

**Documento de consenso de GESIDA sobre control  
y monitorización de la infección por el VIH  
(2018)**

**Panel de expertos de GESIDA**



## PANEL

### Coordinadores:

**Manuel Crespo.**

*Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.*

**Fernando Lozano**

*Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.*

### Redactores:

**María José Buzón**

*Vall d'Hebrón Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.*

**Adriá Curran**

*Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona.*

**Vicente Estrada**

*Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.*

**Federico García**

*Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación Biosanitaria, ibsGranada.*

**Arkaitz Imaz**

*Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.*

**Luis López Cortés**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío-IBIS, Sevilla.*

**Juan Emilio Losa**

*Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid*

**Mar Masiá**

*Hospital General Universitario de Elche.*

**Nicolás Merchante**

*Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.*

**Ana Mariño**

*Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol.*

**Antonio Ocampo**

*Hospital Álvaro Cunqueiro-CHUVI, Vigo.*

**José A. Pérez-Molina**

*Hospital Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid.*

**Eva Poveda**

*Complejo Hospitalario Universitario A Coruña-INIBIC, La Coruña.*

**Melchor Riera**

*Hospital Son Espases, Palma de Mallorca.*

**Miguel Santín**

*Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.*

**Jesús Santos**

*Hospital Universitario Virgen de la Victoria-IBIMA, Málaga.*

**Eulalia Valencia**

*Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

### Revisores:

**Piedad Arazo**

*Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.*

**Javier de la Torre**

*Hospital Costa del Sol, Marbella.*

**José López Aldeguer**

*Hospital Universitario La Fe-IISLaFe, Valencia.*

**Rosario Palacios**

*Hospital Universitario Virgen de la Victoria-IBIMA, Málaga.*

**Antonio Rivero**

*Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Córdoba.*

**Rafael Rubio**

*Hospital Universitario 12 Octubre. Instituto de Investigación i+12. Universidad Complutense, Madrid.*

**José Sanz**

*Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.*

**María Jesús Téllez**

*Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.*

## Índice

<b>Abreviaturas utilizadas</b>	5
<b>1. Introducción</b>	8
1.1. Justificación, y objetivos	8
1.2. Metodología	8
<b>2. Evaluación clínica</b>	10
2.1. Introducción	10
2.2. Historia clínica	10
2.3. Exploración física	12
2.4. Revisiones sucesivas	12
<b>3. Evaluación de laboratorio</b>	14
<b>4. Análisis de las poblaciones linfocitarias</b>	15
<b>5. Análisis de la carga viral plasmática</b>	18
5.1. ¿En quién y cuándo se debe cuantificar la CVP?	18
5.2. Metodología para la cuantificación de la CVP e interpretación de resultados	19
<b>6. Estudio de resistencia a los fármacos antirretrovirales y del tropismo viral</b>	20
6.1. ¿Cuándo se ha de solicitar una prueba de resistencia o tropismo?	21
6.2. ¿Cómo se han de interpretar los resultados?	21
<b>7. Determinación de las concentraciones plasmáticas de los antirretrovirales</b>	23
<b>8. Evaluación de la función renal, densidad mineral ósea y trastornos metabólicos</b>	25
8.1. Evaluación de la función renal	25
8.2. Evaluación de la densidad mineral ósea	26
8.3. Evaluación metabólica	29
<b>9. Evaluación del riesgo cardiovascular</b>	29
<b>10. Diagnóstico de la infección tuberculosa latente</b>	30
<b>11. Diagnóstico y control de las enfermedades hepáticas</b>	33
11.1. Diagnóstico de las hepatitis víricas	33
11.2. Valoración de la fibrosis hepática	34
11.3. Control de los pacientes con cirrosis hepática	35
<b>12. Diagnóstico de otras ITS. Citología cervicouterina y anal en mujeres. Detección del papilomavirus y la displasia anal en hombres</b>	38
12.1. Diagnóstico de otras ITS	38
12.2. Citología cervicouterina y anal en mujeres	40
12.3. Detección del papilomavirus y la displasia anal en hombres	40
<b>13. Estrategias de prevención de las enfermedades transmisibles (consumo de</b>	

