (indeterminate) 45 to 60 (positive)
<b>HIV viral load test</b>		
Sensitivity cutoff 50 copies/mL	RNA	10 to 15
Ultrasensitive cutoff 1 to 5 copies/mL	RNA	5

This table demonstrates the approximate time to positivity following infection for various diagnostic tests for HIV.

IgG: immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M.

Tabla 3

◦Un inmunoensayo de detección del VIH negativo y una prueba virológica negativa sugieren fuertemente que la infección por VIH no se ha adquirido. En el caso de exposiciones de alto riesgo muy recientes cuando la transmisión del VIH sigue siendo una preocupación, se justifica repetir la prueba en una o dos semanas.

◦Un inmunoensayo de detección del VIH negativo y una prueba virológica positiva sugieren una infección temprana por VIH. En esta situación, sin embargo, un nivel de ARN <1000 copias / ml puede representar raras veces una prueba viral falsa positiva y la prueba de carga viral debe repetirse inmediatamente en una nueva muestra de sangre. Una segunda prueba virológica positiva sugiere infección por VIH, lo que puede confirmar una prueba serológica repetida varias semanas después para evaluar la seroconversión.

Un inmunoensayo de detección del VIH positivo y una prueba virológica positiva se pueden observar en la infección por VIH temprana o establecida. Un inmunoensayo de detección positivo debe dar lugar a un segundo inmunoensayo de solo anticuerpos (inmunoensayo de diferenciación del VIH-1 / VIH-2) si aún no se ha realizado. Un resultado negativo en esta segunda prueba con una prueba virológica positiva respalda el diagnóstico de infección aguda por VIH. Sin embargo, un resultado positivo en el segundo inmunoensayo no excluye la posibilidad de infección reciente y seroconversión. En tales casos, la distinción entre infección temprana y establecida debe inferirse de la presentación clínica (p. Ej., Síntomas consistentes con el síndrome retroviral agudo en la presentación o reconocidos en retrospectiva o un nivel de ARN viral muy alto), el historial de exposición y cualquier prueba serológica pasada disponible.

Si el diagnóstico de infección por VIH aguda o temprana se basó en una sola prueba virológica positiva en el contexto de un inmunoensayo de VIH negativo, es apropiado confirmar el diagnóstico de VIH agudo o temprano con una segunda prueba. Esta puede ser una prueba serológica o de ARN del VIH repetida en varias semanas para documentar la seroconversión. Si se inicia el tratamiento, no es necesario esperar las pruebas de confirmación a menos que el diagnóstico inicial sea incierto.

Este algoritmo de diagnóstico para sospecha de infección aguda por VIH es distinto de los algoritmos de detección generales que incluyen un inmunoensayo seguido de un inmunoensayo de confirmación de un segundo tipo si el primero es positivo, con la prueba de ARN del VIH reservada para resultados discrepantes entre los dos inmunoensayos. La principal diferencia es el uso de la prueba virológica al mismo tiempo que el inmunoensayo de detección.

Detección de la infección temprana mediante exámenes de rutina: Dado que muchas pautas ahora recomiendan el examen universal de la infección por VIH, se pueden realizar nuevos diagnósticos de VIH, incluidos los de infección temprana, entre los pacientes en los que no se sospechó inicialmente la infección por VIH.

En los Estados Unidos, el algoritmo recomendado para el cribado implica un inmunoensayo combinado de antígeno / anticuerpo de cuarta generación inicial con un inmunoensayo confirmatorio de diferenciación de VIH-1 / VIH-2 solo de anticuerpos, seguido de una prueba viral del VIH si hay una discrepancia (158). En este algoritmo, el VIH agudo o temprano se diagnostica cuando el inmunoensayo inicial es reactivo, el segundo inmunoensayo no es reactivo y la prueba viral detecta el ARN del VIH repetidamente o en un nivel alto.

Este algoritmo es más sensible para detectar la infección por VIH aguda y temprana que el algoritmo anterior, que implicaba el seguimiento de un inmunoensayo de detección reactivo con una prueba de Western Blot. Como ejemplo, en un estudio de 99 pacientes que tenían una combinación reactiva de inmunoensayo de anticuerpos y antígenos en el cribado seguido de un segundo inmunoensayo no reactivo, la prueba de ARN fue positiva en 55 individuos, lo que permitió el diagnóstico de infección precoz (159). De estos pacientes con infección temprana, 27 también se sometieron a la prueba de Western Blot, de los cuales 15 (56 %) tuvieron una prueba negativa y, por lo tanto, podrían haber perdido el diagnóstico.

Es de destacar que, aunque es más probable que este algoritmo detecte algunos casos de infección por VIH temprana durante la detección de rutina, si se sospecha una infección por VIH aguda o temprana (p. Ej., En función de la presencia de síntomas o exposiciones recientes), seguimos favoreciendo la realización de una prueba sensible inmunoensayo y prueba virológica al mismo tiempo.

Algunos laboratorios aún pueden emplear la prueba de Western Blot para confirmar un inmunoensayo reactivo inicial. La detección temprana del VIH con este algoritmo requiere verificar una prueba de ARN viral si el Western Blot es negativo o indeterminado. En tales casos, un inmunoensayo reactivo seguido de un Western Blot negativo o indeterminado seguido de una prueba de ARN viral positiva es muy probablemente indicativo de una infección temprana por VIH. Por lo tanto, un inmunoensayo reactivo seguido de un Western Blot negativo o indeterminado no debe interpretarse erróneamente como un patrón de detección del VIH negativo sin más pruebas.

Relevancia clínica de la detección temprana: El inicio inmediato del TAR reduce la probabilidad de transmisión del VIH a otras personas y puede reducir el tamaño del reservorio de VIH latente, lo que potencialmente hace que los pacientes sean elegibles para futuras estrategias de investigación de erradicación del VIH. El TAR temprano también puede mejorar los síntomas relacionados con la infección aguda por VIH. Esto se discute en detalle en otra parte.

Fiebig stages of early HIV infection

Fiebig stage	Cumulative duration (days)	HIV RNA	p24 antigen	Immunoassay	Western blot
1	5	+	-	-	-
2	10	+	+	-	-
3	14	+	+	+	-
4	19	+	+/-	+	Indeterminate
5	88	+	+/-	+	+ (p31 band negative)
6	Open-ended	+	+/-	+	+ (p31 band positive)

The Fiebig stages describe the emergence of virologic and immunologic markers following infection with HIV. Immunoassays and Western blot testing detect antibodies against HIV antigens.

HIV: human immunodeficiency virus.

## Tabla 4

### Consideraciones para poblaciones específica

Exposición muy reciente: La viremia detectable no se desarrolla hasta aproximadamente 10 a 15 días después de la infección, e incluso los inmunoensayos más sensibles no se vuelven positivos hasta cinco días después de eso. Por lo tanto, si la exposición ocurrió durante esta ventana, es posible que se pierda el diagnóstico de infección por VIH. Si el inmunoensayo inicial y las pruebas virológicas son negativas y la sospecha clínica de exposición reciente al VIH es alta, repetimos la prueba una o dos semanas después.

### Rendimiento de la prueba de diagnóstico en la infección por VIH temprana

Detección de ARN del VIH: La infección temprana por VIH se caracteriza por niveles marcadamente elevados de ARN del VIH, fácilmente detectables con los ensayos de ARN del VIH (carga viral) que se utilizan comúnmente para controlar la enfermedad del VIH. La prueba preferida para la detección de ARN del VIH en la evaluación de la infección temprana por VIH es la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) debido a su rendimiento superior a la técnica de la rama



de ADN (ADNb). Aunque no está aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para esta indicación, la prueba RT-PCR está ampliamente disponible para el monitoreo de la enfermedad del VIH y es altamente sensible y específica. Debe descartarse un resultado falso positivo si la carga viral es baja (<1000 copias / ml) en el contexto de una sospecha de infección temprana por el VIH (160,161). Se debe extraer una muestra repetida en este contexto, ya que una segunda carga viral positiva (especialmente si es más alta) (162). Sugiere un resultado positivo verdadero, al igual que la seroconversión posterior.

En un estudio de 436 pacientes con síntomas compatibles con la infección aguda por VIH, los 54 pacientes diagnosticados con VIH agudo tenían niveles de ARN > 100.000 copias / ml. Aunque la detección de falsos positivos de ARN del VIH ocurrió en 8 de 303 (2.6 %) pacientes sin infección por VIH, todos los falsos positivos tenían niveles de ARN del VIH <2000 copias / ml, lo que los hace fácilmente distinguibles de los verdaderos positivos cuyos valores eran mucho más alto. Además, todos los falsos positivos se produjeron con bDNA en lugar de con la prueba de carga viral RT-PCR; Posteriormente, las pruebas de bDNA se han vuelto menos utilizadas. En un estudio separado de 258 pacientes sintomáticos evaluados para la infección aguda por VIH, las pruebas basadas en RT-PCR también tuvieron una tasa de falsos positivos más baja que las pruebas de ADNb (3 frente al 5 por ciento) (163).

Una prueba de ácido nucleico cualitativa (NAT) basada en la amplificación mediada por transcripción es un método sensible adicional para detectar la viremia aguda del VIH en pacientes con anticuerpos negativos (164,165). La principal utilidad de NAT es para la detección de poblaciones grandes (como la detección de donantes de sangre), que generalmente se realiza en muestras agrupadas debido al costo de la prueba.

La detección de antígeno de VIH: El antígeno p24 es una proteína del núcleo viral que aparece en la sangre como el nivel de ARN viral aumenta después de la infección del VIH (166,167). Aunque las pruebas anteriores para detectar el antígeno p24 eran considerablemente menos sensibles que las pruebas de ARN viral, las pruebas posteriores tienen un mejor rendimiento diagnóstico, con un rango de sensibilidad del 89 a casi el 100 por ciento en comparación con la detección de ARN. Este ensayo detecta un nivel de antígeno que corresponde aproximadamente a un nivel de ARN del VIH de 30.000 a 50.000 copias / ml y se vuelve positivo aproximadamente cinco a siete días después de la detección del ARN viral (170-172).

La prueba del antígeno p24 también está disponible como una combinación de pruebas de anticuerpos del VIH / antígeno p24 que se vuelven positivas con la detección del antígeno o del anticuerpo y acorta el período de ventana entre la adquisición del VIH y una prueba positiva en comparación con las pruebas de anticuerpos solamente. No obstante, los inmunoensayos combinados siguen siendo menos sensibles que las pruebas basadas en ácidos nucleicos para la infección aguda por VIH en entornos

clínicos (173,174). Por ejemplo, en un estudio que comparó una prueba combinada de cuarta generación (Architect) con una prueba combinada de ARN del VIH entre 134 pacientes con infección aguda por VIH, ambas fueron altamente específicas y la prueba combinada fue menos costosa, pero también menos sensible (80 versus 98 por ciento con pruebas de ARN agrupadas) (174). Esto resalta la importancia de la prueba del nivel viral del VIH cuando se sospecha una infección aguda o temprana.

Las pruebas de combinación rápida de antígeno / anticuerpo no parecen ser tan sensibles como la prueba de combinación estándar utilizada en los laboratorios (175).

Estudios serológicos: Después de la infección por el VIH, el momento en el que se pueden detectar anticuerpos contra los antígenos del VIH en el suero depende de la sensibilidad de la prueba serológica. Por tanto, dependiendo del tiempo transcurrido desde la infección y la sensibilidad de la prueba de inmunoensayo utilizada, los pacientes con infección por VIH aguda o temprana pueden tener un inmunoensayo negativo o reactivo.

El tratamiento muy temprano de la infección aguda por VIH puede dar lugar a la anulación de las respuestas de anticuerpos del VIH (176,177). Como ejemplo, en un estudio de 150 pacientes con infección aguda por VIH tratados con terapia antirretroviral (TAR), tres pacientes no desarrollaron una respuesta de anticuerpos completamente evolucionada y / o demostraron evidencia de seroreversión después de la supresión exitosa del ARN del VIH. Se ha postulado que la maduración de la respuesta de los anticuerpos puede verse frustrada por una rápida supresión del ARN del VIH en las primeras etapas de la enfermedad. Es fundamental que los médicos y los pacientes comprendan que la seroreversión no indica la erradicación viral (176).

Prueba de resistencia a los medicamentos: para todos los pacientes con infección por VIH recién diagnosticada (incluidos aquellos con VIH temprano), las pruebas de resistencia a los medicamentos deben realizarse después de que se haya establecido el diagnóstico inicial. En estudios de pacientes con infección por VIH aguda y temprana, alrededor del 15 al 20 por ciento de los pacientes estaban infectados con un aislado que albergaba al menos una mutación de resistencia a los medicamentos. La presencia de mutaciones en las cepas transmitidas está fuertemente influenciada por los patrones de uso de medicamentos antirretrovirales en la fuente. Las mutaciones que confieren resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos son más comunes que las mutaciones de resistencia al inhibidor de proteasa e inhibidor de integrasa. (177)

En este contexto, se prefiere la prueba de resistencia de genotipo a la prueba de fenotipo debido a su menor costo, tiempo de respuesta más rápido (aproximadamente una versus tres a cuatro semanas) y su mayor sensibilidad para mezclas de virus resistentes y de tipo salvaje.

## 1.10 FACTORES QUE AFECTAN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD POR VIH

La tasa de progresión de la infección por VIH muestra una enorme variación de pacientes individuales en ausencia de terapia antirretroviral (TAR). Por lo general, las personas con VIH que no toman TAR experimentan una pérdida progresiva lenta de células T CD4 y progresan al SIDA en un período de 5 a 10 años. Sin embargo, algunos pacientes progresan al SIDA con relativa rapidez, incluso dentro de uno o dos años después de adquirir el VIH, mientras que otros individuos raros mantienen cargas virales bajas y recuentos de CD4 normales durante > 10 años sin tratamiento (es decir, "controladores del VIH").

En la cohorte clínica de la ciudad de San Francisco de 341 hombres infectados entre 1977 y 1980, el seguimiento de 11 años reveló que el 54 por ciento progresó a SIDA y el 19 por ciento permaneció asintomático (129). El porcentaje que desarrolló SIDA (según la definición de 1987) después de la seroconversión fue 0 al año, 3 por ciento a los tres años, 12 por ciento a los cinco años, 36 por ciento a los ocho años, 53 por ciento a los 10 años y 68 por ciento a los 14 años (130). El análisis de esta misma cohorte mostró que el tiempo medio de supervivencia después de un recuento de CD4 de 200 fue de 38 a 40 meses. La progresión más rápida desde la transmisión viral hasta la muerte por sida fue de 28 semanas (132).

Los factores que pueden influir en la tasa de progresión del VIH, como el recuento inicial de CD4, la carga viral, las coinfecciones, la respuesta inmune del huésped y los factores genéticos, la edad y posiblemente el uso de sustancias.

1.10.1 Recuento de CD4 y carga viral: Son predictores independientes de la progresión del VIH (133-135). Las discusiones sobre cómo medir e interpretar los resultados de la carga viral y de CD4 se presentan en otra parte.

Los estudios de historia natural realizados antes de la introducción del TAR efectivo encontraron que la carga viral promedio es de 30,000 a 50,000 copias / mL y la tasa promedio de disminución de células CD4 ("pendiente CD4") es de aproximadamente 50 / microL por año. En un estudio de 522 usuarios de drogas inyectables, el riesgo a cinco años de progresar a SIDA osciló entre el 0 por ciento en aquellos con una carga viral inicial <500 copias / ml y un recuento de células CD4  $\geq$  500 / microL hasta el 81 por ciento en aquellos con una carga viral basal  $\geq$ 10.000 copias / ml y recuento de células CD4 <200 / microL. En un informe de 1604 hombres con infección por VIH-1 del Estudio de cohortes de SIDA multicéntrico, el 3.6 por ciento de los pacientes con un recuento de CD4 inicial > 750 / microL y una carga viral <500 copias / ml desarrollaron una condición definitoria de SIDA a los nueve años, en comparación con el 76 por ciento de los pacientes que tenían un recuento de CD4 entre 350 y 750 células / microL y una carga viral entre 10.000 y 30.000 copias / ml. (134)

Los primeros estudios sugirieron que la carga viral era el principal factor determinante de la disminución de CD4. Sin embargo, no es el único factor. En un estudio de más de 2700 personas infectadas crónicamente que no habían recibido antirretrovirales, que presentaban niveles de ARN del VIH solo predijeron mínimamente el grado de disminución del recuento de CD4 para el paciente individual (136). Por tanto, existen otros factores no medidos que contribuyen a la pérdida de células CD4. Una variable potencial es la activación inmunitaria debido a la viremia persistente y al virus residual en la sangre y en los sitios santuario.

1.10.2 Otros factores virales: Las características del propio virus también pueden influir en la tasa de progresión del VIH.

- VIH-1 versus VIH-2: en general, el VIH tipo 1 (VIH-1) conduce a una progresión más rápida de la enfermedad que el VIH tipo 2 (VIH-2) (137). El VIH-1 causa la mayoría de las infecciones por el VIH en todo el mundo, aunque el VIH-2 es una causa importante de infección en ciertas regiones del mundo, como África occidental o áreas con vínculos históricos con África occidental, como Portugal, España y Goa, India. La historia natural de la infección por VIH-2 es similar a la de la infección por VIH-1 (es decir, infección aguda seguida de infección crónica asintomática prolongada e inmunosupresión final con mayor riesgo de infección adicional y otras comorbilidades) pero se caracteriza por niveles más bajos de viremia, descensos más lentos del recuento de células CD4 y un período asintomático más prolongado de infección crónica.
- Subtipo de VIH: varios subtipos de VIH-1 (A a J) dentro del grupo M pueden variar en inmunogenicidad, cinética de replicación, patrones de transmisión y patogénesis, y el subtipo también puede influir en la progresión de la enfermedad (137). Por ejemplo, un conjunto de pruebas pequeño pero creciente sugiere que el subtipo D del VIH-1 puede ser más virulento que otros subtipos.
- Correceptor: si bien la mayoría de las nuevas infecciones por VIH ingresan a las células T CD4 a través del correceptor CCR5, las infecciones menos comunes que usan el correceptor CXCR4 pueden ser más virulentas y conducir a una progresión más rápida de la enfermedad (algunos estudios que examinan este fenómeno han encontrado una disminución más rápida de CD4 y una progresión a enfermedad avanzada con tropismo X4 en el momento de la adquisición del VIH o cerca de él).

1.10.3 Factores inmunológicos y genéticos: ciertos factores inmunológicos y genéticos pueden afectar la progresión de la enfermedad. Estos incluyen (141):

- Células T CD8: en el contexto de una infección aguda por VIH, los niveles de viremia plasmática descienden vertiginosamente cuando surgen linfocitos T citotóxicos CD8 + específicos del virus. Los números absolutos bajos de células

T CD8 + específicas del VIH se correlacionan con resultados de supervivencia deficientes.

- Alelo HLA-B57: Se ha relacionado con un punto de ajuste viral más bajo después de la infección aguda por VIH (142). También se asocia con el control del VIH a largo plazo y la hipersensibilidad al abacavir.
- Mutación CCR5-delta 32: Los individuos homocigotos CCR5-delta 32 (personas que heredaron el alelo de ambos padres) son muy resistentes a la infección por VIH. Los pacientes que son heterocigotos para la delección de 32 pares de bases pueden adquirir la infección por VIH, pero tienen una tasa de progresión más lenta. Las alteraciones del correceptor CCR5 han sido un foco de investigación de cura.

Las variaciones en las isoformas de la enzima CYP no afectan la progresión de la enfermedad, pero pueden afectar la depuración del fármaco y pueden afectar la respuesta al tratamiento.

1.10.4 Coinfecciones: La coinfección con ciertos patógenos puede acelerar la tasa de progresión del VIH (143-147). Como ejemplos:

- Coinfección con *Mycobacterium tuberculosis* acelera la inmunodeficiencia asociada al VIH y aumenta los niveles de viremia.
- Infección por *Treponema pallidum* también puede tener un impacto significativo en el estado de la enfermedad por VIH. En un estudio retrospectivo de 52 hombres con VIH y sífilis primaria o secundaria, los niveles de ARN del VIH aumentaron y los recuentos de CD4 disminuyeron con la adquisición de la sífilis. Estas tendencias se invirtieron con una terapia treponémica eficaz. El efecto de la sífilis sobre la viremia y el estado inmunológico fue más marcado en aquellos pacientes con VIH que no estaban tomando TAR.
- Infección por hongos (p. Ej., Candidiasis orofaríngea, criptococosis, histoplasmosis) era un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad por VIH en la cohorte EuroSIDA en la era del TAR combinado (146).
- Infecciones por helmintos también pueden afectar la progresión de la enfermedad. Tres ensayos controlados aleatorios en África han demostrado que la desparasitación de pacientes con VIH e infecciones helmínticas se asocia con una disminución de la viremia del VIH y mejoras en el recuento de células CD4(147-151).

Hay resultados contradictorios en cuanto a si la infección por citomegalovirus (CMV) está asociada con la progresión de la enfermedad por VIH. Un estudio de pacientes que tomaban TAR encontró que la viremia por CMV se asoció con la progresión de la enfermedad después de controlar el recuento de CD4 y la carga viral. Sin embargo, no está claro si la viremia por CMV actúa como un cofactor que promueve la progresión o es simplemente un marcador de peor estado inmunológico. También hay datos

contradictorios sobre si la coinfección por el virus de la hepatitis C puede influir en la tasa de progresión del VIH (151-154).

A diferencia de otras infecciones, la coinfección con el virus linfotrópico T humano tipo I (HTLV-I) o el virus linfotrópico T humano tipo II (HTLV-II) puede aumentar el recuento absoluto de CD4. Un estudio siguió a 96 usuarios de drogas inyectables (UDI) coinfectados por VIH / HTLV-II y 437 UDI infectados por el VIH. Al ingresar, los participantes fueron emparejados para los recuentos iniciales de células CD4 y se les hizo un seguimiento cada seis meses durante un promedio de 13 años. La coinfección por VIH / HTLV se asoció con una edad más avanzada y un mayor recuento de células CD4 y CD8 en comparación con los pacientes con VIH solo; sin embargo, no se observaron diferencias en los niveles de ARN viral del VIH (154).

1.10.5 Datos demográficos: Las tasas de progresión parecen similares por sexo, raza y categoría de riesgo si se ajustan a la calidad de la atención. Además, múltiples estudios han demostrado que el aumento de edad en el momento de la infección por el VIH se asocia con una progresión más rápida al sida en ausencia de TAR (126).

1.10.6 Uso de sustancias: Existen preocupaciones teóricas de que el uso de drogas inyectables pueda afectar la progresión de la enfermedad del VIH. Los fármacos, como los opioides, pueden aumentar la replicación del VIH in vitro. Además, el consumo de drogas puede afectar negativamente a la adherencia a la medicación y al acceso a la atención, aunque los datos de los ensayos clínicos son contradictorios.

Se ha demostrado que el consumo de alcohol reduce los niveles de recuento de CD4. Un estudio prospectivo evaluó el efecto del consumo de alcohol sobre el recuento de células T CD4 en 595 pacientes con VIH. En los pacientes que no reciben TAR, el consumo excesivo de alcohol se asoció con un recuento de células CD4 más bajo en comparación con los pacientes que tenían antecedentes de abstinencia.

## 1.11 IMPACTO DEL TRATAMIENTO

A todas las personas se les debe ofrecer terapia antirretroviral (TAR), independientemente del recuento de CD4 o la carga viral.

El tratamiento produce una supresión sostenida del ARN del VIH, mejora de la inmunidad celular (recuento de CD4), reducción de la activación inmunitaria del VIH (p. Ej., Citocinas proinflamatorias, inflamación crónica y activación de células T) y disminución de la transmisión del VIH a otros. Sin embargo, el acceso a la atención y los resultados del tratamiento pueden diferir según los factores demográficos y psicosociales.

Recuperación inmunológica : Con ART y supresión viral efectiva, la respuesta esperada de las células CD4 es un aumento de aproximadamente 50 a 150 células / microL en un año, seguido de aumentos incrementales más lentos de 50 a 100 células / microL por

año hasta que se alcanza un nivel de estado estable alcanzado. (183- 185). En un estudio, aproximadamente una cuarta parte de las personas experimentaron una meseta en el aumento del recuento de CD4 después del cuarto año (186). Los factores que se correlacionan con la recuperación reducida de CD4 incluyen la edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de ciertas coinfecciones (p. Ej., Virus de la hepatitis C) (187,188).

Varios estudios han demostrado que el recuento inicial de células CD4 afecta el grado de recuperación inmunitaria, lo que sugiere que los pacientes con inmunodeficiencia avanzada pueden tener una reserva inmunológica limitada (186, 189, 194). Como ejemplo, un estudio de 5550 individuos elegibles encontró que el 15 por ciento no alcanzó un recuento de CD4 > 200 células / microL después de tres años de supresión viral con ART, y los factores asociados con una recuperación deficiente del recuento de CD4 incluyeron: edad avanzada, menor pre ART recuento de células CD4, mayor tiempo desde el inicio del TAR hasta la supresión viral. Es importante destacar que aquellos individuos que todavía tenían un recuento de CD4 por debajo de 200 células / microL después de tres años de supresión viral tenían una mayor mortalidad en comparación con aquellos que lograron un recuento de CD4 por encima de 200 células / microL.

En otro análisis en el que los investigadores evaluaron los cambios en el recuento de CD4 de 366 personas con VIH que mantuvieron la supresión viral (<1000 copias / ml en este estudio) durante al menos cuatro años, casi todos (95 por ciento) que comenzaron el TAR con un recuento de CD4 de al menos al menos 300 células / microL alcanzaron un recuento de CD4 de 500 células / microL en la terapia, mientras que el 44 por ciento que comenzó el TAR con un recuento de CD4 por debajo de 100 células / ml y el 25 por ciento que comenzó con un recuento de CD4 de 100 a 200 células / microL nunca alcanzó ese umbral (184).

Riesgo de SIRI: algunos pacientes que inician el TAR pueden desarrollar un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI). Esto se manifiesta como un empeoramiento de una infección oportunista conocida que ha ido mejorando con el tratamiento (IRIS paradójico) o nuevos signos o síntomas y el diagnóstico de una infección oportunista previamente oculta (desenmascaramiento de IRIS). Esto ocurre debido a la respuesta inflamatoria creada por un sistema inmunológico en reconstitución. El IRIS generalmente ocurre en los primeros seis meses después del inicio del TAR. Más allá de este período, con el aumento progresivo del recuento de CD4, el riesgo de IRIS disminuye.

Esperanza de vida y condiciones comórbidas: El TAR cambia drásticamente el curso del VIH, lo que lleva a una esperanza de vida casi normal, especialmente cuando el tratamiento se inicia temprano en el curso de la infección y con un recuento basal alto de CD4. Un metaanálisis de estudios de esperanza de vida para personas con VIH encontró que la esperanza de vida ha mejorado con el tiempo desde la introducción del

TAR y, en países de ingresos altos, la esperanza de vida para una persona con VIH es de aproximadamente 43,3 años a los 20 y 32 años. 2 años a los 35 años, aunque estas estimaciones son más bajas para las personas con VIH en países de ingresos bajos / medianos. De manera similar, existen disparidades significativas en la mortalidad y la esperanza de vida basadas en el sexo / género, raza / etnia, categoría de transmisión y otras variables demográficas. (195-200)

El TAR también ha tenido como resultado una disminución en la incidencia de condiciones comórbidas relacionadas con el VIH y una mejora en los resultados entre quienes desarrollan una enfermedad comórbida. La supresión del ARN del VIH conduce a una reducción de la activación inmunitaria del VIH (p. Ej., Citocinas proinflamatorias, inflamación crónica y activación de células T), que de lo contrario puede provocar daño en los órganos terminales (p. enfermedad, malignidad), como se discutió anteriormente.

Se presentan discusiones más detalladas sobre los beneficios del TAR en revisiones de tema separadas.

#### 1.12 CONTROLADORES DEL VIH

Algunas personas con infección por VIH mantienen niveles muy bajos o indetectables de ARN del VIH en ausencia de terapia antirretroviral (ART), incluso cuando se utilizan ensayos de alta sensibilidad. Estos individuos también pueden mantener altos recuentos de células CD4 durante períodos prolongados. Estos individuos a menudo se denominan "controladores del VIH", y los que no tienen virus detectables mediante ensayos estándar se denominan controladores "no virémicos" o "de élite".

Los controladores no virémicos representan una pequeña minoría de personas con VIH (1 de cada 300 pacientes), y los mecanismos que conducen al control virológico espontáneo sin tratamiento han sido objeto de una extensa investigación. En estos pacientes, se ha observado que la supresión de la carga viral es comparable a la observada en pacientes que reciben TAR. La mediana de la carga viral en dos cohortes de controladores no virémicos fue de 2 copias / ml, aunque hubo fluctuaciones con el tiempo. (201, 203-205)

La progresión de la enfermedad con disminución del recuento de células CD4 es inusual en los controladores de élite. En una cohorte de 63 controladores no virémicos seguidos en los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos durante una mediana de 19 años, no se ha documentado la progresión de la enfermedad. Sin embargo, se han notificado tasas modestas de progresión de la enfermedad en otras cohortes. (204- 207)

Varios factores pueden ser responsables del control virológico espontáneo entre los controladores no virémicos individuales, incluida la infección con una variante defectuosa del VIH o polimorfismos genéticos del huésped. El alelo de clase I del antígeno leucocitario humano que se asocia de forma más consistente con el control de élite del



VIH es B57. Un estudio evaluó las respuestas inmunitarias humorales y celulares y la genética del huésped en 64 controladores no virémicos, 50 personas con niveles bajos de viremia detectable (<2000 copias / ml, "controladores virémicos") y otros pacientes con infección progresiva. Este estudio mostró que la proteína gag del VIH fue dirigida preferentemente por las respuestas de las células CD8 en los controladores no virémicos y virémicos en comparación con los pacientes con infección progresiva. El grupo controlador no virémico también tenía una mayor frecuencia de células T CD4 y CD8 específicas del VIH que producían interferón gamma e interleucina-2 y una escasez de anticuerpos neutralizantes de reacción cruzada en general en comparación con los otros dos grupos.

Si se debe ofrecer TAR a los controladores del VIH, especialmente a los controladores no virémicos o de élite, ha sido una fuente de controversia.

Se están realizando estudios adicionales, incluidos análisis genéticos virales y del huésped. La información sobre estudios de controladores del VIH está disponible a través de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (208).

## 1.13 TRATAMIENTO

### 1.13.1 CUANDO INICIAR LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN PACIENTES CON VIH.

Los datos epidemiológicos han demostrado que los regímenes de terapia antirretroviral combinada (TAR) han provocado una disminución notable de la morbilidad y la mortalidad entre las personas con VIH. Los ensayos clínicos definitivos y los avances adicionales en la terapia contra el VIH han cambiado la relación riesgo-beneficio. El estándar de atención hoy en día es tratar a casi todas las personas infectadas por el VIH con TAR, independientemente del recuento de CD4. (218)

### 1.13.2 FUNDAMENTO DEL TRATAMIENTO UNIVERSAL

En las personas con VIH, la terapia antirretroviral (TAR) reduce la mortalidad y las complicaciones graves relacionadas con el SIDA y no relacionadas con el SIDA. Los pacientes sin otras comorbilidades importantes que se tratan antes de una inmunosupresión significativa pueden esperar una esperanza de vida cercana a la de la población general. El tratamiento también previene la transmisión del VIH a otras personas. (222)

Reducción de la mortalidad y la morbilidad: para los pacientes con VIH, el TAR eficaz da como resultado la supresión sostenida del ARN del VIH. Esto conduce a mejoras en la inmunidad celular (p. Ej., Recuento de CD4) y una posterior reducción de la morbilidad y mortalidad relacionadas con el SIDA. La supresión del ARN del VIH también puede dar lugar a una reducción de la activación inmunitaria del VIH (p. Ej., Citocinas proinflamatorias, inflamación crónica y activación de células T), que de otro modo puede

provocar daños en los órganos terminales (p. Ej., Enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad hepática y renal, malignidad, enfermedad neurológica).

El beneficio del TAR para las personas con VIH, independientemente del recuento de CD4 o la presencia de síntomas, fue sugerido por un gran estudio de cohortes que describió una reducción de la mortalidad entre los que recibieron TAR cuando el recuento de CD4 > 500 células / microL.

Sin embargo, el recuento de CD4 inicial del paciente puede afectar los resultados del tratamiento. En un estudio colaborativo de 62.760 pacientes sin tratamiento previo en Europa y Estados Unidos, durante un seguimiento medio de 3,3 años, murieron 2039 pacientes. Aunque el riesgo general de mortalidad se redujo en aproximadamente un 50 por ciento entre los que iniciaron el TAR en comparación con los que no lo hicieron, el beneficio absoluto de supervivencia dependió del nivel de inmunodepresión del paciente antes del tratamiento. (223)

Pacientes con un recuento de CD4  $\leq$ 350 células / microL: El inicio del TARV en estos pacientes da como resultado una disminución significativa en el riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con el SIDA.

- En pacientes con sida (es decir, un recuento de CD4 <200 células / microlitro y / o antecedentes de una enfermedad definitiva de sida), los ensayos clínicos han demostrado claramente que el TAR mejora la supervivencia y retrasa la progresión de la enfermedad.
- El inicio del TAR en pacientes con recuentos de CD4 más altos también reduce la mortalidad en personas con VIH. En un ensayo clínico aleatorizado de 816 pacientes de Haití, los pacientes que iniciaron el tratamiento con TAR cuando el recuento de CD4 era <200 células / microL tuvieron una tasa de mortalidad más alta en comparación con los que iniciaron el TAR cuando el recuento de CD4 estuvo entre 200 y 350 células / microL (23 frente a 6 muertes; HR 4; IC del 95%: 1,6 a 9,8) (224)

En pacientes con un recuento de CD4 <350 células / microL, el beneficio de mortalidad se debe principalmente a una reducción de las infecciones oportunistas y de otro tipo.

Pacientes con un recuento de CD4 > 350 células / microL: El beneficio en la mortalidad de iniciar el TAR es menos claro en pacientes con un recuento de CD4 > 350 células / microL. Sin embargo, iniciar el TAR en estos pacientes reduce las complicaciones graves relacionadas con el SIDA y las no relacionadas con el SIDA. La mejor evidencia para iniciar el TAR en pacientes con un recuento de CD4 > 350 células / microL proviene de los ensayos START y Temprano.

El ensayo START evaluó el TAR temprano versus diferido en 4685 hombres y mujeres con VIH sin tratamiento previo que provenían de países de ingresos bajos, moderados y

altos y tenían recuentos de CD4 > 500 células / microL. Los individuos fueron asignados aleatoriamente al inicio temprano del TAR (al ingresar al estudio) o al inicio tardío (cuando el recuento de CD4 alcanzó 350 células / microlitro). Después de aproximadamente tres años de seguimiento, un análisis intermedio encontró que el riesgo de un resultado combinado que incluía eventos relacionados con el SIDA, eventos graves no relacionados con el SIDA (p. Ej., Cáncer, enfermedades cardiovasculares, hepáticas y renales graves) o muerte era significativamente reducido en las personas que recibieron temprano en comparación con la terapia diferida (1,8 frente a 4,1% ), lo que lleva a la terminación anticipada del brazo de terapia diferida. En ambos grupos de estudio, la mayoría de los eventos ocurrieron cuando el recuento de CD4 fue > 500 células / microL (94 de 138 eventos). En comparación con el grupo que se asignó a la terapia diferida (mediana del recuento de CD4 408 al inicio del TAR).

El ensayo TEMPRANO, que evaluó el inicio del TAR temprano versus diferido (es decir, al ingresar al estudio versus los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el inicio del TAR), inscribió a 849 personas con VIH de Costa de Marfil que tenían un recuento de CD4  $\geq$  500 células / microL al ingresar al estudio. En ambos grupos, el recuento medio de CD4 al inicio de un criterio de valoración primario (muerte por cualquier causa, enfermedad definitoria de SIDA, cáncer no definitorio de SIDA o enfermedad bacteriana invasiva no definitoria de SIDA) fue > 500 células / microL. Sin embargo, los individuos asignados a la terapia temprana tuvieron significativamente menos probabilidades de desarrollar un evento en comparación con aquellos que fueron asignados a la terapia diferida (HR 0,56; IC del 95%: 0,33 a 0,94) (225).

Condiciones comórbidas: entre los pacientes con VIH, los episodios graves no relacionados con el sida son más frecuentes y se asocian con tasas más altas de mortalidad que los episodios relacionados con el sida. Los factores que predicen de forma independiente la muerte debido a eventos no relacionados con el SIDA incluyen diabetes, edad avanzada y estado de hepatitis B / hepatitis C.

El TAR ha resultado tanto en una disminución de la incidencia de condiciones comórbidas relacionadas con el VIH como en una mejora en los resultados entre quienes desarrollan la enfermedad. Por ejemplo:

- Enfermedad cardiovascular: La infección por VIH en sí misma puede acelerar la aterosclerosis, y la incidencia de enfermedad de las arterias coronarias (p. Ej., Infarto de miocardio [IM]) es mayor en pacientes con VIH en comparación con pacientes sin VIH que son emparejados por edad y sexo. Los recuentos más bajos de células CD4 y los niveles más altos de ARN del VIH se han asociado con un mayor riesgo de infarto de miocardio. Aunque ciertos agentes antirretrovirales pueden estar asociados con un mayor riesgo de infarto de miocardio (p. Ej., Abacavir , la mayoría de los inhibidores de proteasa), la mayoría

de los regímenes de TAR no aumentan el riesgo de infarto de miocardio, mientras que el VIH no tratado sí lo hace.

- Nefropatía asociada al VIH (NAVIH): El inicio del TAR se ha asociado con una disminución espectacular de la incidencia de NAVIH. Además, el TAR en pacientes con NAVIH se ha asociado con una función renal preservada / mejorada y una supervivencia prolongada (228).
- Trastornos neurocognitivos asociados al VIH (HAND): El TAR eficaz es el tratamiento principal de HAND. El TAR se ha asociado con una mejora en la función cognitiva en ciertos pacientes y puede prevenir un deterioro mayor.
- Coinfección por hepatitis B o C: la infección por VIH se asocia con una progresión más rápida de la enfermedad hepática relacionada con la hepatitis viral, que incluye cirrosis, enfermedad hepática en etapa terminal, carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática mortal. La progresión de la enfermedad hepática puede ser más lenta en los pacientes con coinfección por hepatitis B o hepatitis C que reciben TAR. Además, en pacientes con coinfección por VIH / VHC, el TAR se asocia con reducciones en las muertes relacionadas con infecciones no oportunistas.
- Tuberculosis: El TAR reduce el riesgo de desarrollar tuberculosis en pacientes con VIH, aunque las tasas de incidencia siguen siendo más altas que en la población general. El TAR también mejora los resultados del tratamiento entre las personas con tuberculosis en países ricos y con recursos limitados.
- Malignidad: Con la introducción generalizada del TAR, la incidencia de sarcoma de Kaposi y linfoma ha disminuido. Las reducciones en la carga viral del VIH y las mejoras en la función inmunológica asociadas con el TAR también se han asociado con mejores resultados clínicos en pacientes con estos tumores y pueden resultar en una mejor capacidad para tolerar la quimioterapia y menos infecciones oportunistas.

La evidencia más sólida que demuestra un riesgo reducido de malignidad relacionada con el SIDA a partir del TAR temprano proviene del estudio START. En este estudio, hubo una reducción significativa en los cánceres relacionados con la infección (los asociados con el virus del herpes humano 8, el virus de Epstein-Barr y el virus del papiloma humano) entre los que recibieron TAR temprano (6 versus 23; HR 0,26; IC del 95%: 0,11 -0,64). También hubo una disminución no significativa en el riesgo de cánceres no relacionados con la infección (8 versus 16; HR 0,49; IC del 95%: 0,21-1,15); sin embargo, otros datos sugieren que la tasa de neoplasias no relacionadas con el SIDA es estable o está aumentando (229).

Reducción de la transmisión del VIH: El TAR reduce sustancialmente el riesgo de transmisión del VIH de una persona con VIH a una pareja sexual o drogadicta no infectada. Para las mujeres embarazadas, el TAR puede prevenir la transmisión perinatal del VIH.

Mejoras en el TAR: Las recomendaciones anteriores para el TAR diferido estuvieron fuertemente influenciadas por la toxicidad de los medicamentos, las molestias, el riesgo potencial de resistencia a los medicamentos si no se lograba la supresión virológica y las opciones de tratamiento limitadas para los pacientes que fracasaron en la terapia. Las opciones terapéuticas ahora se han expandido y los agentes disponibles son más potentes, mejor tolerados y asociados con menos toxicidad en comparación con los agentes anteriores. Además, los regímenes simplificados han dado lugar a una mejor adherencia, lo que reduce el riesgo de desarrollar insuficiencia virológica con virus farmacorresistentes.

### 1.13.3 MOMENTO DEL TRATAMIENTO

Para la mayoría de las personas, iniciamos la terapia antirretroviral (ART) poco después de su diagnóstico. Existen pocas razones para retrasar el TAR cuando se inicia un régimen a base de tenofovir con una alta barrera a la resistencia.