<b>drogas, relaciones sexuales)</b>	41
13.1. Educación sanitaria para reducir las prácticas de riesgo sexuales y drogas	42
13.2. Tratamiento adecuado de las infecciones víricas	42
13.3. Vacunación	42
13.4. Uso de métodos de protección/anticonceptivos de barrera	42
13.5. Cribado de ITS	43
13.6. Programas de reducción de daños en consumidores de drogas	43
13.7. <i>Chemsex</i>	43
<b>14. Cribado de enfermedades importadas en pacientes inmigrantes</b>	45
14.1. Infección por <i>Trypanosoma cruzi</i> (Enfermedad de Chagas)	45
14.2. Estrongiloidosis crónica	46
14.3. Malaria	47
14.4. Esquistosomiosis	47
14.5. Parasitosis intestinales	48
<b>15. Vacunaciones</b>	49
15.1. Neumococo	49
15.2. Influenza	49
15.3. Papilomavirus humano	50
15.4. Virus de la hepatitis B	50
15.5. Virus de la hepatitis A	51
15.6. Meningococo	51
15.7. Virus varicela-zóster	51
15.8. Vacunas múltiples	52
<b>16. Detección precoz de neoplasias no asociadas al Sida</b>	53
16.1. Introducción	53
16.2. Linfoma de Hodgkin	53
16.3. Cáncer de pulmón	54
16.4. Hepatocarcinoma	54
16.5. Cáncer del canal anal	55
16.6. Otros tumores	55
<b>17. Identificación y tratamiento precoz de las alteraciones cognitivas y psiquiátricas</b>	56
17.1. Trastornos neurocognitivos	56
17.2. Alteraciones psiquiátricas	59
<b>18. Estrategias para evitar las pérdidas de seguimiento y control de la adherencia al TAR</b>	60
<b>Tablas</b>	66
<b>Agradecimientos</b>	77
<b>Declaración de transparencia (conflictos de interés)</b>	77

## Abreviaturas utilizadas

ANI	Alteración neurocognitiva asintomática ( <i>Asymptomatic Neurocognitive Impairment</i> )
ASC	Células epiteliales atípicas
ASCUS	Células epiteliales de significado incierto
BHE	Barrera hemato-encefálica.
CHC	Carcinoma hepatocelular
CVP	Carga viral plasmática
DEXA	<i>Densitometría ósea (Dual Energy X-ray Absortimetry)</i>
DMO	Densidad mineral ósea
EIA	<i>Treponemal Enzyme Immunoassay</i>
ETH	Elastometría de transición hepática
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat
FGe	Filtrado glomerular estimado
FAR	Fármacos antirretrovirales
GHB/GLB	Gamma-hidroxi-butirato / Gamma-butirolactona
HAD	Demencia asociada al VIH ( <i>HIV-Associated Dementia</i> )
HAND	Trastornos neurocognitivos asociados al VIH ( <i>HIV-Associated Neurocognitive Disorders</i> )
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HSH	Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
H-SIL	Lesión intraepitelial de alto grado
IGRA	Prueba de liberación de interferón-gamma ( <i>Interferon-Gamma Release Assays</i> )
INI	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r/c	Inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir o cobicistat

ITBL	Infección tuberculosa latente
ITIAN	Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos o nucleótidos
ITINN	Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos
ITS	Infección / Infecciones de transmisión sexual
LCR	Líquido cefalorraquídeo
L-SIL	Lesión intraepitelial de bajo grado
MND	Trastorno neurocognitivo leve ( <i>Mild Neurocognitive Disorder</i> )
MVC	Maraviroc
NAAT	Prueba de amplificación de ácidos nucleicos ( <i>Nucleic Acid Amplification Test</i> )
RCV	Riesgo cardiovascular
RH	Rigidez hepática
RPR	<i>Rapid Plasma Reagin</i>
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PT	Prueba de la tuberculina
TAF	Tenofovir alafenamida
TAR	Tratamiento antirretroviral; ídem. de alta eficacia
TB	Tuberculosis
TDF	Tenofovir (disoproxil fumarato)
TDM	Determinación de la concentración plasmática de fármacos ( <i>Therapeutic Drug Monitoring</i> )
TNC	Trastornos neurocognitivos
TPHA	<i>Treponema pallidum Haemagglutination Assay</i>
TPPA	<i>Treponema pallidum Particle Agglutination</i>
VDRL	<i>Venereal Diseases Research Laboratory</i>
VIH-1	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
VIH-2	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2
VHA	Virus de la hepatitis A

VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHD	Virus de la hepatitis delta
VHE	Virus de la hepatitis E
VPH	Virus del papiloma humano

## 1. Introducción

### 1.1. Justificación y objetivo

Hasta el presente, el Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) incluía los aspectos relacionados con el control y la monitorización de los pacientes con infección por el VIH en el *Documento de consenso sobre tratamiento antirretroviral*, que, junto con el Plan Nacional sobre el Sida, viene realizando desde hace 18 años<sup>1</sup>. No obstante, la complejidad creciente de los conocimientos relativos a la infección por el VIH y al TAR ha condicionado que distintos aspectos de la misma hayan ido desgajándose de aquél y dando paso a la elaboración de sus correspondientes documentos de consenso específicos. Así, por ejemplo, ha ocurrido con la profilaxis y tratamiento de las infecciones oportunistas, la gestación en la mujer con VIH (reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical), la profilaxis post y pre-exposición, las infecciones de transmisión sexual, las alteraciones metabólicas y el riesgo cardiovascular, la osteoporosis, los trastornos renales, la coinfección por el VHB y el VHC, las neoplasias no asociadas al sida, la adherencia al TAR, el manejo de éste en pacientes con tuberculosis, etc. En esta línea, al igual que previamente han hecho otras sociedades científicas, como la IDSA<sup>2</sup> y la BIHVA<sup>3</sup>, o instituciones como el Instituto de Sida del Departamento de Salud del Estado de Nueva York en colaboración con la Universidad John Hopkins<sup>4</sup>, la Junta Directiva de GeSIDA ha considerado que el control y la monitorización de la infección por el VIH en los adultos también requiere un documento específico en el que dichos aspectos puedan ser tratados de forma más detallada y completa que en el documento general sobre TAR, sin las limitaciones de espacio que lógicamente éste impone.

El objetivo de este documento de consenso es ser una guía para la evaluación inicial de la infección por el VIH y la ulterior monitorización del seguimiento clínico y terapéutico de la misma.

### 1.2. Metodología

El Panel de este documento de consenso está integrado por clínicos expertos en la infección por el VIH y el TAR designados por los coordinadores del mismo, quienes a su vez fueron elegidos por la Junta Directiva de GeSIDA. Todos los miembros del Panel han aceptado participar en el documento y emitir una declaración de conflictos de interés. Los expertos se distribuyeron en parejas formadas por un redactor y un consultor para cada una de las secciones del documento. Cada redactor revisó los



datos más relevantes de las publicaciones científicas y de las comunicaciones a los congresos más recientes hasta el 30 de octubre de 2017. El texto elaborado por cada redactor fue sometido a la consideración de su consultor, incorporándose las aportaciones efectuadas por éste que fueron aceptadas por consenso. Una vez ensambladas todas las secciones por los coordinadores, el documento fue discutido y consensuado por todos los miembros del Panel. Tras la incorporación de las modificaciones aprobadas en conjunto, el documento se expuso durante 15 días en el portal de internet de GeSIDA para que los socios pudiesen hacer sugerencias que, tras su estudio y deliberación, pudiesen ser incorporadas al documento final.

Las recomendaciones de estas guías se basan en la evidencia científica y en la opinión de expertos. Cada recomendación se califica con una letra que indica su fuerza [A (debe ofrecerse siempre), B (en general debe ofrecerse) o C (debe ofrecerse opcionalmente)] y un número que expresa las pruebas que sustentan dicha recomendación [I (resultados obtenidos a partir de uno o más ensayos clínicos aleatorizados de aspectos clínicos o de laboratorio o un meta-análisis); II (de uno o más ensayos no aleatorizados o datos observacionales de cohortes); y III (en la opinión de expertos)].

GeSIDA actualizará este documento periódicamente en función de la evolución de los conocimientos de los aspectos de la infección por el VIH y el TAR incluidos en él.

Para el control del seguimiento y la evaluación del impacto de estas recomendaciones sobre el manejo clínico de los pacientes seguidos en cada centro o por un determinado profesional, pueden utilizarse algunos de los parámetros usados en el Documento de GeSIDA sobre indicadores de calidad asistencial en la atención a las personas infectadas por el VIH<sup>5</sup>.