El TAR temprano es particularmente importante en pacientes con un recuento de CD4  $\leq$  200 células / microL, ya que tienen el mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el SIDA y el TAR tardío puede conducir a una respuesta virológica e inmunológica subóptima al tratamiento. Además, para los pacientes con enfermedades comórbidas que resultan directamente de la infección por VIH, así como para aquellos con enfermedades no definitorias del SIDA asociadas con la infección por VIH sintomática temprana, El TAR puede mejorar la afección subyacente o prevenir una mayor progresión de la enfermedad. (231)

Las consideraciones especiales en los siguientes grupos se analizan a continuación:

Abordaje para la mayoría de los pacientes: recomendamos que se inicie el TAR en todas las personas con VIH y viremia detectable, independientemente de su recuento de CD4.

- Para la mayoría de los pacientes que están listos para comenzar el tratamiento, sugerimos que se prescriba el TAR el mismo día del diagnóstico confirmado o en su visita inicial a la clínica, incluso si no se han obtenido todos los resultados de las pruebas de laboratorio iniciales (p. Ej., Panel metabólico básico, recuento de CD4 , Genotipo de VIH, HLA-B \* 5701, serología de hepatitis B).

Los regímenes de tratamiento generalmente deben basarse en tenofovir y tener una alta barrera a la resistencia (p. Ej., Bictegravir-emtricitabina-tenofovir alafenamida, dolutegravir más tenofovir alafenamida-emtricitabina o darunavir potenciado farmacológicamente más tenofovir alafenamida-emtricitabina). Los regímenes que contienen abacavir o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) y regímenes que ahorran inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (NRTI) no deben usarse para el inicio del TAR el mismo día si no se dispone de pruebas de

referencia, ya que esta información debe revisarse antes de uno de estos regímenes pueden iniciarse.

En países de ingresos bajos y medianos, el inicio del TAR en el mismo día se ha asociado con mejores resultados virológicos y mayor retención en la atención. En un metaanálisis del inicio rápido del TAR dentro de una semana del diagnóstico, que incluyó siete estudios aleatorizados con 18.011 participantes, hubo una mayor supresión viral (cociente de riesgos [RR] 1,18; IC del 95%: 1,10-1,27) y una mejor captación del TAR (RR 1,09). IC del 95% 1,06-1,12) a los 12 meses en comparación con la atención estándar. En entornos ricos en recursos, los estudios observacionales han demostrado que el TAR en el mismo día es factible, seguro y puede reducir el tiempo hasta la supresión virológica en uno o dos meses (236).

- Un breve retraso en el tratamiento es razonable en pacientes que no pueden tomar uno de los regímenes basados en tenofovir descritos anteriormente o si existe preocupación por una afección comórbida activa o una infección oportunista activa que dificulta el inicio del TAR (p. Ej., Inquietud por interacciones farmacológicas o superposición toxicidad). Sin embargo, incluso la mayoría de estos pacientes deben iniciar el TAR dentro de las dos semanas posteriores al diagnóstico.

- Para los pacientes que pueden tener obstáculos para tomar la terapia diaria (p. Ej., Debido al abuso de sustancias, depresión, falta de vivienda), generalmente no demoramos el TAR. En tales pacientes, iniciamos un régimen de TAR con una alta barrera para desarrollar resistencia mientras abordamos las preocupaciones específicas sobre la adherencia. (237)

#### Consideraciones para poblaciones específicas

Pacientes con infección por VIH sintomática aguda: Iniciamos el TAR lo antes posible. Si los recursos lo permiten, el inicio del TAR el mismo día del diagnóstico puede ser una estrategia de tratamiento segura y eficaz. El TAR temprano puede disminuir los síntomas, preservar el recuento de CD4 y puede reducir el tamaño del reservorio latente del VIH. El tratamiento de pacientes con VIH agudo también reduce el riesgo de transmitir el VIH a otras personas, ya que la infección temprana por VIH se asocia con niveles altos de ARN del VIH y un alto riesgo correspondiente de transmisión viral. (236)

Pacientes con infecciones oportunistas: el momento del TAR en pacientes con infecciones oportunistas está influenciado por el tipo de infección.

- **Abordaje general:** El TAR debe iniciarse dentro de las dos semanas para la mayoría de las infecciones oportunistas. El inicio temprano del TAR es eficaz para reducir la mortalidad entre los pacientes que presentan infecciones oportunistas. Este enfoque se apoya mejor en los resultados de un ensayo aleatorizado en el que 282 pacientes que presentaban diversas infecciones oportunistas (dos tercios con neumonía por

Pneumocystis) recibieron "TAR temprano" (iniciado dentro de los 14 días de la presentación) o "TAR tardío" (iniciado cuando se completó el tratamiento de infecciones oportunistas). El tratamiento temprano condujo a una reducción del 50 por ciento en la mortalidad relacionada con el SIDA sin ningún aumento en los eventos adversos relacionados con el tratamiento o el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).

El TAR temprano también es importante para el tratamiento de ciertas infecciones cuando la terapia antiinfecciosa específica es ineficaz o sólo marginalmente efectiva (p. Ej., Leucoencefalopatía multifocal progresiva, criptosporidiosis).

- Pacientes con meningoencefalitis criptocócica: El TAR debe retrasarse temporalmente, ya que los beneficios del TAR temprano se compensan con la inducción de un SIRI potencialmente grave. Los ensayos que comparan el inicio temprano del TAR con el tardío en pacientes que reciben tratamiento para la meningoencefalitis criptocócica muestran consistentemente una mejor supervivencia con el inicio tardío (238).

- Otras consideraciones: algunos expertos también retrasan el TAR en el contexto de otras infecciones oportunistas (p. Ej., Meningitis tuberculosa, tuberculosis pulmonar en pacientes con CD4 > 50 células / microlitro, meningitis coccidioidea) dado el riesgo potencial de SIRI y / o preocupaciones por interacciones medicamentosas que puede conducir a eventos adversos importantes. Sin embargo, no se ha establecido definitivamente el beneficio de retrasar el TAR en pacientes con estas infecciones oportunistas.

Mujeres embarazadas: se recomienda el TAR a todas las mujeres embarazadas con VIH para disminuir la tasa de transmisión perinatal del VIH y para tratar a la madre. La evidencia para esta recomendación, el momento del TAR en relación con la etapa del embarazo y la elección de agentes que son seguros durante el embarazo se analizan en otra parte (233).

Para estos pacientes, no está claro si el TAR es beneficioso, y utilizamos un enfoque de toma de decisiones compartida para determinar si se debe iniciar el TAR y cuándo. Los pacientes que están preocupados por las posibles consecuencias de incluso una replicación viral de muy bajo nivel y una activación inmunitaria elevada pueden optar por iniciar el TAR, mientras que los pacientes que están más preocupados por tomar un régimen diario y sus posibles efectos adversos sin cierto beneficio pueden posponer razonablemente el tratamiento. Para involucrar a los pacientes en la toma de decisiones, discutimos los siguientes detalles:

- Hay datos de un aumento de la activación inmunitaria, la inflamación y las comorbilidades en los controladores del VIH en comparación con las personas que tienen una carga viral del VIH suprimida en el TAR o las personas sin VIH. Por ejemplo,

los controladores del VIH siguen teniendo un mayor riesgo de complicaciones no infecciosas del VIH, como las enfermedades cardiovasculares, en comparación con la población seronegativa. Además, un análisis encontró una mayor frecuencia de hospitalizaciones (especialmente hospitalizaciones por eventos cardiovasculares) entre los controladores del VIH en comparación con las personas con VIH que fueron suprimidas virológicamente con el TAR (235,239).

- No hay datos de ensayos clínicos comparativos que muestren un beneficio clínico del TAR en los controladores del VIH, y el efecto del TAR sobre la activación inmunitaria en este entorno no está claro. En el ensayo START descrito anteriormente, que encontró una reducción en los eventos no relacionados con el SIDA en pacientes con un recuento de CD4 > 500 células / microl, hubo pocos controladores del VIH y no hubo cambios en los marcadores de inflamación o CD4. contar entre los que iniciaron el TAR. Sin embargo, en un estudio prospectivo de 35 controladores del VIH que iniciaron TAR con rilpivirina-emtricitabina-tenofovir disoproxil fumarato, el tratamiento redujo la activación de células T y mejoró los marcadores de agotamiento inmunológico. El TAR también redujo la carga viral medida por un ensayo ultrasensible y se asoció con una mejor calidad de vida. En ambos estudios, el número de controladores del VIH fue demasiado pequeño y / o el seguimiento fue demasiado corto para evaluar los resultados clínicos.

- Los medicamentos antirretrovirales disponibles son más potentes, más convenientes, mejor tolerados y se asocian con menos toxicidad en comparación con los agentes anteriores, pero el TAR aún se asocia con un pequeño riesgo de cambios óseos, renales y / u otros cambios metabólicos.

Para aquellos que no inician el TAR, se debe realizar un monitoreo regular de los recuentos de CD4 y la carga viral. El TAR debe iniciarse en personas con recuentos de CD4 decrecientes o viremia detectable persistentemente. Un subconjunto de controladores del VIH experimentará una progresión de la enfermedad del VIH, como lo demuestra la disminución del recuento de CD4 con el tiempo, y un pequeño estudio demostró aumentos significativos del recuento de CD4 después de iniciar el TAR.(240)

#### 1.13.4 SELECCIÓN DE REGÍMENES ANTIRRETROVIRALES PARA PERSONAS CON VIH-1 SIN TRATAMIENTO PREVIO: ENFOQUE GENERAL.

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) implica el uso de una terapia antirretroviral combinada (TAR). El uso de estos regímenes de múltiples fármacos reduce sustancialmente la progresión al SIDA, las infecciones oportunistas, las hospitalizaciones y la muerte. La selección de medicamentos podría incluir potencialmente más de 30 medicamentos antirretrovirales disponibles en 5 clases principales; sin embargo, solo se recomienda una pequeña proporción de estos agentes para la terapia inicial.



### 1.13.5 OBJETIVOS DE LA TERAPIA

Los objetivos de la terapia antirretroviral (TAR) son reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH (tanto por causas infecciosas como no infecciosas) y prevenir la transmisión del VIH a otras personas. Para lograr y mantener estos objetivos, el TAR debe resultar en una supresión máxima del ARN del VIH. La supresión de la viremia plasmática por debajo del nivel de detección mediante ensayos comerciales también previene la selección de mutaciones resistentes a fármacos y permite una función inmunológica mejorada (medida por el recuento de células CD4) (247).

### 1.13.6 AGENTES ANTIRRETROVIRALES

Las clases de fármacos que se utilizan en pacientes sin tratamiento previo: hay más de 30 medicamentos antirretrovirales de 5 clases principales disponibles actualmente para el tratamiento de pacientes con VIH. Hay cuatro clases de medicamentos antirretrovirales que se utilizan normalmente en los regímenes iniciales. Éstas incluyen:

- Inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI) de nucleósidos (y nucleótidos)
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI)
- Inhibidores de proteasa (IP)
- Inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI)

Droga (abreviaturas)	Marca en los Estados Unidos
<b>Inhibidores nucleósidos y nucleotídicos de la transcriptasa inversa (NRTI)</b>	
Abacavir (ABC)	Ziagen
Didanosina (ddI)	Videx, Videx EC
Emtricitabina (FTC)	Emtriva
Lamivudina (3TC)	Epivir
Estavudina (d4T)	Zerit
Tenofovir alafenamida (TAF)	Vemlidy *
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	Viread *
Zidovudina (ZDV, AZT)	Retrovir
<b>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI)</b>	
Doravirina (DOR)	Pifeltro
Efavirenz (EFV)	Sustiva
Etravirina (ETR)	Intencele
Nevirapina (NVP)	Viramune, Viramune XR
Rilpivirina (RPV)	Edurant

Droga (abreviaturas)	Marca en los Estados Unidos
<b>Inhibidores de proteasa (IP)</b>	
Atazanavir (ATV)	Reyataz
Atazanavir-cobicistat (ATV / COBI)	Evotaz
Darunavir (DRV)	Prezista
Darunavir-cobicistat (DRV / COBI)	Prezcobix
Fosamprenavir (FPV)	Lexiva
Indinavir (IDV)	Crixivan
Potenciador de lopinavir / ritonavir (LPV / r)	Kaletra
Nelfinavir (NFV)	Viracept
Ritonavir (RTV) (utilizado como agente potenciador de la farmacocinética)	Norvir
Saquinavir (SQV)	Invirase
Tipranavir (TPV)	Aptivus
<b>Inhibidor de la fusión</b>	
Enfuvirtida (T-20)	Fuzeon
<b>Inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI)</b>	
Cabotegravir (CAB; formulación oral)	Vocabria
Dolutegravir (DTG)	Tivicay
Elvitegravir (EVG)	Vitekta
Raltegravir (RAL)	Isentress

<b>Antagonista CCR5</b>	
Maraviroc (MVC)	Selzentry
<b>Inhibidor de la adherencia</b>	
Fostemsavir	Rukobia
<b>Inhibidor posterior a la fijación</b>	
Ibalizumab-uiyk	Trogarzo
<b>Combinaciones orales de dosis fija</b>	
Abacavir-lamivudina (ABC / 3TC)	Epzicom
Abacavir-lamivudina-zidovudina (ABC / 3TC / ZDV)	Trizivir
Bictegravir-emtricitabina-tenofovir alafenamida (BIC / FTC / TAF)	Biktarvy
Darunavir-cobicistat-emtricitabina-tenofovir alafenamida (DRV / COBI / FTC / TAF)	Symtuza
Dolutegravir-abacavir-lamivudina (DTG / ABC / 3TC)	Triumeq
Dolutegravir-lamivudina (DTG / 3TC)	Dovato
Dolutegravir-rilpivirina (DTG / RPV)	Juluca
Doravirina-lamivudina-tenofovir disoproxil fumarato (DOR / 3TC / TDF)	Delstrigo
Efavirenz-emtricitabina-tenofovir disoproxil fumarato (EFV / FTC / TDF)	Atripla
Elvitegravir-cobicistat-emtricitabina-tenofovir alafenamida (ECF / TAF o EVG / COBI / FTC / TAF)	Genvoya
Elvitegravir-cobicistat-emtricitabina-tenofovir disoproxil fumarato (ECF / TDF o EVG / COBI / FTC / TDF)	Stribild
Rilpivirina-emtricitabina-tenofovir alafenamida (RPV / FTC / TAF)	Odefsey
Rilpivirina-emtricitabina-tenofovir disoproxil fumarato (RPV / FTC / TDF)	Complera
Tenofovir alafenamida-emtricitabina (TAF / FTC)	Descovy
Tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina (TDF / FTC)	Truvada
Zidovudina-lamivudina (ZDV / 3TC)	Combivir
<b>Combinación inyectable</b>	
Cabotegravir más rilpivirina (CAB / RPV; formulación inyectable de liberación prolongada)	Cabenuva

## Tabla 5

El antagonista CCR5 (maraviroc) también está disponible, pero no se recomienda para pacientes sin tratamiento previo. Otros agentes, como el inhibidor de la fusión enfuvirtida , el inhibidor de la unión fostemsavir y el inhibidor posterior a la unión ibalizumab , solo se recomiendan para pacientes con virus multirresistente.

### Combinaciones de inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI) de nucleósidos (y nucleótidos):

•Tenofovir-emtricitabina: El tenofovir se administra por vía oral como profármaco tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o tenofovir alafenamida (TAF). El resto intracelular farmacológicamente activo es tenofovir-difosfato, que también es activo contra el virus de la hepatitis B. TDF y TAF se coformulan con emtricitabina, así como con varios terceros agentes diferentes (250).

Tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina se tolera muy bien, y varios estudios bien diseñados han encontrado que esta combinación es eficaz para suprimir el ARN del VIH cuando se usa con una variedad de terceros agentes diferentes. Sin embargo, el TDF se asocia con toxicidad renal y generalmente debe evitarse en pacientes con función renal reducida (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] <60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> ).

Tenofovir alafenamida-emtricitabina estuvo disponible en 2016. Este agente tiene una eficacia equivalente en comparación con tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina y mejoró la seguridad renal y ósea. El TAF se puede utilizar en la mayoría de los pacientes con función renal moderadamente reducida.

Sin embargo, el TAF se asocia con una mayor ganancia de peso que el TDF, aunque esto puede deberse al efecto supresor de peso del TDF más que a un resultado directo del TAF. Además, el TAF es más susceptible a las interacciones medicamentosas que inducen su metabolismo y debe evitarse en pacientes que toman ciertos medicamentos, como rifamicinas y algunos anticonvulsivos.

•Abacavir-lamivudina: Es otra combinación de NRTI que se usa comúnmente. Sin embargo, el abacavir está contraindicado en personas que dan positivo en la prueba de HLA-B \* 5701, ya que tienen un alto riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. (250)

Aunque el abacavir tiene menos toxicidad renal y ósea en comparación con el TDF, existen preocupaciones sobre su uso en pacientes con cargas virales altas (a menos que dolutegravir sea el tercer agente) y en aquellos con o en riesgo de enfermedad cardiovascular.

- Inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI): para la mayoría de los pacientes, los INSTI dolutegravir o bictegravir se incluyen en uno de los regímenes preferidos. Estos agentes se toleran bien, pero pueden estar asociados con un aumento de peso en comparación con otros agentes.

En general, hay relativamente pocas interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento asociadas con dolutegravir y bictegravir, o el primer fármaco de esta clase, raltegravir. Por el contrario, el elvitegravir INSTI debe administrarse con cobicistat, un agente potenciador de la farmacocinética que aumenta en gran medida las interacciones medicamentosas; por lo tanto, ya no se considera un agente preferido. Sin embargo, todos los INSTI tienen una interacción con compuestos que contienen cationes (p. Ej., Aquellos que contienen calcio, hierro o magnesio) que requieren que se tomen con varias horas de diferencia o, en ciertas situaciones, junto con los alimentos.

La información sobre los INSTI específicos (en orden de aprobación) utilizados para pacientes sin tratamiento previo incluye:

- Raltegravir: Fue aprobado para su uso en 2007, por lo que, entre los INSTI, existe la experiencia clínica más larga con este agente. También tiene la menor cantidad de interacciones farmacológicas en esta clase. Para los pacientes sin tratamiento previo, se puede administrar como una pastilla de 400 mg dos veces al día (dosis diaria total de 800 mg) o como dos pastillas de 600 mg una vez al día (dosis diaria total de 1200 mg). Raltegravir no está coformulado como parte de un régimen de píldora única.

- Elvitegravir: Fue aprobado en 2012 y está disponible como parte de dos comprimidos coformulados de una sola pastilla, elvitegravir-cobicistat-emtricitabina-tenofovir alafenamida y elvitegravir-cobicistat-emtricitabina-tenofovir disoproxil fumarato. La coformulación que contiene TDF solo debe administrarse si la TFG<sub>e</sub> es  $\geq 70$  ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, mientras que la formulación que contiene TAF puede usarse en pacientes con una TFG<sub>e</sub>  $\geq 30$  ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>.

El elvitegravir debe administrarse con el agente potenciador farmacológico cobicistat para la administración una vez al día. Dada esta necesidad de refuerzo farmacocinético, los regímenes que contienen elvitegravir se asocian con el mayor número de interacciones medicamentosas significativas entre los INSTI.

- Dolutegravir: Fue aprobado en 2013. Para pacientes sin tratamiento previo, se administra una vez al día y está disponible como agente único o como tableta coformulada (dolutegravir-abacavir-lamivudina, dolutegravir-lamivudina). En general, se tolera bien.

La resistencia a dolutegravir es muy poco común, incluso en el contexto de insuficiencia virológica, lo que sugiere que tiene una barrera de resistencia más alta que raltegravir o elvitegravir. Por lo tanto, este agente es muy adecuado para quienes requieren

tratamiento antes de que los resultados de las pruebas de genotipo estén disponibles o para quienes pueden tener una adherencia irregular.

A pesar de las muchas ventajas de dolutegravir , este agente se ha asociado con un aumento de peso en comparación con otros agentes y puede tener mayores efectos secundarios neuropsiquiátricos en comparación con otros INSTI, aunque normalmente no conducen a la interrupción del tratamiento. Además, tiene más interacciones farmacológicas que raltegravir (p. Ej., Metformina , antiepilépticos) pero muchas menos que elvitegravir / cobicistat .

- Bictegravir : Se aprobó en 2018 como parte de un régimen combinado de dosis fija y una sola píldora ( bictegravir-emtricitabina-tenofovir alafenamida ). No se ha informado resistencia a este régimen en ensayos clínicos. Las interacciones medicamentosas notables incluyen rifamicinas y ciertos agentes antiarrítmicos (p. Ej., Dofetilida ). El bictegravir parece similar al dolutegravir en términos de aumento de peso.