## Referencias

1. Panel de Expertos de GeSIDA. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2018). <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2018-TAR.pdf>.
2. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 58:e1-34.
3. BHIVA guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals (2016). <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Monitoring/2016-BHIVA-Monitoring-Guidelines.pdf> (Consultado 9.11.2017).
4. The New York State Department of Health AIDS Institute and the John Hopkins University School of Medicine, Division of Infectious Diseases. Monitoring patients on ART guideline – AIDS Institute Clinical Guidelines. <https://www.hivguidelines.org/adult-hiv/monitoring/#> (Consultado el 21-12-2017).

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

## 2. Evaluación clínica

### 2.1. Introducción

La valoración inicial de la persona recién diagnosticada de infección por el VIH es un momento complejo en el que se deben cubrir múltiples objetivos. Es muy importante establecer una sólida relación médico-paciente. En esta primera valoración el médico realizará una entrevista minuciosa, dirigida a la obtención de datos clínicos, socio-demográficos, laborales, personales y familiares, que pueden resultar fundamentales en el control de una enfermedad crónica que requiere tratamiento de forma indefinida y controles médicos periódicos.

Los procedimientos esenciales para la evaluación clínica inicial del paciente con infección por el VIH son: antecedentes personales y familiares, antecedentes de salud, enfermedad actual, anamnesis por órganos y aparatos, exploración física y exploraciones complementarias iniciales (que se abordarán con detalle en capítulos ulteriores).

### 2.2. Historia clínica<sup>1-5</sup>

#### 2.2.1. Datos socio-demográficos y antecedentes personales:

- Raza, país de origen (y si es inmigrante, tiempo de residencia en España), estudios, profesión, situación laboral, viajes, hábitos dietéticos, situación socio-familiar, lugar de residencia y contacto con animales.
- Hábitos tóxicos: tabaquismo, consumo de alcohol y de drogas. En aquellas personas con historia de uso de drogas por vía intravenosa, la anamnesis incluirá la fecha de inicio del consumo, si han seguido programas de desintoxicación, si están en tratamiento sustitutivo con metadona, si mantienen el consumo activo y, en este caso, si realizan prácticas que puedan favorecer la transmisión del VIH a otras personas. Es importante interrogar acerca del uso de *Chemsex*, el tipo de sustancias utilizadas, la vía de administración y la frecuencia de uso, de forma que pueda evaluarse el riesgo de adicción y las posibles interacciones farmacológicas con el TAR u otros tratamientos.

- Orientación sexual y hábitos sexuales: se interrogará sobre prácticas sexuales de riesgo y tipo y número de parejas sexuales (pareja única estable, parejas múltiples, parejas esporádicas, etc.).
- Realización previa de profilaxis preexposición al VIH.

#### 2.2.2. Antecedentes familiares:

- Antecedentes de enfermedades infecciosas, cardiovasculares (con menos de 55 años en hombres y de 65 años en mujeres) y neoplasias. Además, si el paciente tiene hijos y pareja estable, se interrogará sobre si se les ha realizado la prueba del VIH).

#### 2.2.3. Antecedentes patológicos:

- *Relacionados con la infección por el VIH:*
  - Fecha posible de infección y posible vía de adquisición.
  - Presencia o no de síntomas compatibles con un cuadro clínico de primoinfección por el VIH.
  - Síntomas o antecedentes de enfermedades sugestivas de inmunodepresión. Antecedentes de enfermedades definatorias de sida.
- *Relacionados con otros problemas de salud:*
  - Síntomas generales: fiebre o febrícula, pérdida de peso, sudoración nocturna, cambios corporales, etc.
  - Alergias.
  - Vacunaciones.
  - Factores de riesgo cardiovascular: HTA, dislipemia, diabetes mellitus.
  - Antecedentes de enfermedades, ingresos hospitalarios e intervenciones quirúrgicas.
  - Enfermedades concomitantes.
  - Tratamientos concomitantes, incluyendo los de tipo complementario o alternativo y los productos de herboristería.
  - Antecedentes de transfusiones de sangre o hemoderivados.
  - En las mujeres, interrogar sobre aspectos relacionados con el ciclo menstrual y la menopausia así como acerca de controles ginecológicos previos. En las mujeres en edad fértil, investigar el deseo reproductivo y el uso de métodos anticonceptivos.

#### 2.2.4. Enfermedad actual:

Se abordarán en este apartado los síntomas que refiere el paciente así como su cronología e intensidad. En el caso de que esté asintomático, se desarrollará el cuestionario para la búsqueda de síntomas constitucionales.

Por su potencial relevancia clínica en el curso de la infección por el VIH, deberá realizarse una anamnesis detallada por determinados aparatos y sistemas, incluyendo enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal, neoplasias, osteoporosis, hepatitis virales y hepatopatías debidas a otras causas, enfermedades psiquiátricas e ITS.

### 2.3. Exploración física<sup>1-5</sup>

La exploración física de la evaluación inicial deberá ser completa y minuciosa, buscando de forma activa todos aquellos signos físicos que puedan ser manifestaciones de enfermedades relacionadas con la inmunodepresión o con otros procesos que presente el paciente:

- Aspecto corporal (obesidad, caquexia, lipodistrofia), peso, talla, presión arterial y perímetro abdominal.
- Exploración de la cavidad oral: evaluación de la dentadura e investigación de la presencia de candidiasis oral, leucoplasia vellosa, lesiones sugestivas de sarcoma de Kaposi u otras lesiones mucosas.
- Evaluación de adenopatías en regiones ganglionares palpables.
- Exploración minuciosa de la piel: evaluar la presencia de dermatitis seborreica, lesiones de sarcoma de Kaposi y otras lesiones cutáneas (foliculitis, equimosis, petequias, micosis, lesiones descamativas, de rascado, etc.).
- Auscultación cardíaca y respiratoria.
- Exploración abdominal, evaluando presencia de masas, hepatomegalia esplenomegalia, soplos abdominales y succusión renal.
- Exploración de genitales, evaluando la presencia de lesiones mucosas, úlceras o lesiones blanquecinas y condilomas.
- Exploración ano-rectal: úlceras, fístulas, nódulos, condilomas, hemorroides, etc.
- Exploración de extremidades: eritema palmar, exantema palmo-plantar, otras alteraciones cutáneas, aspecto y coloración de las uñas, edema, alteraciones de la vascularización, etc.
- Exploración neurológica y realización de cribado de trastornos neurocognitivos (ver el capítulo 17).
- Evaluación de alteraciones visuales y en caso de detectarse, derivación a Oftalmología para una exploración completa.

Finalmente, la evaluación clínica inicial es el momento más adecuado para: informar al paciente acerca de la infección por el VIH y de su prevención y tratamiento (para lo cual puede ser útil el documento de GESIDA/SEISIDA sobre información al paciente<sup>6</sup>), promocionar hábitos saludables, iniciar, cuando sea posible, el estudio de contactos, y ofrecer apoyo psicológico y preparar al paciente para el inicio del TAR.

## 2.4. Revisiones sucesivas

Un mes después de haber iniciado el TAR se efectuará una nueva revisión para evaluar el estado clínico así como la tolerabilidad y seguridad del TAR. Es importante facilitar el acceso del paciente a la consulta en el caso de que presente efectos adversos del TAR, para lo cual es conveniente proporcionar un teléfono de contacto, bien sea de la consulta médica, de enfermería, etc.

Con posterioridad a esta primera revisión, si la respuesta al TAR es adecuada y la situación clínica del paciente lo permite, las visitas pueden realizarse cada 3–6 meses, e incluso de forma más espaciada en determinados pacientes, tal como se indica en los apartados 4 y 5.

En estas visitas sucesivas es importante interrogar acerca de problemas de salud y del cumplimiento y tolerabilidad del TAR. Asimismo, es importante interrogar periódicamente sobre consumo de drogas o riesgo de adquirir ITS.

La exploración física en las revisiones sucesivas estará orientada por los síntomas que refiera el paciente. En función de la comorbilidad de éste, puede ser necesaria la exploración física en cada visita con el fin de detectar mejoría o empeoramiento de su patología.