- Cabotegravir: el inhibidor de la integrasa más nuevo, cabotegravir, fue aprobado para su uso en combinación con rilpivirina y está disponible en una formulación oral e inyectable de acción prolongada; sin embargo, este agente solo debe usarse en pacientes con supresión virológica que cambian de régimen (249).

- Inhibidores de proteasa (IP): los IP se administran típicamente en combinación con una combinación de nucleósidos; sin embargo, también se pueden utilizar como parte de un régimen limitador / ahorrador de nucleósidos. Los IP deben administrarse con un agente potenciador como ritonavir o cobicistat . Aunque tanto el darunavir potenciado como el atazanavir potenciado son eficaces como terapia inicial en combinación con análogos de nucleósidos, generalmente se prefiere el darunavir potenciado porque se tolera mejor.

Algunos de los efectos secundarios de clase de los IP son la hiperglucemia, la diabetes y la hiperlipidemia. Además, la necesidad de un refuerzo farmacológico puede dar lugar a interacciones farmacológicas importantes. Sin embargo, los IP tienen una alta barrera para desarrollar resistencia y, por lo tanto, a veces se eligen para pacientes que toman sus medicamentos de forma intermitente.

- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI): Los NNRTI generalmente se administran con una combinación de NRTI que contiene tenofovir. Para los pacientes sin tratamiento previo, los agentes más comúnmente utilizados son efavirenz y rilpivirina . La doravirina , el INNTI más nuevo, fue aprobado para su uso en los Estados Unidos en 2018.

Efavirenz había sido el tercer agente preferido durante muchos años, pero ahora se considera un agente alternativo. En comparación con los INSTI recomendados, efavirenz tiene un mayor riesgo de efectos secundarios (p. Ej. neurológicos y psiquiátricos) y una barrera de resistencia más baja.

La rilpivirina tiene un perfil lipídico favorable, un tamaño de pastilla pequeño y se tolera bien. Sin embargo, se limita a pacientes con una carga viral inicial <100.000 copias / ml y un recuento de CD4  $\geq$ 200 células / microL. Además, la rilpivirina debe administrarse con una comida y está contraindicado el uso concomitante de rilpivirina con inhibidores de la bomba de protones.

Se encontró que la doravirina no es inferior a los regímenes basados en efavirenz y darunavir en ensayos clínicos aleatorizados. Tiene menos efectos secundarios en el sistema nervioso central que efavirenz y mejores perfiles de lípidos que efavirenz y darunavir / ritonavir. Sin embargo, existe una experiencia limitada con este agente y nunca se ha comparado la doravirina con los INSTI, el tercer agente preferido para la mayoría de los pacientes (247).

#### 1.13.7 CONSIDERACIONES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes deben comenzar un régimen que incluya un inhibidor de la integrasa con un par de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) o lamivudina.

Para ayudar a determinar qué régimen de terapia antirretroviral (TAR) es mejor para un paciente en particular, los médicos deben tener en cuenta varios factores relacionados con el paciente y el laboratorio (250).

Éstas incluyen:

- Las condiciones comórbidas del paciente y el grado de disfunción orgánica (p. Ej., Enfermedad cardíaca, osteoporosis, insuficiencia renal, infección crónica por el virus de la hepatitis B, tuberculosis y / o enfermedades psiquiátricas).
- Para las mujeres en edad fértil, se debe realizar una prueba de embarazo. Además, los médicos deben evaluar el deseo de la paciente de quedar embarazada y / o el compromiso de utilizar un método anticonceptivo eficaz.
- El nivel de ARN del VIH en plasma (es decir, la carga viral) y el recuento de células CD4.
- El impacto de los factores relacionados con el régimen en sí (p. Ej., Cantidad de píldoras, tamaño de la píldora, potencial de interacciones medicamentosas, necesidades de alimentos / ayuno).
- Disponibilidad y costo de medicamentos.
- Pruebas de resistencia a los medicamentos de referencia utilizando un ensayo del genotipo del VIH para detectar la presencia y / o las características del virus resistente a

los medicamentos, que se ha informado que llega al 16 % en pacientes sin tratamiento previo. Esta prueba debe incluir transcriptasa inversa (transcriptasa inversa nucleósido y no nucleósido) y resistencia a inhibidores de proteasa. Las pruebas de resistencia para los inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) no se requieren de manera rutinaria a menos que se sepa que la fuente tiene falla o resistencia al tratamiento del INSTI. Aunque se ha informado de resistencia transmitida a todas las clases principales de fármacos, la transmisión de virus resistentes a los INSTI es rara.

Excepto por el estado del embarazo, no es necesario conocer la mayor parte de esta información antes de iniciar uno de los regímenes preferidos, que incluyen tenofovir-emtricitabina con bictegravir o dolutegravir. Dado el deseo general de iniciar el TAR en la primera visita del paciente o poco después, la terapia puede modificarse si una prueba de laboratorio vuelve a justificar un cambio en el tratamiento. (247)

Sin embargo, en raras ocasiones, se puede considerar un régimen que incluya abacavir. En esta situación, se deben realizar las pruebas de HLA-B \* 5701 antes de iniciar la terapia. El abacavir está contraindicado si el paciente es positivo para el alelo HLA-B \* 5701, ya que las personas que dan positivo al HLA-B \* 5701 tienen un alto riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir.

La selección del régimen de las siguientes opciones debe individualizarse en función de las condiciones comórbidas (p. Ej., VHB, enfermedad renal, osteoporosis), potencial fértil, cantidad de píldoras, interacciones farmacológicas y resultados de las pruebas de resistencia.	
<b>Regímenes preferidos (enumerados alfabéticamente)</b>	<b>Comentarios:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bictegravir-emtricitabina-tenofovir alafenamida <sup>Δ</sup></li> <li>Dolutegravir más tenofovir alafenamida-emtricitabina <sup>ΔΔ</sup></li> </ul>	Para la mayoría de las personas con VIH que están listas para comenzar el tratamiento, se puede recetar uno de estos regímenes el mismo día del diagnóstico confirmado o en su visita inicial a la clínica, incluso si no se han obtenido todos los resultados de las pruebas de laboratorio iniciales. El inicio del TAR en el mismo día se ha asociado con mejores resultados virológicos y una mejor retención en la atención. Sin embargo, generalmente está indicado un breve retraso en el tratamiento en pacientes que no pueden tomar uno de estos regímenes basados en tenofovir (p. Ej., Pacientes con función renal gravemente reducida) o si existe preocupación por ciertas infecciones oportunistas activas (p. Ej., Tuberculosis, meningitis criptocócica).
<b>Regímenes alternativos (agentes dentro de la clase enumerados alfabéticamente)</b>	<b>Comentarios:</b>
<p><b>Regímenes basados en INSTI</b></p> <p><b>Regímenes basados en NNRTI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doravirina más tenofovir alafenamida-emtricitabina <sup>ΔΔ †</sup></li> <li>Efavirenz más tenofovir alafenamida-emtricitabina <sup>ΔΔ</sup></li> <li>Efavirenz-emtricitabina-tenofovir disoproxil fumarato <sup>Δ</sup></li> <li>Rilpivirina-emtricitabina-tenofovir alafenamida <sup>ΔΔ †</sup></li> </ul> <p><b>Regímenes de dos fármacos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolutegravir-lamivudina</li> </ul>	El abacavir está <b>contraindicado</b> en pacientes que dan positivo en la prueba de HLA-B * 5701 y debe evitarse.
	Los datos respaldan el uso de dolutegravir-lamivudina en pacientes seleccionados sin tratamiento previo que tienen una carga de VIH <500.000 copias / ml, sin evidencia de infección crónica por VHB y sin evidencia de resistencia transmitida a NRTI o INSTI (si la prueba de resistencia de INSTI se obtuvo como parte de la evaluación inicial). Los pacientes no deben tomar medicamentos concomitantes que puedan reducir significativamente los niveles de cualquiera de los agentes antirretrovirales e idealmente deben tener un recuento de CD4 > 200 células / microL.
	Hay menos experiencia con otros regímenes de dos fármacos (p. Ej., Darunavir potenciado más lamivudina o dolutegravir) y, por lo general, estos regímenes deben evitarse.

Tabla 6

### 1.13.8 SELECCIÓN DE REGIMEN

Para los pacientes que no han recibido tratamiento, generalmente recomendamos un régimen de terapia antirretroviral (ART) que contenga el par de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) tenofovir más emtricitabina o lamivudina, y un tercer agente de una clase diferente. Múltiples ensayos clínicos comparativos han encontrado que este enfoque es eficaz para suprimir el ARN del VIH, minimizar la toxicidad de los

fármacos y / o reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH. El uso de agentes adicionales no mejora los resultados clínicos, inmunológicos o virológicos. Por el contrario, en pacientes seleccionados, los datos apoyan el uso del régimen de dos fármacos dolutegravir-lamivudina (253).

#### Abordaje para la mayoría de los pacientes

●Regímenes preferidos: Para la mayoría de los pacientes que inician un régimen antirretroviral, sugerimos uno de los siguientes regímenes que contengan inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI):

•Bictegravir-emtricitabina-tenofovir alafenamida

•Dolutegravir más tenofovir alafenamida-emtricitabina

Si no se dispone de tenofovir alafenamida (TAF) y el paciente está sano, dolutegravir más tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina es una alternativa razonable. Aunque el TAF se asocia con menos toxicidad renal y tiene menos efecto sobre la densidad ósea que el tenofovir disoproxil fumarato (TDF), el TDF sigue siendo una opción eficaz y bien tolerada para pacientes con función renal normal y para aquellos sin evidencia de hueso enfermedad.

Estos regímenes pueden iniciarse en espera de los resultados de la evaluación inicial, ya que pueden usarse independientemente de la carga viral o el recuento de CD4, son adecuados para pacientes con hepatitis B crónica (VHB) o problemas de adherencia, y es más probable que sean activos en pacientes con farmacoresistencia transmitida.

El régimen de píldora única dolutegravir-abacavir-lamivudina también es eficaz para suprimir la carga viral; sin embargo, no solemos elegir este régimen para la terapia inicial, ya que existe un mayor cuerpo de evidencia que respalda la seguridad y tolerabilidad de un régimen que contiene tenofovir, y solo es adecuado para pacientes sin coinfección por VHB que son HLA-B \* 5701 negativos y tienen un riesgo cardiovascular bajo. Además, para la mayoría de los pacientes que no pueden tomar tenofovir, se puede usar dolutegravir-lamivudina.

●Posibles contraindicaciones y efectos adversos: en raras ocasiones, los regímenes preferidos descritos anteriormente pueden no ser apropiados debido a la presencia de ciertas afecciones concurrentes (p. Ej., Función renal gravemente reducida, osteoporosis grave) o características (p. Ej., Personas en edad fértil o está embarazada). También puede haber interacciones medicamentosas que impidan su uso o requieran ajustes de dosis (p. Ej., Rifamicinas, ciertos anticonvulsivos) (247).

Además, una posible desventaja de usar dolutegravir más tenofovir alafenamida-emtricitabina o bictegravir-emtricitabina-tenofovir alafenamida es que parecen tener una



mayor tasa de aumento de peso en comparación con los regímenes que contienen TDF, especialmente cuando se combina tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina con efavirenz; sin embargo, no hay datos suficientes para cambiar nuestras recomendaciones basadas en estos hallazgos. Específicamente, no está claro si los regímenes basados en TDF y efavirenz suprimen el peso o si los regímenes basados en TAF e INSTI causan aumento de peso, o una combinación de estos factores.

El dolutegravir también se asocia con un mayor riesgo de efectos secundarios del sistema nervioso central (insomnio, dolor de cabeza) en comparación con otros INSTI. Aún no se sabe si bictegravir tiene una menor incidencia de estos efectos secundarios en comparación con dolutegravir.

- Justificación de los regímenes preferidos: los datos que respaldan el uso de un INSTI como parte de la terapia inicial se derivan de varios ensayos clínicos comparativos que han demostrado una eficacia equivalente y, en algunos casos, superior en comparación con los inhibidores de la proteasa (IP) potenciados y efavirenz. Dos estudios representativos que apoyan la superioridad de los regímenes que contienen INSTI son:

Entre los INSTI disponibles, preferimos bictegravir o dolutegravir por varias razones. Por un lado, tienen una alta barrera de resistencia. Como ejemplo, en el único ensayo clínico grande que comparó regímenes que contenían INSTI, dolutegravir tuvo un riesgo menor de resistencia emergente del tratamiento que raltegravir en pacientes con falla virológica, y el perfil de resistencia de bictegravir es similar al de dolutegravir. Los regímenes que contienen dolutegravir y bictegravir también tienen un riesgo menor de interacciones medicamentosas en comparación con los que contienen elvitegravir, ya que no requieren un refuerzo farmacocinético (250).

Como se comentó previamente, normalmente preferimos TAF en lugar de TDF; si bien tienen una eficacia equivalente, el TAF se asocia con menos toxicidad renal y tiene menos efecto sobre la densidad ósea que el TDF. Estos hallazgos se demostraron mejor en dos estudios aleatorizados que incluyeron 1733 personas con VIH y compararon elvitegravir-cobicistat-emtricitabina-tenofovir alafenamida con elvitegravir-cobicistat-emtricitabina-tenofovir disoproxil fumarato. En estos ensayos, más del 90 por ciento de los pacientes lograron un ARN del VIH en plasma <50 copias / ml después de 48 semanas, independientemente del agente que recibieron; sin embargo, aquellos que recibieron el régimen que contenía TAF tuvieron aumentos significativamente menores en la creatinina sérica (0.08 versus 0.12 mg / dL), menos proteinuria (cambio porcentual medio -3 versus 20) y disminuciones menores en la densidad mineral ósea (cambio porcentual mediano : -1,30 frente a -2,86; cadera -0,66 frente a -2,95).

Uso de regímenes de dos fármacos en pacientes seleccionados: dolutegravir-lamivudina es el único régimen de TAR de dos fármacos que ha sido aprobado para su

uso en pacientes sin tratamiento previo. Es más probable que se considere este régimen para pacientes con insuficiencia renal cuando incluso se debe evitar el TAF.

Sin embargo, en determinadas situaciones, el régimen de dos fármacos dolutegravir-lamivudina puede ser apropiado para pacientes que no han recibido tratamiento previamente e iniciaran la terapia. Aunque hay menos experiencia a largo plazo con este régimen en comparación con los regímenes preferidos anteriores, algunos pacientes pueden querer minimizar la cantidad de medicamentos que toman en un esfuerzo por reducir cualquier posible toxicidad.

Si se está considerando dolutegravir-lamivudina, se deben cumplir todas las condiciones siguientes:

- La carga viral del VIH debe ser inferior a 500.000 copias / ml.
- No debe haber evidencia de resistencia transmitida a NRTI o INSTI (si la prueba de resistencia INSTI se obtuvo como parte de la evaluación inicial).
- El paciente no debe tener evidencia de infección crónica por VHB.
- El paciente no debe estar tomando ningún medicamento concomitante que pueda reducir significativamente los niveles de cualquiera de los agentes antirretrovirales (p. Ej., La rifampicina reduce los niveles de dolutegravir).

Los pacientes que reciben dolutegravir-lamivudina idealmente deberían tener un recuento de CD4 > 200 células / microL. Un recuento bajo de CD4 no es una contraindicación para usar este régimen, pero generalmente evitamos dolutegravir-lamivudina en estos pacientes si existen otras buenas opciones de tratamiento, ya que pocos pacientes con inmunosupresión avanzada han sido tratados con dolutegravir-lamivudina. Además, en el ensayo comparativo que se describe a continuación, los que tenían un recuento bajo de CD4 tenían menos probabilidades de lograr una carga viral <50 copias en la semana 48, aunque los resultados más bajos se debieron principalmente al abandono del estudio, no al fracaso virológico (251).

Se encontró que dolutegravir-lamivudina tiene una eficacia similar en comparación con dolutegravir más tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina a las 48 semanas en dos grandes ensayos aleatorizados que incluyeron 1433 pacientes sin tratamiento previo con un ARN del VIH-1  $\leq$  500.000 copias / ml. En estos ensayos, la supresión virológica (ARN del VIH <50 copias / ml) se logró en el 91 y el 93 por ciento de los del grupo de dos o tres fármacos, respectivamente. Entre aquellos con fracaso virológico, no se observó resistencia relacionada con el tratamiento durante las 48 semanas de seguimiento, pero un paciente en el grupo de dos fármacos desarrolló resistencia tanto a lamivudina como a dolutegravir en la semana 144.

También se han estudiado otros regímenes de dos fármacos, como los que utilizan un inhibidor de la proteasa potenciado farmacológicamente (p. Ej., Darunavir potenciado) con dolutegravir o lamivudina. Sin embargo, los datos de alta calidad son limitados y, por lo general, no utilizamos estos regímenes alternativos de dos fármacos para la terapia inicial.

Consideraciones adicionales: ciertos pacientes tendrán afecciones o características concurrentes que afectarán la elección del régimen. Aunque muchos de estos pacientes pueden usar uno de los regímenes preferidos descritos anteriormente, algunos pueden beneficiarse de un régimen diferente que usa una combinación de NRTI con un tercer fármaco activo diferente, como un IP o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI). La decisión de utilizar un régimen alternativo se basa en las características específicas de la paciente (p. Ej., Condiciones comórbidas, inquietudes sobre la adherencia, deseo de quedar embarazada), el recuento de CD4 y la carga viral de la paciente y las interacciones farmacológicas. Si hay más de una condición comórbida, el médico debe revisar las opciones para cada escenario relevante y seleccionar la combinación más apropiada (250).

Pacientes con problemas de adherencia: los pacientes que tienen un alto riesgo de tomar su régimen de forma intermitente (p. Ej., Antecedentes de mala adherencia) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar virus resistentes a los medicamentos. Por lo tanto, administramos un régimen con una alta barrera a la resistencia, como una combinación de nucleósidos con bicitegravir, dolutegravir o un IP reforzado farmacológicamente como tercer agente.

Uno de los regímenes preferidos que contienen INSTI de tres fármacos debería ser adecuado para pacientes con problemas de adherencia. Sin embargo, si uno de estos regímenes no está disponible, entonces darunavir- cobicistat, coformulado con tenofovir alafenamida y emtricitabina , es una alternativa apropiada. En general, no utilizamos el régimen de dos fármacos dolutegravir-lamivudina para pacientes con problemas de adherencia debido a los datos limitados a largo plazo.

Pacientes con farmacorresistencia transmitida: Generalmente deben tratarse en consulta con un proveedor que tenga experiencia en el tratamiento de personas con virus farmacorresistentes. Para estos pacientes, la elección del régimen depende del patrón de resistencia específico.

Para la mayoría de los pacientes con farmacorresistencia transmitida, se puede utilizar uno de los regímenes preferidos de TAR de tres fármacos. En los Estados Unidos, el tipo más común de farmacorresistencia transmitida es la clase NNRTI. Además, cuando se transmite resistencia a los INTI, se ha encontrado que dolutegravir más tenofovir-emtricitabina o bicitegravir-emtricitabina-tenofovir alafenamida son eficaces, siempre que haya al menos un INTI completamente activo en el régimen. Sin embargo, en las raras

ocasiones en que un paciente tiene un alto nivel de resistencia a los INTI transmitidos (p. Ej., K65R), generalmente usamos darunavir potenciado más dolutegravir. Los otros regímenes de dos fármacos no tienen ninguna función (p. Ej., Dolutegravir o darunavir potenciado en combinación con lamivudina) en este contexto (248).

La resistencia inicial al INSTI es extremadamente infrecuente, y no se recomiendan las pruebas de rutina para determinar la resistencia inicial al INSTI, a menos que se sepa que la fuente tiene falla o resistencia al tratamiento con INSTI.

Regímenes para pacientes con afecciones comórbidas: La selección del régimen puede verse afectada por la presencia de ciertas afecciones comórbidas, como función renal reducida, osteoporosis, infección crónica por VHB, tuberculosis y enfermedad cardíaca.

Entornos con recursos limitados: La selección del régimen en entornos con recursos limitados se analiza en otra parte.

Personas en edad fértil / personas que están embarazadas: Al igual que otras personas, las que planean concebir o están embarazadas generalmente deben comenzar con un régimen que consiste en una combinación dual de INTI más un inhibidor de la integrasa. Los agentes antirretrovirales preferidos son aquellos para los que existe una experiencia sustancial y datos que documentan la eficacia virológica, la seguridad materna y fetal y la tolerabilidad durante el embarazo.

#### 1.13.9 AGENTES ANTIRRETROVIRALES Y COMBINACIONES QUE SE DEBEN EVITAR

Ciertos agentes antirretrovirales o combinaciones de medicamentos antirretrovirales no deben usarse debido a su toxicidad, falta de eficacia o antagonismo farmacológico.

##### ● Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI)

-Tenofovir y abacavir no proporcionan actividad aditiva o sinérgica cuando se usan juntos y pueden aumentar el riesgo de resistencia a ambos fármacos con falla virológica.

-La lamivudina y la emtricitabina no deben usarse juntas ya que estos agentes individuales son similares con la misma mutación de resistencia primaria (M184V).

-Los regímenes que incluyen tres NRTI no son tan eficaces como los regímenes que combinan fármacos de diferentes clases y ya no se recomiendan.

##### ● Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI)

-La combinación de efavirenz y nevirapina juntos produce más efectos secundarios y es menos eficaz que los regímenes estándar con cualquiera de los fármacos solos.(250)

-La etravirina no se ha estudiado en grandes ensayos clínicos aleatorizados en pacientes sin tratamiento previo y, por tanto, no se recomienda para estos pacientes.

●Inhibidores de proteasa (IP)

-Las combinaciones de IP dual no se recomiendan para la terapia inicial contra el VIH, ya que a menudo se asocian con anomalías importantes de los lípidos.

-Atazanavir debe administrarse con un agente potenciador farmacológico, especialmente si se administra con tenofovir.

●Inhibidores de CCR5: en general, los regímenes iniciales que contienen el inhibidor de CCR5 maraviroc no han sido tan eficaces como los comparadores. Como resultado, no usamos maraviroc como terapia inicial para pacientes sin tratamiento previo (250).

### **III.PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son los principales factores asociados a la falla virológica en mujeres con diagnóstico de VIH en la clínica condesa de la Ciudad de México?

#### **IV.JUSTIFICACION**

La Clinica condesa es un establecimiento de Salud que cuenta con una cantidad considerable de pacientes con diagnóstico de VIH, donde se da atención especializada dependiendo del padecimiento actual del paciente. El equipo de Medicina interna es el encargado de iniciar tratamiento antirretroviral en base a la patología de base, enfermedades crónico-degenerativas agregadas, con el fin de mantener a los pacientes en cargas virales indetectables, para disminuir así el riesgo de transmisión a parejas, hijos, para disminuir la incidencia de enfermedades oportunistas, prologar la vida en comparación con décadas anteriores, además de que los pacientes cuenten con una buena calidad de vida.

Dentro de los pacientes con VIH existen casos en que se desconoce las razones por las cuales los pacientes no continúan con su tratamiento antirretroviral ya que este es gratuito y sin importar el estado económico, todo paciente con diagnóstico de VIH es candidato para inicio de tratamiento.

Al ser mi especialidad de Ginecología y Obstetricia, mi enfoque seria hacia todas las mujer con diagnóstico de VIH, y los motivos por los cuales han llegado a suspender o suspenderían el tratamiento antirretroviral.

Este estudio es trascendente ya que para su realización no se necesita un gran monto económico, pero si no ayudaría a tener a la máxima cantidad de pacientes en control virológico, con disminución o que su transmisibilidad sea nula, y así conocer los motivos principales por los cuales nuestras pacientes suspenden el tratamiento, y si es necesario, crear, fortalecer programas para disminuir los factores causantes de la suspensión del tratamiento.

La vulnerabilidad es alta, ya que nos ayudaría a conocer los principales motivos de la interrupción del tratamiento y así crear nuevas alternativas o soluciones viables para disminuir la cantidad de pacientes que suspenden tratamiento.

Es factible ya que no se necesita gran cantidad de recursos o medios financieros y se puede llegar a modificar a diferentes grupos.

Los últimos datos son de hace una década, por lo que no existen nuevos estudios sobre los factores asociados a falla virológica. Es importante conocer si continúan siendo los mismos factores asociados o si han cambiado, para así realizar nuevos proyectos para disminuir dichos factores y mantener la carga viral indetectable y disminuir la transmisión de la enfermedad.

## **V.HIPOTESIS ALTERNA**

Existen factores asociados a la falla virológica en mujeres con diagnóstico de VIH en la clínica condesa de la Ciudad de México

## **VI.HIPOTESIS NULA**

No existen factores asociados a la falla virológica en mujeres con diagnóstico de VIH en la clínica condesa de la Ciudad de México.

## **VII.OBJETIVO GENERAL**

Conocer los factores asociados a la falla virológica en mujeres con diagnóstico de VIH en la clínica condesa de la Ciudad de México.

## **VIII.OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Conocer si el factor biológico embarazo, genero, salud mental, adolescencia se asocian a falla virológica en mujeres con VIH.
- Conocer si el factor social y cultural: educación, acceso a la atención médica, familia, amigos, religión, idioma, hábitos está asociado a falla virológica en mujeres con diagnóstico de VIH.
- Conocer el porcentaje de falla virológica asociado al factor biológico.
- Conocer el porcentaje de falla virológica asociado al factor social y cultural.



## **IX.MATERIAL Y METODOS.**

### **9.1 TIPO DE ESTUDIO**

Sociomédica, cuantitativo, analítico, observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

### **9.2 POBLACION EN ESTUDIO**

Mujeres con diagnóstico de VIH que en los últimos 5 años hayan estado en tratamiento antirretroviral y que presenten falla al tratamiento constatada por la determinación de carga viral en la clínica condesa de la Ciudad de México.

Criterios de inclusión.

- Mujeres con Diagnóstico de VIH que estén en falla virológica.

Criterios de no inclusión.

- Mujeres sin Diagnóstico confirmado de VIH.
- Mujeres que tengan diagnóstico de VIH con tratamiento antirretroviral menor a 6 meses.
- Mujeres con diagnóstico de VIH que hayan estado en tratamiento antirretroviral previo y que permanezcan indetectables.

Criterios de interrupción

- no aplica.

Criterios de eliminación

- Mujeres con diagnóstico de VIH que nunca han suspendido tratamiento antirretroviral.

Muestra

- No requiere cálculo de muestra se utilizaron censo de los últimos 5 años.

Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento

- El tipo de muestreo fue por conveniencia. La estrategia para reclutamiento de información fue mediante la consulta del expediente clínico.
- 

### **9.3 VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION.**

## VARIABLES

Variable	Tipo	Definición operacional	Escala de medición	Calificación
Edad	Dependiente Control	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del estudio	Cuantitativa nominal	Edad cumplida
Estado civil	Dependiente Control	situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes	Cuantitativa nominal	Soltero Casado Unión libre Viudo Divorciado
Nivel de escolaridad	Dependiente control	Máximo grado de estudios aprobado por las personas en cualquier nivel del Sistema Educativo Nacional	Cualitativa nominal	Primaria Secundaria Bachillerato Carrera técnica. Licenciatura
Ocupación	Dependiente control	Persona hace referencia a lo que ella se dedica.	Cualitativa Nominal	Ocupación

Ingreso económico	Dependiente control	Cantidad de dinero que recibe una persona en un mes	Cuantitativa discontinua	numero de ingreso
Uso de drogas	Dependiente control	Uso de sustancias recreativas.	Cualitativa ordinal	Si/ No
Enfermedad es agregadas	Dependiente control	Otras enfermedades que tenga en la actualidad además de VIH	Cualitativa nominal	Patologías agregadas
Edad de Diagnostico de VIH	Dependiente control	Edad en la que le diagnosticaron VIH.	Cuantitativa continua	Edad en anos.
Tiempo con Tratamiento ARV	Dependiente control	Cuanto tiempo a transcurrido desde la primera vez que inicio tratamiento antirretroviral hasta la actualidad.	Cuantitativa discontinua	Anos de tratamiento
Conteo de carga viral	Dependiente control	número de copias del virus por mililitro de sangre (copias/mL)	Cuantitativa discontinua	Numero de carga viral

Falla Viroológica	Dependiente control	Si tiene o no falla virológica	Cualitativa nominal	Si No
Tiempo de suspensión de tratamiento	Dependiente control	Numero de veces que ha suspendido tratamiento desde su diagnóstico de VIH	Cuantitativa discontinua	Numero de suspensiones.
Efectos secundarios de ARV	Dependiente control	Efectos secundarios de tratamiento antirretroviral	Cualitativa nominal	Efectos adversos
Religión	Dependiente control	Cuáles son sus creencias	Cualitativa nominal	Católica Creyente Atea Cristiana
Zona geográfica donde vive paciente	Dependiente control	Lugar donde vive	Cualitativa nominal	Estados Municipios delegación

#### 9.4 MEDICIONES E INSTRUMENTOS DE MEDICION

No aplica.

#### 9.5 ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS.

Se utilizará grafica de Excel que contenga las variables mencionadas.

Plan de análisis

- cuantitativa: media, mediana y moda.
- Cualitativa: tasa, porcentaje y rango

## X. IMPLICACIONES ETICAS.

Sin riesgo.

## XI. RESULTADOS

En el presente estudio se busco los factores asociados a la falla virológica en mujeres con VIH en la clínica condesa en la Ciudad de México.

Se seleccionaron un total de 75 mujeres con diagnóstico de VIH con falla virológica dentro de los rango de edad 10-19 años (3%), 20-29 años (27%), 30-39 años ( 33%), 40-49 años (23%), 50-59 años ( 11%), 60-69 años (2%), 70-79 años ( 1%). Gráfico 1.

El estado civil de las pacientes con VIH con falla de tratamiento: Soltera (47%), unión libre ( 40%), casada (5%), divorciada (4%), viuda (4%). Gráfico 2

Dentro de las creencias religiosas: católica (67%), ninguna creencia religiosa ( 24%), cristiana (5%), creyente (2%), santería (1%), desconocido (1%). Gráfico 3

Las principales zonas geográficas donde radican nuestras pacientes son:

Cuauhtémoc (16%), Venustiano Carranza (12%), Iztapalapa (8%), Benito Juárez (8%), Tláhuac (8%), Miguel Hidalgo (8%), Álvaro Obregón (7%), Xochimilco (5%)

Magdalena Contreras (4%), Iztacalco (4%), Coyoacán (4%), Azcapotzalco (3%), Chimalhuacán (3%), Cuajimalpa (3%), GAM (2%), Tlalpan (1%), Situación de calle (1%), Totoltepec (1%), Nezahualcóyotl (1%), desconoce (1%). Gráfico 4.

El nivel de escolaridad de las pacientes: secundaria completa (35%), primaria completa (20%), preparatoria completa (20%), secundaria incompleta (7%), primaria incompleta (7%), ninguna (3%), técnica (2%), Licenciatura en curso (2%), Licenciatura completa (2%), bachillerato incompleto (2%). Grafica 5.

Las principales ocupaciones de las pacientes son: hogar (50 %), empleada (13%)

desempleada (9%), comerciante (9%), estilista (5%), estudiante (4%), terapeuta (2%), chofer (2%), franelera (2%), plomería (2%), mesera (2%). Grafica 6.

Otro de los factores asociados a falla virológica es la edad de diagnóstico de VIH con rangos de edad son: 20-29 años (31%), 16-19 años (23%), 30-39 años ( 23%), 40-49 años ( 12%), Nacimiento (8%), 50-59 años (2%), 60-69 años (1%). Grafica 7

Dentro de los factores asociados se encuentra el uso de drogas correspondiendo a los siguientes porcentajes: negadas (37%), estimulantes (16%), alcohol (12%), sustancias alucinógenas (12%), tabaco y alcohol (11%), depresoras (10%), tabaco (2%). Grafica 8

El tiempo de suspensión de tratamiento antirretroviral: 1 año (56%), Intermitente (20%), 1 mes (2%), 2 meses (2%), 3 meses (2%), 4 meses (2%), 6 meses (2%), 8 meses ( 2%), 3 años ( 2%), 4 años (2%), 5 meses (1%), 9 meses (1%), 5 años ( 1%)

12 años (1%). Grafica 9

Cuentan con enfermedades agregadas como son: psicológicas (18%), bacterianas (15%), negadas (14%), metabólicas (13%), virales (13%), respiratorias (8%), cancerígenas (5%), cardíacas (5%), hormonales (4%), infecciosas (3%), parasitarias (1%) renales (1%). Grafica 10

Las causas de suspensión de tratamiento fueron: mal apego a tratamiento antirretroviral (37%), cambio de residencia ( 12%), abuso de sustancias (11%), abandono ( 8%), causas desconocidas ( 6%), depresión (4%), Efectos adversos (4%), desempleo (3%), embarazo (3%), pérdida de seguro social (3%), no aceptación de enfermedad (3%), problemas familiares (2%), pirosis (2%), interacción farmacológica (2%) Grafica 11.

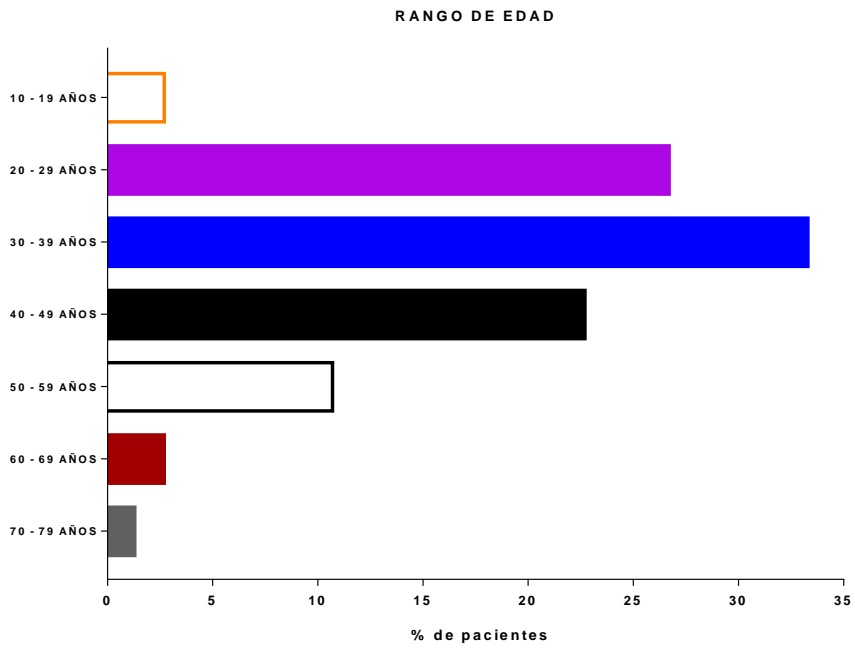


Grafico 1.

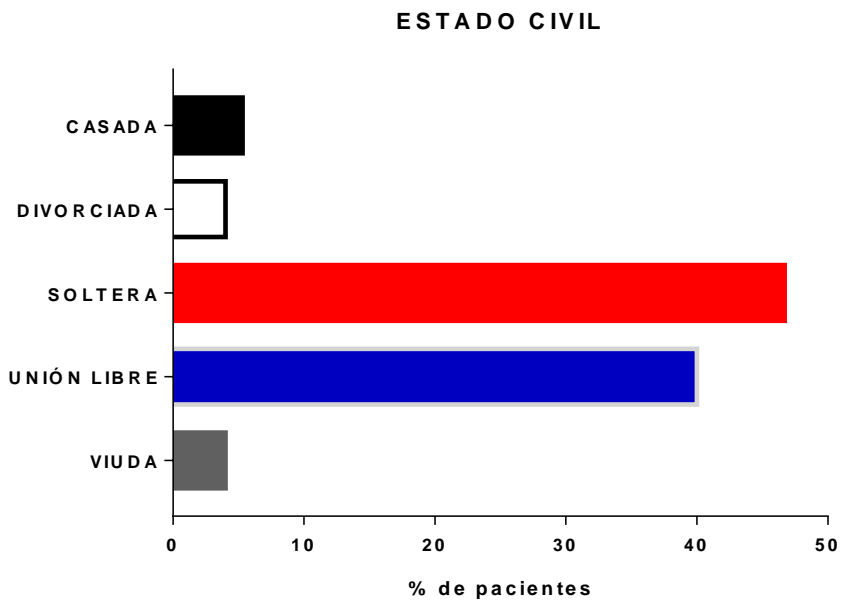
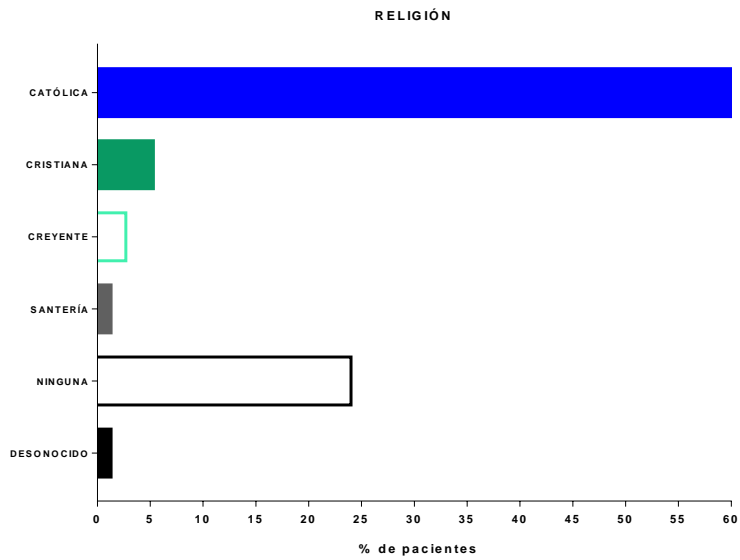
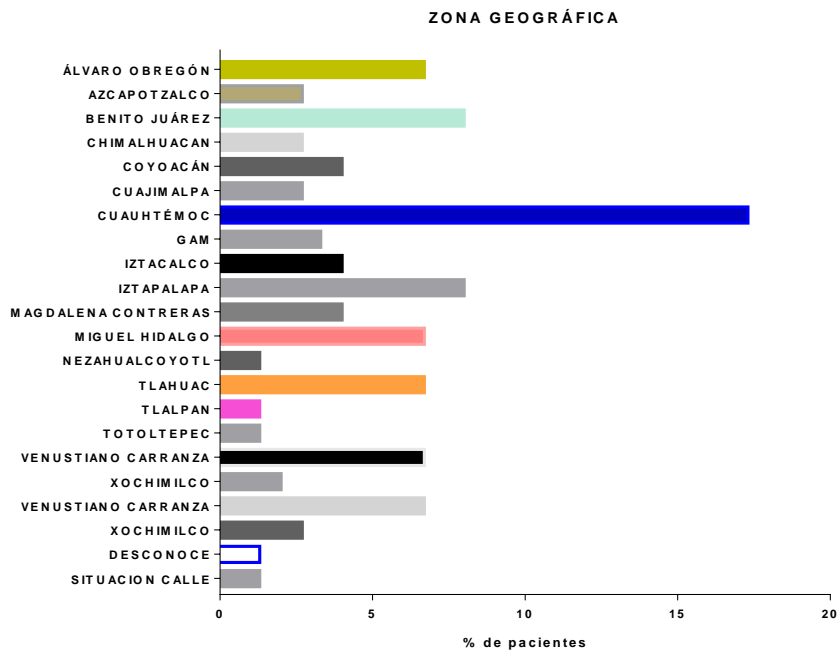


Gráfico 2



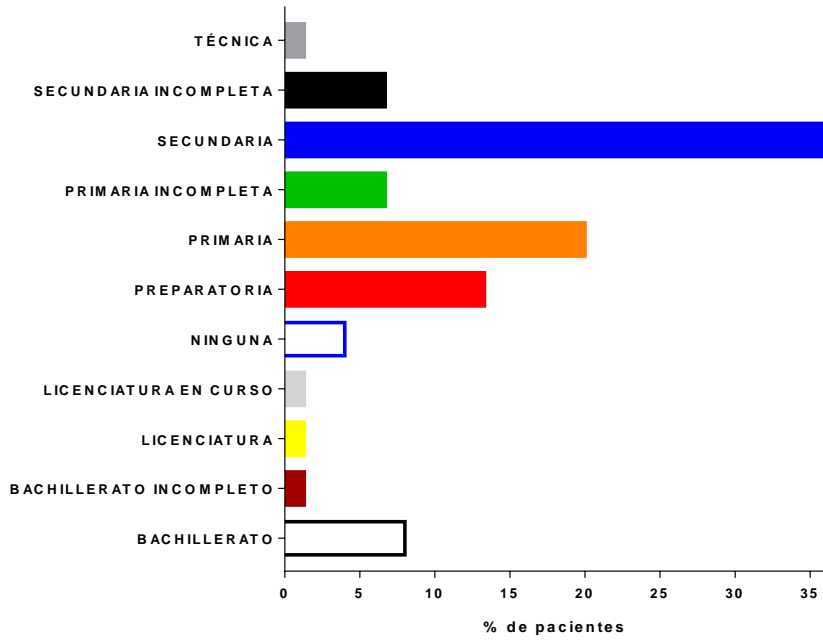
Grafica 3.



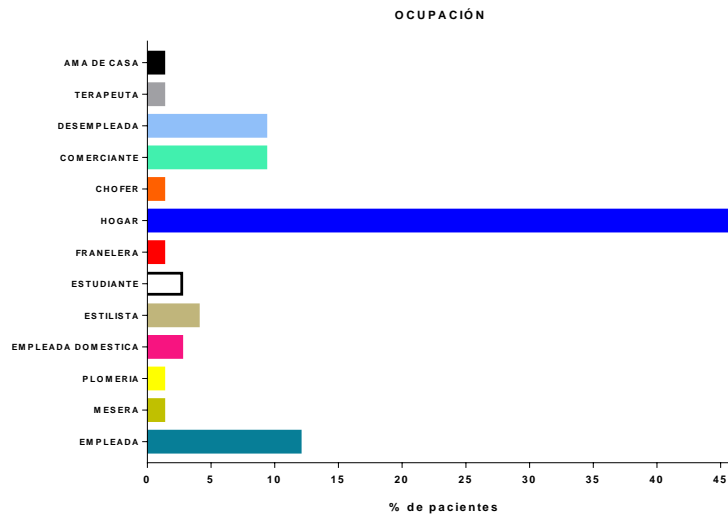
Grafica 4.



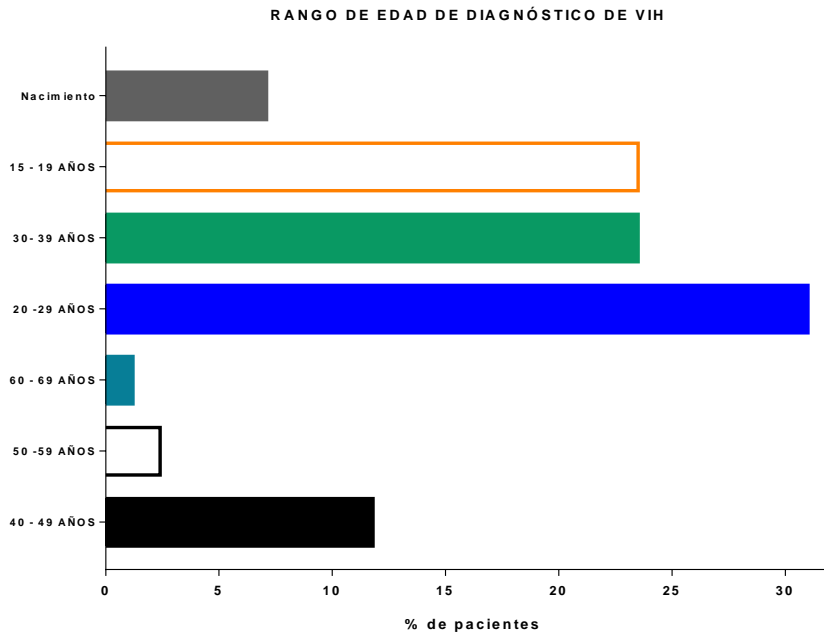
## ESCOLARIDAD



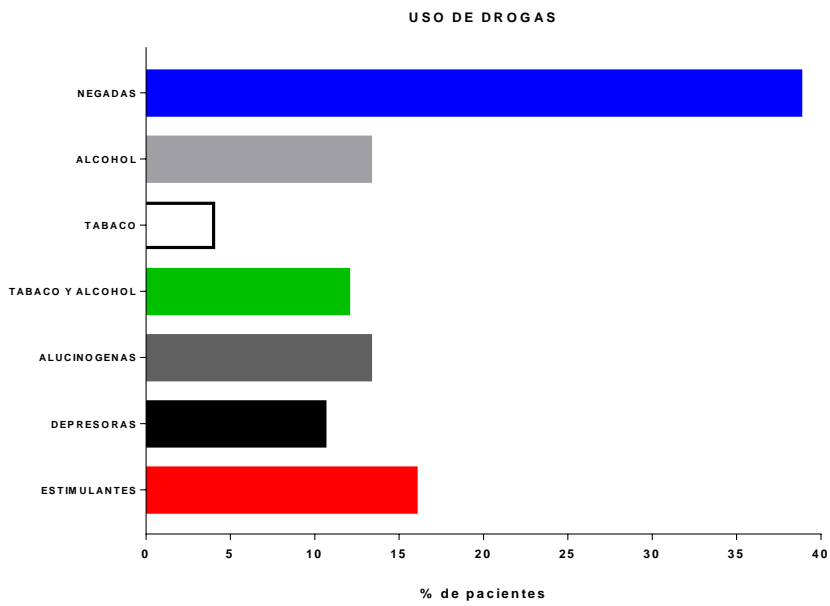
Grafica 5



Grafica 6

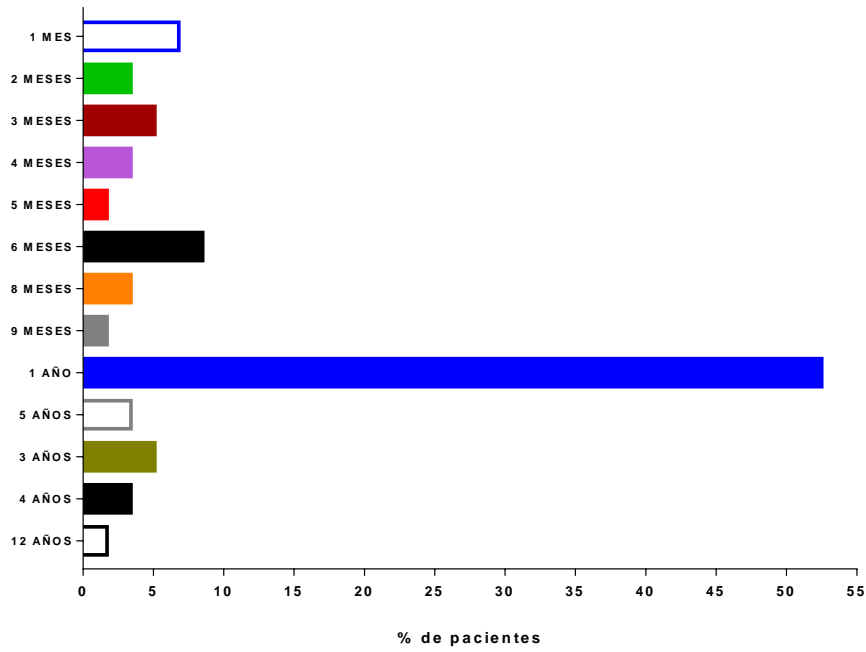


Grafica 7.



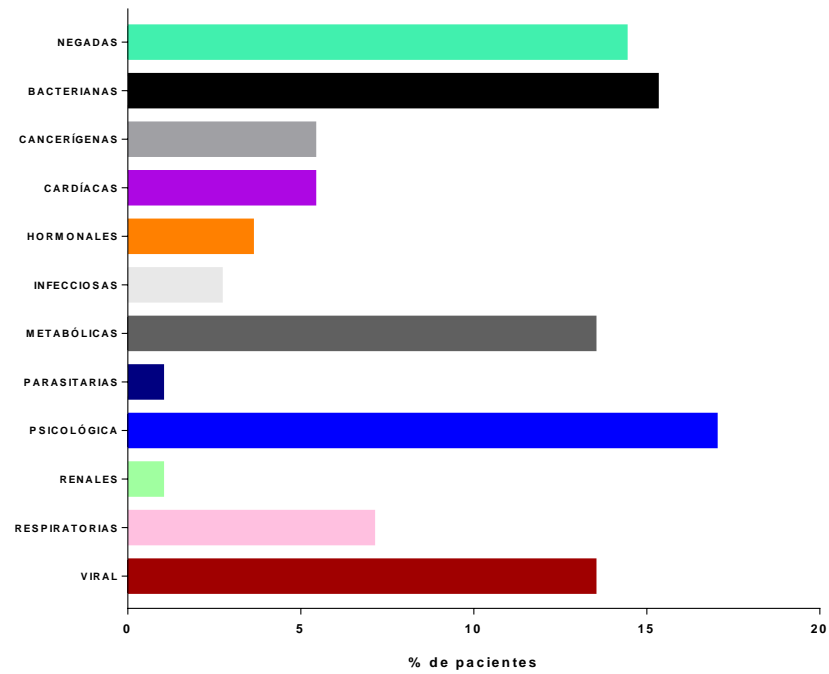
Grafica 8

TIEMPO DE TRATAMIENTO

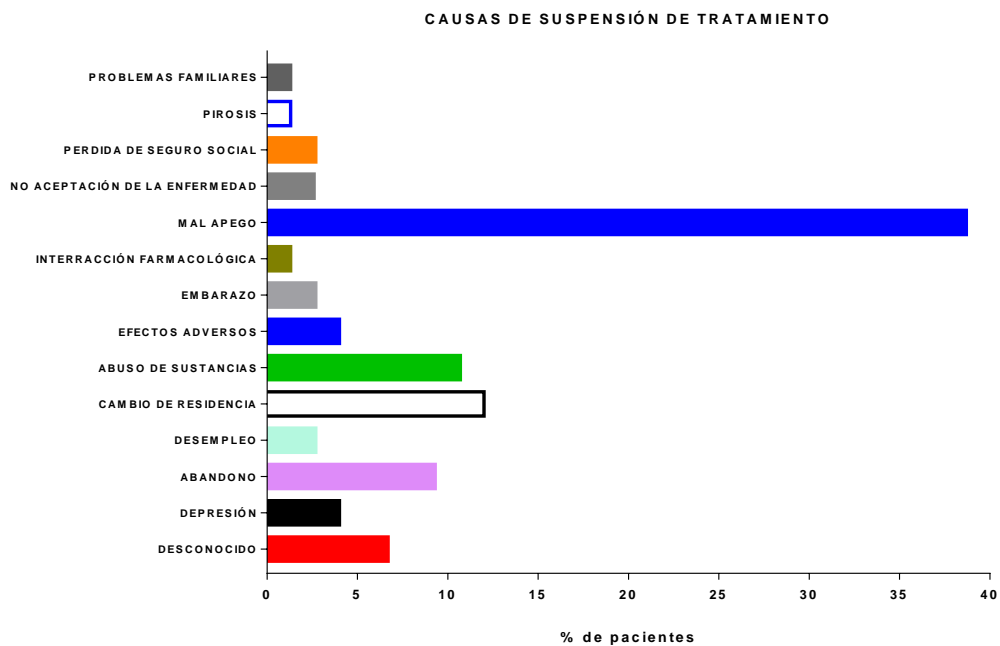


Grafica 9

ENFERMEDADES AGREGADAS



Grafica 10



Grafica 11.

Resultados de análisis de regresión

	Coeficiente B	Intervalo de confianza al 95%	EE	Valor de p
Edad, años	2646.91	(-3600.05-8893.87)	3133.72	0.4
Escolaridad, grados de escolaridad	-4918.52	(-87330.53-77493.49)	41341.12	0.9
Uso de drogas	-25674.08	(-174744.54-123396.37)	74779.62	0.7
Alcoholismo	70066.94	(-81603.84-221737.73)	76084.05	0.4
Tabaquismo	-88826.33	(-251491.83-73839.17)	81599.43	0.3

Uso de drogas depresoras	100102.69	(-268433.21-468638.58)	184872.15	0.6
Uso de drogas estimulantes	25748.48	(-171749.18-223246.14)	99072.62	0.8
Uso de drogas alucinógenas	69035.68	(-143386.50-281457.87)	106559.35	0.5
Edad del diagnóstico, años	3119.48	(-2547.51-8786.48)	2842.79	0.3
Tiempo con tratamiento antirretroviral, años	-131.98	(-11821.97-11558.00)	5864.16	0.9

Tabla 7

## XII. ANALISIS DE RESULTADOS

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), puede ser prevenida y controlada gracias a la detección temprana y al desarrollo de medicamentos antirretrovirales para su tratamiento.

La infección por VIH se puede dividir en las siguientes etapas:

- Transmisión viral.
- Infección aguda por VIH (también denominada infección primaria por VIH o síndrome de seroconversión aguda, entre otros términos)
- Infección crónica por VIH, que se puede subdividir en las siguientes etapas:
  - Infección crónica, sin SIDA.
  - SIDA, caracterizado por un recuento de células CD4 <200 células / microlitro o la presencia de cualquier condición que defina el SIDA.
  - Infección avanzada por VIH, caracterizada por un recuento de células CD4 <50 células / microL

La Organización Mundial de la Salud ha establecido definiciones de casos para estandarizar la descripción de la infección por VIH según el recuento de CD4 y el estadio clínico de la enfermedad (9).

La vida media del VIH en suero es de aproximadamente 1,2 días, aproximadamente 24 horas intracelular y aproximadamente seis horas como virus extracelular. Alrededor del 30 por ciento de la carga viral corporal total se transfiere a diario. Además, del 6 al 7 por ciento de las células CD4 se renuevan cada día, y el suministro total de células CD4 se

renueva cada 15 días. La implicación de estas observaciones es que "el SIDA es principalmente una consecuencia de la replicación continua y de alto nivel del VIH, que conduce a la muerte de linfocitos CD4 mediada por virus e inmunitarios"(75).

1.4.5 Características de laboratorio: En la infección temprana por VIH, que es un período de replicación viral rápida e infección de células T CD4, el nivel de ARN viral suele ser muy alto (p. Ej., > 100.000 copias / ml) y el recuento de células CD4 puede descender transitoriamente.

La rápida disminución de las células CD4 periféricas en las primeras etapas de la infección por VIH puede reflejar la destrucción de las células CD4 o un desplazamiento de las células CD4 de la sangre periférica al tejido linfático. Después de un año, la tasa de disminución de las células CD4 se ralentiza, con un promedio de disminución de 50 células / microL por año,(81) con un rango de disminución de 30 a 90 células / microL por año. En consecuencia, existe un amplio intervalo de tiempo hasta la progresión a un recuento de células CD4 <200 células / microL.

Definición: El SIDA es el resultado de una infección crónica por VIH y el consiguiente agotamiento de las células CD4. Se define como un recuento de células CD4 <200 células / microlitro o la presencia de cualquier condición que defina el SIDA independientemente del recuento de células CD4.

Antes de la introducción y el uso generalizado del TAR combinado, las enfermedades asociadas al SIDA eran la principal causa de morbilidad y mortalidad asociadas con la infección por VIH.

Estas enfermedades oportunistas ocurren típicamente cuando el recuento de células CD4 ha disminuido a <200 células / microlitro, aunque pueden ocurrir con recuentos de células CD4 más altos (88).

El VIH tiene varios objetivos que incluyen células dendríticas, macrófagos y células T CD4 +. El VIH-1 ingresa con mayor frecuencia al huésped a través de la mucosa anogenital. La proteína de la envoltura viral, la glicoproteína (GP) -120, se une a la molécula CD4 en las células dendríticas. Las células dendríticas intersticiales se encuentran en el epitelio cervicovaginal, así como en el tejido amigdalino y adenoideo, que pueden servir como células diana iniciales en infecciones transmitidas a través del sexo genital-oral ( 92).

La infección por VIH recién adquirida se debe más comúnmente a la transmisión de virus de trópico de macrófagos que a virus de células T trópicas (93). La entrada del virus en estas células está mediada por diferentes correceptores. Para entrar en los macrófagos, GP-120 debe unirse al receptor de quimiocinas CCR5 así como al CD4(94,95). Los virus

trópicos de macrófagos se denominan R5 en comparación con los virus trópicos de células T, que se denominan X4, según el receptor CXCR4 de estas células.

Los niveles de ARN del VIH aumentan rápidamente desde la primera medida cuantificable hasta un nivel máximo que suele coincidir con la seroconversión (108,109). Sin embargo, un período de viremia de bajo nivel que precede a la viremia acelerada puede ser más común.

Concomitante con la evolución de la inmunidad específica contra el VIH, principalmente debido a la aparición de linfocitos T citotóxicos CD8 + específicos del virus, los niveles de ARN plasmático descienden de manera precipitada de 2 a 3 logaritmos y los síntomas del síndrome retroviral agudo se resuelven. En ausencia de terapia antirretroviral, los niveles plasmáticos de ARN del VIH se estabilizarán en el "punto de ajuste" dado por un individuo dentro de los seis meses posteriores a la infección (112). Los factores del huésped, los factores del virus y las intervenciones farmacológicas, que determinan este punto de ajuste.

Dentro de los que se encuentran : La susceptibilidad genética, donde se han descrito personas que están muy expuestas (inyección de drogas o profesionales del sexo) aunque siguen siendo seronegativas al VIH (118). Se han encontrado cuatro polimorfismos de un solo nucleótido (CCR-2, CCR5, MIP1A e IL2) se asociaron significativamente con la susceptibilidad a la infección por VIH en diferentes modelos genéticos. El más estudiado de estos factores genéticos es el receptor de quimiocinas CC 5 (CCR5), un correceptor principal del VIH (95). CCR5 (delta) 32 es un alelo que contiene una delección de 32 pares de bases y codifica un correceptor no funcional. Los homocigotos CCR5 (delta) 32 (personas que heredaron el alelo de ambos padres) son muy resistentes a la infección por VIH. Los pacientes que son heterocigotos para la delección de 32 pares de bases pueden adquirir la infección por VIH, pero tienen una tasa de progresión más lenta.

Si bien la mortalidad por enfermedades oportunistas se ha vuelto mucho menos común con el uso generalizado de TAR eficaz, la muerte por SIDA todavía ocurre en personas con diagnóstico tardío y en aquellos que tienen dificultades para recibir atención o adherirse a la TAR. En ausencia de un TAR eficaz, la mediana de supervivencia de los pacientes con infección por VIH avanzada (recuento de células CD4 <50 células / microlitro) es de 12 a 18 meses. La mayoría de los pacientes que mueren por complicaciones relacionadas con el SIDA tienen recuentos de células CD4 en este rango.

Con el tratamiento antirretroviral, el pronóstico para una persona con SIDA o VIH avanzado mejora dramáticamente. La recuperación prevista del recuento de CD4 es menor que la de una persona que inició el TAR antes de la infección. Además, para alguien con un recuento de CD4 por debajo de 200 células / microL, y especialmente

para una persona con un recuento de CD4 por debajo de 50 células / microL, los 6 a 12 meses después de iniciar el TAR pueden complicarse por el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

El diagnóstico de infección por VIH aguda o temprana se establece mediante la detección de viremia de VIH en el contexto de un patrón de prueba de VIH particular (es decir, inmunoensayo de detección negativo O un inmunoensayo de combinación de anticuerpo / antígeno positivo con un inmunoensayo de anticuerpo solo negativo). Sin embargo, debido a la creciente sensibilidad de los inmunoensayos disponibles, un individuo con infección aguda o temprana por VIH ya puede tener inmunoensayos completamente reactivos además de viremia detectable.

El algoritmo recomendado para el cribado implica un inmunoensayo combinado de antígeno / anticuerpo de cuarta generación inicial con un inmunoensayo confirmatorio de diferenciación de VIH-1 / VIH-2 solo de anticuerpos, seguido de una prueba viral del VIH si hay una discrepancia (158). En este algoritmo, el VIH agudo o temprano se diagnostica cuando el inmunoensayo inicial es reactivo, el segundo inmunoensayo no es reactivo y la prueba viral detecta el ARN del VIH repetidamente o en un nivel alto.

El inicio inmediato del TAR reduce la probabilidad de transmisión del VIH a otras personas y puede reducir el tamaño del reservorio de VIH latente, lo que potencialmente hace que los pacientes sean elegibles para futuras estrategias de investigación de erradicación del VIH. El TAR temprano también puede mejorar los síntomas relacionados con la infección aguda por VIH.

La tasa de progresión de la infección por VIH muestra una enorme variación de pacientes individuales en ausencia de terapia antirretroviral (TAR). Por lo general, las personas con VIH que no toman TAR experimentan una pérdida progresiva lenta de células T CD4 y progresan al SIDA en un período de 5 a 10 años. Sin embargo, algunos pacientes progresan al SIDA con relativa rapidez, incluso dentro de uno o dos años después de adquirir el VIH, mientras que otros individuos raros mantienen cargas virales bajas y recuentos de CD4 normales durante > 10 años sin tratamiento ("controladores del VIH").