En aquellos pacientes inmunodeprimidos con riesgo de presentar enfermedades oportunistas o síndrome inflamatorio de reconstitución inmune tras el inicio del TAR, es recomendable realizar una anamnesis orientada y una exploración física en cada visita.

## Recomendaciones

- En la evaluación clínica inicial del paciente con infección por el VIH debe realizarse una anamnesis completa, que incluya datos sociodemográficos, laborales, personales y familiares (**A-II**), así como una completa y minuciosa exploración física (**A-II**).
- Además, en la visita inicial se debe:
  - Dar educación sobre la infección por VIH así como recomendaciones para prevenir la transmisión del VIH y otras ITS y de promoción de hábitos de vida saludable (**A-III**).
  - Iniciar el estudio de contactos cuando éste sea posible (**B-III**).
  - Ofrecer apoyo psicológico a aquellos pacientes que lo necesiten (**B-III**).
  - Preparar a los pacientes para el inicio del TAR (**A-III**).
- En las sucesivas revisiones se debe interrogar sobre problemas de salud, cumplimiento y tolerabilidad del TAR, riesgo de otras ITS y hábitos tóxicos, y

debe efectuarse una exploración física en función de la sintomatología, las comorbilidades y el riesgo de desarrollar enfermedades oportunistas o síndrome inflamatorio de reconstitución inmune que presente el paciente (**A-II**).

## Referencias

1. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA; Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 58:e1-34.
2. Miró JM, Manzano C, Zamora L, Pumarola T, Herreras Z, Gallart T, Gatell JM. Manejo clínico de la infección aguda y crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana antes del inicio del tratamiento antiretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:759-772.
3. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2017). <http://www.gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf> (Consultado el 17.09.2017).
4. 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. Updated: October 17, 2017. <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> (Consultado: 17.09.2017).
5. EACS European Treatment Guidelines. V 9.0, October 2017. [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_9.0-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf) (Consultado el 7.11.2017).
6. Grupo de Estudio del sida de la SEIMC (GESIDA) y Sociedad Española Interdisciplinaria del sida (SEISIDA). Documento informativo sobre la infección por el VIH. [http://www.gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/05/documento\\_informativo\\_sobre\\_infeccion\\_vih\\_pacientes.pdf](http://www.gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/05/documento_informativo_sobre_infeccion_vih_pacientes.pdf) (Consultado el 21-12-2017).

## 3. Evaluación de laboratorio

Las pruebas complementarias de laboratorio son esenciales en la evaluación inicial y en el seguimiento clínico de la enfermedad por el VIH. Su realización debe garantizar la calidad y la eficiencia de la asistencia que se presta a los pacientes con esta infección<sup>1</sup>. La selección del TAR, el control de su eficacia en la reducción de la CVP y en la prevención de la transmisión del virus, así como la vigilancia de sus efectos adversos, el manejo de las infecciones oportunistas y otras posibles enfermedades no asociadas al

sida, y el abordaje de las infecciones que comparten vía de transmisión, como las ITS o las hepatitis víricas, requiere la monitorización de numerosos parámetros analíticos<sup>2-5</sup>. Se efectuarán determinaciones analíticas generales y, además, otras determinaciones específicas relativas al VIH (*Tabla 1*)<sup>6-7</sup>. Se confirmará la infección por el VIH-1, si previamente no se ha hecho y la CVP está por debajo del límite de detección. Los portadores del alelo HLA-B\*5701 tienen un riesgo aproximado de presentar una RHS a ABC del 50%, por lo que antes de utilizar este fármaco debe determinarse la presencia de dicho alelo.

### Recomendaciones

- Se recomienda efectuar una serología de VIH-1/2 en todos los casos en los que previamente no se haya confirmado la infección por el VIH y la CVP sea indetectable (**A-I**).
- La evaluación inicial de laboratorio debe incluir: hemograma, bioquímica general plasmática, serologías y pruebas específicas de la infección por el VIH (*Tabla 1*) (**A-II**).
- Se debe determinar el alelo HLA-B\*5701 en todos los pacientes antes de iniciar un régimen de TAR que contenga ABC (**A-I**). No se debe prescribir ABC si la prueba del HLA-B\*5701 es positiva (**A-I**).