Los factores que pueden influir en la tasa de progresión del VIH, como el recuento inicial de CD4, la carga viral, las coinfecciones, la respuesta inmune del huésped y los factores genéticos, la edad y posiblemente el uso de sustancias. Otros de los factores sería el factor viral, las características del propio virus también pueden influir en la tasa de progresión del VIH. También los factores inmunológicos y genéticos pueden afectar la progresión de la enfermedad, dentro de los cuales se incluye las células T CD8. Los números absolutos bajos de células T CD8 + específicas del VIH se correlacionan con resultados de supervivencia deficientes. El alelo HLA-B57 se ha relacionado con un punto de ajuste viral más bajo después de la infección aguda por VIH (142). También se asocia con el control del VIH a largo plazo y la hipersensibilidad al abacavir. La mutación



CCR5-delta 32 son muy resistentes a la infección por VIH. Los pacientes que son heterocigotos para la delección de 32 pares de bases pueden adquirir la infección por VIH, pero tienen una tasa de progresión más lenta. La coinfección con ciertos patógenos puede acelerar la tasa de progresión del VIH (143-147). Las tasas de progresión parecen similares por sexo, raza y categoría de riesgo si se ajustan a la calidad de la atención. Múltiples estudios han demostrado que el aumento de edad en el momento de la infección por el VIH se asocia con una progresión más rápida al sida en ausencia de TAR (126). El uso de sustancias en especial el de drogas inyectables pueda afectar la progresión de la enfermedad del VIH. Los fármacos, como los opioides, pueden aumentar la replicación del VIH in vitro. Además, el consumo de drogas puede afectar negativamente a la adherencia a la medicación y al acceso a la atención. Se ha demostrado que el consumo de alcohol reduce los niveles de recuento de CD4. En los pacientes que no reciben TAR, el consumo excesivo de alcohol se asoció con un recuento de células CD4 más bajo en comparación con los pacientes que tenían antecedentes de abstinencia.

A todas las personas se les debe ofrecer terapia antirretroviral (TAR), independientemente del recuento de CD4 o la carga viral. El tratamiento produce una supresión sostenida del ARN del VIH, mejora de la inmunidad celular (recuento de CD4), reducción de la activación inmunitaria del VIH (p. Ej., Citocinas proinflamatorias, inflamación crónica y activación de células T) y disminución de la transmisión del VIH a otros. Sin embargo, el acceso a la atención y los resultados del tratamiento pueden diferir según los factores demográficos y psicosociales.

La recuperación inmunológica con ART y supresión viral efectiva, la respuesta esperada de las células CD4 es un aumento de aproximadamente 50 a 150 células / microL en un año, seguido de aumentos incrementales más lentos de 50 a 100 células / microL por año hasta que se alcanza un nivel de estado estable alcanzado. (183- 185). En un estudio, aproximadamente una cuarta parte de las personas experimentaron una meseta en el aumento del recuento de CD4 después del cuarto año (186). Los factores que se correlacionan con la recuperación reducida de CD4 incluyen la edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de ciertas coinfecciones (187,188).

El TAR cambia drásticamente el curso del VIH, lo que lleva a una esperanza de vida casi normal, especialmente cuando el tratamiento se inicia temprano en el curso de la infección y con un recuento basal alto de CD4. El TAR tiene como resultado una disminución en la incidencia de condiciones comórbidas relacionadas con el VIH y una mejora en los resultados entre quienes desarrollan una enfermedad comórbida. La supresión del ARN del VIH conduce a una reducción de la activación inmunitaria del VIH, que de lo contrario puede provocar daño en los órganos terminales. El estándar de atención hoy en día es tratar a casi todas las personas infectadas por el VIH con TAR, independientemente del recuento de CD4. (218).

Las condiciones comórbidas entre los pacientes con VIH, los episodios graves no relacionados con el sida son más frecuentes y se asocian con tasas más altas de mortalidad que los episodios relacionados con el sida. Los factores que predicen de forma independiente la muerte debido a eventos no relacionados con el SIDA incluyen diabetes, edad avanzada y estado de hepatitis B / hepatitis C.

Para la mayoría de los pacientes que están listos para comenzar el tratamiento, sugerimos que se prescriba el TAR el mismo día del diagnóstico confirmado o en su visita inicial a la clínica, incluso si no se han obtenido todos los resultados de las pruebas de laboratorio iniciales (p. Ej., Panel metabólico básico, recuento de CD4 , Genotipo de VIH, HLA-B \* 5701, serología de hepatitis B).

Los regímenes de tratamiento generalmente deben basarse en tenofovir y tener una alta barrera a la resistencia (p. Ej., Bictegravir-emtricitabina-tenofovir alafenamida, dolutegravir más tenofovir alafenamida-emtricitabina o darunavir potenciado farmacológicamente más tenofovir alafenamida-emtricitabina). Los regímenes que contienen abacavir o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) y regímenes que ahorran inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (NRTI) no deben usarse para el inicio del TAR el mismo día si no se dispone de pruebas de referencia, ya que esta información debe revisarse antes de uno de estos regímenes pueden iniciarse.

Para los pacientes que pueden tener obstáculos para tomar la terapia diaria (ej. debido al abuso de sustancias, depresión, falta de vivienda), generalmente no deberá demorarse el TAR. En tales pacientes, iniciamos un régimen de TAR con una alta barrera para desarrollar resistencia mientras abordamos las preocupaciones específicas sobre la adherencia. (237)

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) implica el uso de una terapia antirretroviral combinada (TAR). El uso de estos regímenes de múltiples fármacos reduce sustancialmente la progresión al SIDA, las infecciones oportunistas, las hospitalizaciones y la muerte. La selección de medicamentos podría incluir potencialmente más de 30 medicamentos antirretrovirales disponibles en 5 clases principales, pero cuatro clases de medicamentos antirretrovirales se utilizan normalmente en los regímenes iniciales. Éstas incluyen: inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI) de nucleósidos (y nucleótidos), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), inhibidores de proteasa (IP), inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI)

Las consideraciones que se deben tener antes de iniciar un tratamiento antirretroviral son: condiciones comórbidas del paciente y el grado de disfunción orgánica; en mujeres en edad fértil, se debe realizar una prueba de embarazo. El nivel de ARN del VIH en plasma ( "carga viral ") y el recuento de células CD4.El impacto de los factores relacionados con

el régimen en sí (p. Ej., Cantidad de píldoras, tamaño de la píldora, potencial de interacciones medicamentosas, necesidades de alimentos / ayuno); la disponibilidad y costo de medicamentos; Pruebas de resistencia a los medicamentos de referencia utilizando un ensayo del genotipo del VIH para detectar la presencia y / o las características del virus resistente a los medicamentos, que se ha informado que llega al 16 % en pacientes sin tratamiento previo. Esta prueba debe incluir transcriptasa inversa (transcriptasa inversa nucleósido y no nucleósido) y resistencia a inhibidores de proteasa.

Para los pacientes que no han recibido tratamiento, generalmente recomendamos un régimen de terapia antirretroviral (ART) que contenga el par de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) tenofovir más emtricitabina o lamivudina , y un tercer agente de una clase diferente.

Los regímenes preferidos para la mayoría de los pacientes que inician un régimen antirretroviral, sugerimos uno de los siguientes regímenes que contengan inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI):, Bictegravir-emtricitabina-tenofovir alafenamida, dolutegravir más tenofovir alafenamida-emtricitabina

Si no se dispone de tenofovir alafenamida (TAF) y el paciente está sano, dolutegravir más tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina es una alternativa razonable. Aunque el TAF se asocia con menos toxicidad renal y tiene menos efecto sobre la densidad ósea que el tenofovir disoproxil fumarato (TDF), el TDF sigue siendo una opción eficaz y bien tolerada para pacientes con función renal normal y para aquellos sin evidencia de enfermedad ósea.

El régimen de píldora única dolutegravir-abacavir-lamivudina también es eficaz para suprimir la carga viral; sin embargo, no solemos elegir este régimen para la terapia inicial, ya que existe un mayor cuerpo de evidencia que respalda la seguridad y tolerabilidad de un régimen que contiene tenofovir.

La justificación de los regímenes preferidos está respaldados como el uso de un INSTI como parte de la terapia inicial se derivan de varios ensayos clínicos comparativos que han demostrado una eficacia equivalente y, en algunos casos, superior en comparación con los inhibidores de la proteasa (IP) potenciados y efavirenz.

Dos estudios representativos que apoyan la superioridad de los regímenes que contienen INSTI son: Bictegravir o dolutegravir por varias razones. Tienen una alta barrera de resistencia.

Con los pacientes con problemas de adherencia tienen un alto riesgo de tomar su régimen de forma intermitente (p. Ej., Antecedentes de mala adherencia) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar virus resistentes a los medicamentos. Por lo tanto, administramos un régimen con una alta barrera a la resistencia, como una combinación

de nucleósidos con bictegravir, dolutegravir o un IP reforzado farmacológicamente como tercer agente. Uno de los regímenes preferidos que contienen INSTI de tres fármacos debería ser adecuado para pacientes con problemas de adherencia. Sin embargo, si uno de estos regímenes no está disponible, entonces darunavir- cobicistat, coformulado con tenofovir alafenamida y emtricitabina, es una alternativa apropiada. En general, no utilizamos el régimen de dos fármacos dolutegravir-lamivudina para pacientes con problemas de adherencia debido a los datos limitados a largo plazo.

### **XIII. DISCUSION**

En el presente estudio se busco los factores asociados a la falla virológica en mujeres con VIH en la clínica condesa en la Ciudad de México.

Se seleccionaron un total de 75 mujeres con diagnóstico de VIH con falla virológica dentro de los rango de edad 10-19 años (3%), 20-29 años (27%), 30-39 años ( 33%), 40-49 años (23%), 50-59 años ( 11%), 60-69 años (2%), 70-79 años ( 1%). Gráfico 1. Por lo que se observa que la edad de mayor predominio para la falla virológica se encuentra en edades reproductivas.

Dentro de los factores de mayor importancia en este estudio pero que no contaron con un valor de  $p < .05$ , por lo que no soy de significancia para la falla virológica, se encuentran el uso de tabaquismo con un valor de  $p$  de .3, el alcoholismo con un valor de  $p$  de 0.4, uso de drogas estimulantes con una  $p$  de 0.5, edad de diagnóstico con un valor de  $p$  0.3, siendo de importancia que al contar con diagnostico de VIH en edades muy tempranas, los años de progresión de enfermedad, el uso constante de medicamentos durante un tiempo prologado podría estar asociado a la falla virológica.

### **XIV. CONCLUSIONES.**

### **XV. BIBLIOGRAFIA**

1. OMS, VIH/sida. Datos y cifras. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Censida. Boletín - 1 de Diciembre, Día Mundial del sida / México, 2019. Disponible en [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/513718/BOLETIN\\_D\\_A\\_MUNDIAL\\_28\\_NOV\\_VFIN.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/513718/BOLETIN_D_A_MUNDIAL_28_NOV_VFIN.pdf)
3. Censida. La epidemia del VIH y el sida en México. Disponible en
4. [http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/epidemiologia/L\\_E\\_V\\_S.pdf](http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/epidemiologia/L_E_V_S.pdf)
5. ensida. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de SIDA, Actualización al 11 de Noviembre de 2019. DGE; 2019. Disponible en:

- [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/513720/RN\\_D\\_a\\_Mundial\\_sida\\_2019.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/513720/RN_D_a_Mundial_sida_2019.pdf)
6. ONUSIDA. Las comunidades marcan la diferencia. Disponible en [https://www.unaids.org/es/resources/campaigns/WAD\\_2019](https://www.unaids.org/es/resources/campaigns/WAD_2019)
  7. Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine. Disponible en <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/>
  8. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* 2013; 8:e81355.
  9. World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunologic classification of HIV-related disease in adults and children. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2007, 1-48.
  10. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:921.
  11. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001;357:1149.
  12. Dorak MT, Tang J, Penman-Aguilar A, et al. Transmission of HIV-1 and HLA-B allele-sharing within serodiscordant heterosexual Zambian couples. *Lancet* 2004; 363:2137.
  13. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003; 17:1871.
  14. Branson BM, Stekler JD. Detection of acute HIV infection: we can't close the window. *J Infect Dis* 2012; 205:521.
  15. Branson BM, Ginocchio CC. Introduction to 2013 Journal of Clinical Virology supplement on HIV testing algorithms. *J Clin Virol* 2013; 58 Suppl 1:e1.
  16. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989; 299:154.
  17. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993; 168:1490.
  18. Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis – UpToDate.
  19. Brian R. La historia natural y las características clínicas de la infección por el VIH en adultos y adolescentes. UpToDate. Paul E Sax, MD, abril 2021. <https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv-infection-in-adults-and-adolescents/print?sear%E2%80%A6>
  20. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov.pbidi.unam.mx:8080/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf> (Accessed on August 05, 2019).

21. Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, et al. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *N Engl J Med* 2016; 374:2120.
22. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *N Engl J Med* 1997;336:919.
23. Kared H, Lelièvre JD, Donkova-Petrini V, et al. HIV-specific regulatory T cells are associated with higher CD4 cell counts in primary infection. *AIDS* 2008; 22:2451.
24. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993; 168:1490.
25. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med* 2001; 134:25.
26. Braun DL, Kouyos RD, Balmer B, et al. Frequency and Spectrum of Unexpected Clinical Manifestations of Primary HIV-1 Infection. *Clin Infect Dis* 2015; 61:1013.
27. Crowell TA, Colby DJ, Pinyakorn S, et al. Acute Retroviral Syndrome Is Associated With High Viral Burden, CD4 Depletion, and Immune Activation in Systemic and Tissue Compartments. *Clin Infect Dis* 2018; 66:1540.
28. Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2008; 3:10.
29. Kelley CF, Barbour JD, Hecht FM. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:445
30. Lavreys L, Baeten JM, Chohan V, et al. Higher set point plasma viral load and more severe acute HIV type 1 (HIV-1) illness predict mortality among high-risk HIV-1-infected African women. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1333.
31. McKellar MS, Cope AB, Gay CL, et al. Acute HIV-1 infection in the Southeastern United States: a cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29:121.
32. Quinn TC. Acute primary HIV infection. *JAMA* 1997; 278:58.
33. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989; 299:154.
34. Gaines H, von Sydow M, Pehrson PO, Lundbegh P. Clinical picture of primary HIV infection presenting as a glandular-fever-like illness. *BMJ* 1988; 297:1363.
35. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 125:257.
36. Tindall B, Cooper DA. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. *AIDS* 1991; 5:1.
37. Valle SL. Febrile pharyngitis as the primary sign of HIV infection in a cluster of cases linked by sexual contact. *Scand J Infect Dis* 1987; 19:13.
38. de Jong MD, Hulsebosch HJ, Lange JM. Clinical, virological and immunological features of primary HIV-1 infection. *Genitourin Med* 1991; 67:367.
39. Lapins J, Gaines H, Lindbäck S, et al. Skin and mucosal characteristics of symptomatic primary HIV-1 infection. *AIDS Patient Care STDS* 1997; 11:67.

40. Stamm WE, Handsfield HH, Rompalo AM, et al. The association between genital lcerdisease and acquisition of HIV infection in homosexual men. *JAMA* 1988; 260:1429.
41. Rabeneck L, Popovic M, Gartner S, et al. Acute HIV infection presenting with painfulswallowing and esophageal ulcers. *JAMA* 1990; 263:2318.
42. Calabrese LH, Proffitt MR, Levin KH, et al. Acute infection with the humanimmunodeficiency virus (HIV) associated with acute brachial neuritis and exanthematousrash. *Ann Intern Med* 1987; 107:849.
43. Rizzardi GP, Tambussi G, Lazzarin A. Acute pancreatitis during primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1997; 336:1836.
44. Molina JM, Welker Y, Ferchal F, et al. Hepatitis associated with primary HIV infection.*Gastroenterology* 1992; 102:739.
45. Meersseman W, Van Laethem K, Lagrou K, et al. Fatal brain necrosis in primary HIVinfection. *Lancet* 2005; 366:866.
46. Ho DD, Sarngadharan MG, Resnick L, et al. Primary human T-lymphotropic virus type IIIinfection. *Ann Intern Med* 1985; 103:880.
47. Ho DD, Rota TR, Schooley RT, et al. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neuraltissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiencysyndrome. *N Engl J Med* 1985; 313:1493.
48. Ambrosioni J, Artigues F, Nicolás D, et al. Neurological involvement in patients withacute/recent HIV-1 infection. A case-control study. *J Neurovirol* 2017; 23:679.
49. Andrade RM, Torriani FJ, Ellis RJ. Acute HIV infection presenting as fulminantmeningoencephalitis with massive CSF viral replication. *Neurol Clin Pract* 2014; 4:256.
50. Carne CA, Tedder RS, Smith A, et al. Acute encephalopathy coincident with seroconversionfor anti-HTLV-III. *Lancet* 1985; 2:1206.
51. Denning DW, Anderson J, Rudge P, Smith H. Acute myelopathy associated with primaryinfection with human immunodeficiency virus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294:143.
52. Hagberg L, Malmvall BE, Svennerholm L, et al. Guillain-Barré syndrome as an earlymanifestation of HIV central nervous system infection. *Scand J Infect Dis* 1986; 18:591.
53. Parry GJ. Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virusinfection. *Ann Neurol* 1988; 23 Suppl:S49.
54. Piette AM, Tusseau F, Vignon D, et al. Acute neuropathy coincident with seroconversion foranti-LAV/HTLV-III. *Lancet* 1986; 1:852.
55. Ong EL, Mandal BK. Primary HIV-I infection associated with pneumonitis. *Postgrad Med J*1991; 67:579.
56. Longworth DL, Spech TJ, Ahmad M, et al. Lymphocytic alveolitis in primary HIV infection.*Cleve Clin J Med* 1990; 57:379.
57. Mahé A, Bruet A, Chabin E, Fendler JP. Acute rhabdomyolysis coincident with primary HIV-1infection. *Lancet* 1989; 2:1454.

58. Bernard E, Dellamonica P, Michiels JF, et al. Heparine-like anticoagulant vasculitis associated with severe primary infection by HIV. *AIDS* 1990; 4:932.
59. Gupta KK. Acute immunosuppression with HIV seroconversion. *N Engl J Med* 1993; 328:288.
60. Cilla G, Perez Trallero E, Furundarena JR, et al. Esophageal candidiasis and immunodeficiency associated with acute HIV infection. *AIDS* 1988; 2:399.
61. Isaksson B, Albert J, Chiodi F, et al. AIDS two months after primary human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1988; 158:866.
62. Tindall B, Hing M, Edwards P, et al. Severe clinical manifestations of primary HIV infection. *AIDS* 1989; 3:747.
63. Vento S, Di Perri G, Garofano T, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia during primary HIV-1 infection. *Lancet* 1993; 342:24.
64. Moss PJ, Read RC, Kudesia G, McKendrick MW. Prolonged cryptosporidiosis during primary HIV infection. *J Infect* 1995; 30:51.
65. Cooper DA, Tindall B, Wilson EJ, et al. Characterization of T lymphocyte responses during primary infection with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1988; 157:889.
66. Vidrih JA, Walensky RP, Sax PE, Freedberg KA. Positive Epstein-Barr virus heterophile antibody tests in patients with primary human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 2001; 111:192.
67. Osmond D, Chaisson R, Moss A, et al. Lymphadenopathy in asymptomatic patients seropositive for HIV. *N Engl J Med* 1987; 317:246.
68. Sterling T, Chaisson R. General clinical manifestations of Human Immunodeficiency Virus infection (including the acute antiretroviral syndrome and oral, cutaneous, renal, ocular, metabolic, and cardiac diseases). In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7, Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds), 2010. p.1705.
69. Popovich KJ, Hota B, Aroutcheva A, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization burden in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1067.
70. Zervou FN, Zacharioudakis IM, Ziakas PD, et al. Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in HIV infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1302.
71. Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, et al. Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. *JAMA* 1992; 267:1798.
72. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, et al. Geriatric Syndromes in Older HIV-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69:161.
73. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med* 2012; 20:101.
74. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373:117.
75. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373:123.
76. Henrard DR, Phillips JF, Muenz LR, et al. Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA* 1995; 274:554.



77. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993; 362:355.
78. Gottlieb GS, Sow PS, Hawes SE, et al. Equal plasma viral loads predict a similar rate of CD4+T cell decline in human immunodeficiency virus (HIV) type 1- and HIV-2-infected individuals from Senegal, West Africa. *J Infect Dis* 2002; 185:905.
79. Touloumi G, Pantazis N, Pillay D, et al. Impact of HIV-1 subtype on CD4 count at HIV seroconversion, rate of decline, and viral load set point in European seroconverter cohorts. *Clin Infect Dis* 2013; 56:888.
80. Mlisana K, Werner L, Garrett NJ, et al. Rapid disease progression in HIV-1 subtype C-infected South African women. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1322.
81. Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. *J Infect Dis* 1992; 165:352.
82. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, et al. Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm<sup>3</sup>: assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2011; 53:817.
83. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 125:257.
84. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet* 2006; 368:489.
85. Moir S, Malaspina A, Pickeral OK, et al. Decreased survival of B cells of HIV-viremic patients mediated by altered expression of receptors of the TNF superfamily. *J Exp Med* 2004; 200:587.
86. Moir S, Malaspina A, Ogwaro KM, et al. HIV-1 induces phenotypic and functional perturbations of B cells in chronically infected individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:10362.
87. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. *MMWR CDC Surveill Summ* 1999; 48:1.
88. Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, Ward JW. Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *Arch Intern Med* 1995; 155:1537.
89. Taylor JM, Sy JP, Visscher B, Giorgi JV. CD4+ T-cell number at the time of acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Epidemiol* 1995; 141:645.
90. Karon JM, Buehler JW, Byers RH, et al. Projections of the number of persons diagnosed with AIDS and the number of immunosuppressed HIV-infected persons--United States, 1992-1994. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41:1.
91. Freedberg KA, Malabanan A, Samet JH, Libman H. Initial assessment of patients infected with human immunodeficiency virus: the yield and cost of laboratory testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:1134.

92. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339:33.
93. Zhu T, Wang N, Carr A, et al. Genetic characterization of human immunodeficiency virus type 1 in blood and genital secretions: evidence for viral compartmentalization and selection during sexual transmission. *J Virol* 1996; 70:3098.
94. Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996; 272:1955.
95. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4<sup>+</sup> cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996; 381:667.
96. Paxton WA, Martin SR, Tse D, et al. Relative resistance to HIV-1 infection of CD4<sup>+</sup> lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposure. *Nat Med* 1996; 2:412.
97. Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996; 86:367.
98. Biti R, French R, Young J, et al. HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele. *Nat Med* 1997; 3:252.
99. O'Brien TR, Winkler C, Dean M, et al. HIV-1 infection in a man homozygous for CCR5  $\Delta$ 32. *Lancet* 1997; 349:1219.
100. Centlivre M, Sala M, Wain-Hobson S, Berkhout B. In HIV-1 pathogenesis the die is cast during primary infection. *AIDS* 2007; 21:1.
101. Nilsson J, Kinloch-de-Loes S, Granath A, et al. Early immune activation in gut-associated and peripheral lymphoid tissue during acute HIV infection. *AIDS* 2007; 21:565.
102. Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, et al. Massive infection and loss of memory CD4<sup>+</sup> T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature* 2005; 434:1093.
103. Li Q, Duan L, Estes JD, et al. Peak SIV replication in resting memory CD4<sup>+</sup> T cells depletes gut lamina propria CD4<sup>+</sup> T cells. *Nature* 2005; 434:1148.
104. Kotler DP. HIV infection and the gastrointestinal tract. *AIDS* 2005; 19:107.
105. Haynes BF. Gut microbes out of control in HIV infection. *Nat Med* 2006; 12:1351.
106. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006; 12:1365.
107. Nowak MA, Lloyd AL, Vasquez GM, et al. Viral dynamics of primary viremia and antiretroviral therapy in simian immunodeficiency virus infection. *J Virol* 1997; 71:7518.
108. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003; 17:1871.
109. Little SJ, McLean AR, Spina CA, et al. Viral dynamics of acute HIV-1 infection. *J Exp Med* 1999; 190:841.
110. Fiebig EW, Heldebrandt CM, Smith RI, et al. Intermittent low-level viremia in very early primary HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:133.

111. Goujard C, Bonarek M, Meyer L, et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis* 2006; 42:709.
112. Quinn TC. Acute primary HIV infection. *JAMA* 1997; 278:58.
113. Grabar S, Selinger-Leneman H, Abgrall S, et al. Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2009; 23:1163.
114. Zaunders JJ, Munier ML, Kaufmann DE, et al. Early proliferation of CCR5(+) CD38(+++) antigen-specific CD4(+) Th1 effector cells during primary HIV-1 infection. *Blood* 2005; 106:1660.
115. Kared H, Lelièvre JD, Donkova-Petrini V, et al. HIV-specific regulatory T cells are associated with higher CD4 cell counts in primary infection. *AIDS* 2008; 22:2451.
116. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997; 278:1295.
117. Chun TW, Justement JS, Murray D, et al. Rebound of plasma viremia following cessation of antiretroviral therapy despite profoundly low levels of HIV reservoir: implications for eradication. *AIDS* 2010; 24:2803.
118. Telenti A, Ioannidis JP. Susceptibility to HIV infection--disentangling host genetics and host behavior. *J Infect Dis* 2006; 193:4.
119. Shrestha S, Strathdee SA, Galai N, et al. Behavioral risk exposure and host genetics of susceptibility to HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2006; 193:16.
120. Tindall B, Cooper DA, Donovan B, Penny R. Primary human immunodeficiency virus infection. Clinical and serologic aspects. *Infect Dis Clin North Am* 1988; 2:329.
121. Pao D, Fisher M, Hué S, et al. Transmission of HIV-1 during primary infection: relationship to sexual risk and sexually transmitted infections. *AIDS* 2005; 19:85.
122. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1988; 148:945.
123. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 125:257.
124. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989; 299:154.
125. Dorrucchi M, Rezza G, Vlahov D, et al. Clinical characteristics and prognostic value of acute retroviral syndrome among injecting drug users. Italian Seroconversion Study. *AIDS* 1995; 9:597.
126. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *J Infect Dis* 2004; 189:1785.
127. Brown AE, Gifford RJ, Clewley JP, et al. Phylogenetic reconstruction of transmission events from individuals with acute HIV infection: toward more-rigorous epidemiological definitions. *J Infect Dis* 2009; 199:427.
128. Easterbrook PJ, Emami J, Moyle G, Gazzard BG. Progressive CD4 cell depletion and death in zidovudine-treated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:927.

129. Rutherford GW, Lifson AR, Hessel NA, et al. Course of HIV-1 infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 year follow up study. *BMJ* 1990; 301:1183.
130. Centers for Disease Control (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *MMWR Suppl* 1987; 36:1S.
131. Osmond D, Charlebois E, Lang W, et al. Changes in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. *JAMA* 1994; 271:1083.
132. Walsh MB, Calabrese LH. Rapid progression of HIV-1 infection to AIDS. *Cleve Clin J Med* 1992; 59:637.
133. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272:1167.
134. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946.
135. Vlahov D, Graham N, Hoover D, et al. Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV-infected injection drug users: plasma viral load and CD4+ cell count. *JAMA* 1998; 279:35.
136. Rodríguez B, Sethi AK, Cheruvu VK, et al. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. *JAMA* 2006; 296:1498.
137. Kanki PJ, Hamel DJ, Sankalé JL, et al. Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. *J Infect Dis* 1999; 179:68.
138. Amornkul PN, Karita E, Kamali A, et al. Disease progression by infecting HIV-1 subtype in seroconverter cohort in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2013; 27:2775.
139. Waters L, Mandalia S, Randell P, et al. The impact of HIV tropism on decreases in CD4 cell count, clinical progression, and subsequent response to a first antiretroviral therapy regimen. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1617.
140. Ghosn J, Bayan T, Meixenberger K, et al. CD4 T cell decline following HIV seroconversion in individuals with and without CXCR4-tropic virus. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72:2862.
141. Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Res Ther* 2007; 4:11.
142. Vaidya SA, Streeck H, Beckwith N, et al. Temporal effect of HLA-B\*57 on viral control during primary HIV-1 infection. *Retrovirology* 2013; 10:139.
143. Schwarze-Zander C, Blackard JT, Zheng H, et al. GB virus C (GBV-C) infection in hepatitis C virus (HCV)/HIV-coinfected patients receiving HCV treatment: importance of the GBV-C genotype. *J Infect Dis* 2006; 194:410.
144. Schacker T, Zeh J, Hu H, et al. Changes in plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA associated with herpes simplex virus reactivation and suppression. *J Infect Dis* 2002;
145. Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS* 2004; 18:2075.

146. Podlekareva D, Mocroft A, Kirk O, et al. Fungal infection as a risk factor for HIV disease progression among patients with a CD4 count above 200/microl in the era of cART. *Scand J Infect Dis* 2008; 40:908.
147. Walson JL, Herrin BR, John-Stewart G. Deworming helminth co-infected individuals for delaying HIV disease progression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD006419.
148. Kallestrup P, Zinyama R, Gomo E, et al. Schistosomiasis and HIV-1 infection in rural Zimbabwe: effect of treatment of schistosomiasis on CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA load. *J Infect Dis* 2005; 192:1956.
149. Nielsen NO, Simonsen PE, Dalgaard P, et al. Effect of diethylcarbamazine on HIV load, CD4%, and CD4/CD8 ratio in HIV-infected adult Tanzanians with or without lymphatic filariasis: randomized double-blind and placebo-controlled cross-over trial. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77:507.
150. Walson JL, Otieno PA, Mbuchi M, et al. Albendazole treatment of HIV-1 and helminth co-infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *AIDS* 2008; 22:1601.
151. Jackson JB, Erice A, Englund JA, et al. Prevalence of cytomegalovirus antibody in hemophiliacs and homosexuals infected with human immunodeficiency virus type 1. *Transfusion* 1988; 28:187.
152. Webster A, Lee CA, Cook DG, et al. Cytomegalovirus infection and progression towards AIDS in haemophiliacs with human immunodeficiency virus infection. *Lancet* 1989; 2:63.
153. Rugman FP, Mannion PT, Hay CR, et al. Cytomegalovirus, serum beta 2 microglobulin, and progression to AIDS in HIV-seropositive haemophiliacs. *Lancet* 1989; 2:631.
154. Becherer PR, Smiley ML, Matthews TJ, et al. Human immunodeficiency virus-1 disease progression in hemophiliacs. *Am J Hematol* 1990; 34:204.
155. Colven R, Harrington RD, Spach DH, et al. Retroviral rebound syndrome after cessation of suppressive antiretroviral therapy in three patients with chronic HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133:430.
156. Kilby JM, Goepfert PA, Miller AP, et al. Recurrence of the acute HIV syndrome after interruption of antiretroviral therapy in a patient with chronic HIV infection: A case report. *Ann Intern Med* 2000; 133:435.
157. Daar ES, Bai J, Hausner MA, et al. Acute HIV syndrome after discontinuation of antiretroviral therapy in a patient treated before seroconversion. *Ann Intern Med* 1998; 128:827.
158. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/HIVtestingAlgorithmRecommendation-Final.pdf> (Accessed on June 30, 2014).
159. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Detection of acute HIV infection in two evaluations of a new HIV diagnostic testing algorithm - United States, 2011-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:489.
160. Rich JD, Merriman NA, Mylonakis E, et al. Misdiagnosis of HIV infection by HIV-1 plasma viral load testing: a case series. *Ann Intern Med* 1999; 130:37.

161. Schwartz DH, Laeyendecker OB, Arango-Jaramillo S, et al. Extensive evaluation of a seronegative participant in an HIV-1 vaccine trial as a result of false-positive PCR. *Lancet* 1997; 350:256.
162. Stekler J, Maenza J, Stevens CE, et al. Screening for acute HIV infection: lessons learned. *Clin Infect Dis* 2007; 44:459.
163. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16:1119.
164. Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Engl J Med* 2005; 352:1873.
165. Patel P, Mackellar D, Simmons P, et al. Detecting acute human immunodeficiency virus infection using 3 different screening immunoassays and nucleic acid amplification testing for human immunodeficiency virus RNA, 2006-2008. *Arch Intern Med* 2010; 170:66.
166. Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis* 2010; 202 Suppl 2:S270.
167. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003; 17:1871.
168. Pandori MW, Hackett J Jr, Louie B, et al. Assessment of the ability of a fourth-generation immunoassay for human immunodeficiency virus (HIV) antibody and p24 antigen to detect both acute and recent HIV infections in a high-risk setting. *J Clin Microbiol* 2009; 47:2639.
169. Chavez P, Wesolowski L, Patel P, et al. Evaluation of the performance of the Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo Assay. *J Clin Virol* 2011; 52 Suppl 1:S51.
170. Owen SM. Testing for acute HIV infection: implications for treatment as prevention. *Curr Opin HIV AIDS* 2012; 7:125.
171. Branson BM, Stekler JD. Detection of acute HIV infection: we can't close the window. *J Infect Dis* 2012; 205:521.
172. Delaney KP, Hanson DL, Masciotra S, et al. Time Until Emergence of HIV Test Reactivity Following Infection With HIV-1: Implications for Interpreting Test Results and Retesting After Exposure. *Clin Infect Dis* 2017; 64:53.
173. De Souza MS, Phanuphak N, Pinyakorn S, et al. Impact of nucleic acid testing relative to antigen/antibody combination immunoassay on the detection of acute HIV infection. *AIDS* 2015; 29:793.
174. Peters PJ, Westheimer E, Cohen S, et al. Screening Yield of HIV Antigen/Antibody Combination and Pooled HIV RNA Testing for Acute HIV Infection in a High-Prevalence Population. *JAMA* 2016; 315:682.
175. Rosenberg NE, Kamanga G, Phiri S, et al. Detection of acute HIV infection: a field evaluation of the determine® HIV-1/2 Ag/Ab combo test. *J Infect Dis* 2012; 205:528.
176. Kassutto S, Johnston MN, Rosenberg ES. Incomplete HIV type 1 antibody evolution and seroreversion in acutely infected individuals treated with early antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40:868.

177. Celentano DD, Galai N, Sethi AK, et al. Time to initiating highly active antiretroviral therapy among HIV-infected injection drug users. *AIDS* 2001; 15:1707.
178. Wood E, Hogg RS, Lima VD, et al. Highly active antiretroviral therapy and survival in HIV-infected injection drug users. *JAMA* 2008; 300:550.
179. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372:293.
180. Lucas GM, Griswold M, Gebo KA, et al. Illicit drug use and HIV-1 disease progression: a longitudinal study in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Epidemiol* 2006; 163:412.
181. Samet JH, Cheng DM, Libman H, et al. Alcohol consumption and HIV disease progression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46:194.
182. Pol S, Artru P, Thépot V, et al. Improvement of the CD4 cell count after alcohol withdrawal in HIV-positive alcoholic patients. *AIDS* 1996; 10:1293.
183. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/pbidi.unam.mx:8080/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf> (Accessed on March 01, 2020).
184. 97. Maartens G, Boulle A. CD4 T-cell responses to combination antiretroviral therapy. *Lancet* 2007; 370:366.
185. 98. Le Moing V, Thiébaud R, Chêne G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002; 185:471.
186. 99. Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis* 2009; 48:787.
187. 100. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immunorecovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356:1800.
188. 101. Loutfy MR, Genebat M, Moore D, et al. A CD4+ cell count <200 cells per cubic millimeter at 2 years after initiation of combination antiretroviral therapy is associated with increased mortality in HIV-infected individuals with viral suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55:451.
189. 102. Lok JJ, Bosch RJ, Benson CA, et al. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *AIDS* 2010; 24:1867.
190. 103. Gandhi RT, Spritzler J, Chan E, et al. Effect of baseline- and treatment-related factors on immunologic recovery after initiation of antiretroviral therapy in HIV-1-positive subjects: results from ACTG 384. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:426.
191. 104. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2007; 44:441.

192. 105. Le T, Wright EJ, Smith DM, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2013; 368:218.
193. 106. Engsig FN, Zangerle R, Katsarou O, et al. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for >3 years with incomplete CD4 recovery. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1312.
194. 107. INSIGHT-ESPRIT Study Group, SILCAAT Scientific Committee, Abrams D, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009; 361:1548.
195. 108. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, et al. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med* 2017; 18:256.
196. 109. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73:39.
197. 110. Gueller A, Moser A, Calmy A, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS* 2017; 31:427.
198. 111. Reddy KP, Parker RA, Losina E, et al. Impact of Cigarette Smoking and Smoking Cessation on Life Expectancy Among People With HIV: A US-Based Modeling Study. *J Infect Dis* 2016; 214:1672.
199. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2013; 56:727.
200. Siddiqi AE, Hall HI, Hu X, Song R. Population-Based Estimates of Life Expectancy After HIV Diagnosis: United States 2008-2011. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72:230.
201. Pereyra F, Palmer S, Miura T, et al. Persistent low-level viremia in HIV-1 elite controllers and relationship to immunologic parameters. *J Infect Dis* 2009; 200:984.
202. Dinoso JB, Kim SY, Siliciano RF, Blankson JN. A comparison of viral loads between HIV-1-infected elite suppressors and individuals who receive suppressive highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 47:102.
203. Migueles SA, Connors M. Long-term nonprogressive disease among untreated HIV-infected individuals: clinical implications of understanding immune control of HIV. *JAMA* 2010; 304:194.
204. Klein MR, Miedema F. Long-term survivors of HIV-1 infection. *Trends Microbiol* 1995; 3:386.
205. Migueles SA, Osborne CM, Royce C, et al. Lytic granule loading of CD8+ T cells is required for HIV-infected cell elimination associated with immune control. *Immunity* 2008; 29:1009.
206. Sedaghat AR, Rastegar DA, O'Connell KA, et al. T cell dynamics and the response to HAART in a cohort of HIV-1-infected elite suppressors. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1763.
207. Leon A, Perez, Ruiz-Mateos E, et al. Rate and predictors of progression in elite and viremic HIV-1 controllers. *AIDS* 2016; 30:1209.
208. •Rarely, in the setting of specific opportunistic infections (eg, cryptococcal meningitis), treatment should be delayed longer. (See 'Patients with opportunistic infections' above.)



209. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853.
210. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177:40.
211. Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366:378.
212. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995; 333:450.
213. 5. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* 2013; 8:e81355.
214. 6. Lohse N, Obel N. Update of Survival for Persons With HIV Infection in Denmark. *Ann Intern Med* 2016; 165:749.
215. 7. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis* 1999; 179:859.
216. 8. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009; 360:1815.
217. 10. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373:808.
218. 11. HIV-CAUSAL Collaboration, Ray M, Logan R, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS* 2010; 24:123.
219. 27. Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD, et al. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. *AIDS* 2010; 24:697.
220. 28. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 2014; 384:241.
221. 29. Eyawo O, Brockman G, Goldsmith CH, et al. Risk of myocardial infarction among people living with HIV: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9:e025874.
222. 30. Tedaldi E, Peters L, Neuhaus J, et al. Opportunistic disease and mortality in patients coinfecting with hepatitis B or C virus in the strategic management of antiretroviral therapy (SMART) study. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1468.
223. Pantaleo G, Demarest JF, Schacker T, et al. The qualitative nature of the primary immuneresponse to HIV infection is a prognosticator of disease progression independent of the initial level of plasma viremia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:254.

224. Musey L, Hughes J, Schacker T, et al. Cytotoxic-T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997;337:1267.
225. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR Jr, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122:573.
226. Lavreys L, Baeten JM, Chohan V, et al. Higher set point plasma viral load and more-severe acute HIV type 1 (HIV-1) illness predict mortality among high-risk HIV-1-infected African women. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1333.
227. Schacker TW, Hughes JP, Shea T, et al. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1998; 128:613.
228. Madec Y, Boufassa F, Porter K, et al. Spontaneous control of viral load and CD4 cell count progression among HIV-1 seroconverters. *AIDS* 2005; 19:2001.
229. Osmond D, Chaisson R, Moss A, et al. Lymphadenopathy in asymptomatic patients seropositive for HIV. *N Engl J Med* 1987; 317:246.
230. Sterling T, Chaisson R. General clinical manifestations of Human Immunodeficiency Virus infection (including the acute antiretroviral syndrome and oral, cutaneous, renal, ocular, metabolic, and cardiac diseases). In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7, Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds), 2010. p.1705.
231. Popovich KJ, Hota B, Aroutcheva A, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization burden in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2013;56:1067.
232. Moral, José, Segovia, María Petra DISCRIMINACIÓN EN MUJERES QUE VIVEN CON VIH/SIDA. *Revista Iberoamericana de Psicología y Salud* [en línea]. 2011, 2(2), 185-206 ISSN: 2171-2069. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=245118507004>.
233. Patricia A Volkow Fernandez, La vulnerabilidad femenina frente al VIH en América Latina, *Revision Critica*.
234. Patricia Uribe-Zuniga, Carlos Magis-Rodriguez, Enrique Bravo Garcia. El SIDA en las mujeres: logros y asignaturas pendientes. *Perinatología Reprodcción Humana* 2003.
235. Overview of antiretroviral agents used to treat HIV – UpToDate.
236. Selecting antiretroviral regimens for treatment-naïve persons with HIV-1: General approach – UpToDate
237. When to initiate antiretroviral therapy in persons with HIV – UpToDate
238. Acute and early HIV infection: Pathogenesis and epidemiology – UpToDate.
239. Acute and early HIV infection: Treatment – UpToDate
240. Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis – UpToDate.
241. *Infect Dis Clin N Am* 28 (2014) 371–402. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001>.
242. R. Palich, J. Ghosn. Seguimiento y actitud terapéutica de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *E* – 4-1255.
243. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica del VIH - SIDA