### Referencias

1. von Wichmann MA, Locutura J, Blanco JR, Riera M, Suárez-Lozano I, Saura RM, et al. Indicadores de calidad asistencial de GESIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (Supl 5): 6–88.
2. Iribarren JA, Rubio R, Aguirrebengoa K, Arribas JR, Baraia-Etxaburu J, Gutiérrez F, et al. Consensus statement: Prevention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016; 34: 516.e1–516.e18.
3. EACS Guidelines version 8.2, January 2017. [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_8.2-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf) (Consultado el 09.07.2017).
4. Miró JM, Manzardo C, Zamora L, Pumarola T, Herreras Z, Gallart T, et al. Manejo clínico de la infección aguda y crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana antes del inicio del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 759–772.
5. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 58:e1-34.
6. BHIVA guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals (2016). [www.bhiva.org/documents/Guidelines/Monitoring/160311-Monitoring-gl-draft-for-Consultation.pdf](http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Monitoring/160311-Monitoring-gl-draft-for-Consultation.pdf) (Consultado el 09.07.2017).
7. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

(Actualización enero 2017). <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf> (Consultado el 09.07.2017).

## 4. Análisis de las poblaciones linfocitarias

El recuento de células linfocitarias T CD4+ es el indicador más importante del estado inmunológico del paciente. Además, según los resultados de los estudios clínicos disponibles, predice la progresión de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH<sup>1</sup>. El laboratorio ofrece los resultados de los linfocitos CD4+ en forma de porcentaje y de número absoluto, siendo este último el más utilizado en la práctica clínica. Sólo variaciones superiores al 30% en el recuento absoluto y al 3% en el porcentaje de los linfocitos CD4+ se consideran significativas, debido a la alta variabilidad de las técnicas empleadas en el laboratorio. La cuantificación de otras poblaciones linfocitarias, tales como los linfocitos CD8+ o CD19+ o la células B no se recomienda de forma rutinaria.

Los linfocitos CD4+ se cuantifican en todos los pacientes en la primera visita tras el diagnóstico de la infección por el VIH, ya que se utilizan para determinar la necesidad de hacer profilaxis de infecciones oportunistas y su posterior discontinuación así como para evaluar el riesgo de comorbilidad<sup>2</sup>. Independientemente de los valores de linfocitos CD4+, se recomienda el inicio del TAR de forma inmediata. Una vez iniciado el TAR, el recuento de linfocitos CD4+ se utiliza como parámetro fundamental para valorar la respuesta inmunológica al mismo. Para la mayoría de los pacientes con inmunodeficiencia, se considera que un aumento de 50 a 100 linfocitos CD4+ en su recuento absoluto durante el primer año de TAR es indicativo de una buena respuesta, siendo los tres primeros meses el tiempo en el cual existe una mayor recuperación de dichas células. En los años posteriores, los linfocitos CD4+ aumentan entre 50 y 100 células por mm<sup>3</sup> de sangre hasta alcanzar una fase de meseta<sup>3</sup>.

En los pacientes que ya han iniciado el TAR, se recomienda efectuar el recuento de linfocitos CD4+ cada tres meses (a las cuatro semanas en los que parten de menos de 200 células/mm<sup>3</sup>) para valorar la reconstitución inmune. En aquellos pacientes con supresión virológica y que alcanzan una buena reconstitución inmunológica (300-500 linfocitos CD4+ por mm<sup>3</sup> durante al menos dos años), el recuento de CD4+ proporciona poca información, por lo que se recomienda su monitorización de forma anual. En pacientes con más de 500 CD4+/mm<sup>3</sup> durante al menos dos años se podría considerar opcional el recuento de los mismos. En todos los casos se recomienda un seguimiento más frecuente cuando hay cambios en el estado clínico del paciente, tales como la aparición de infecciones oportunistas, de nuevos síntomas asociados con la infección por el VIH o el inicio de otros tratamientos que pueden disminuir el número de



linfocitos CD4+ (por ejemplo: interferón, corticoides o agentes antineoplásicos). En los pacientes que realizan TAR y presentan un fracaso virológico se recomienda monitorizar los linfocitos CD4+ cada 3-6 meses. En los pacientes que, por diferentes razones, permanezcan sin tratamiento, el número absoluto de linfocitos CD4+ debe ser monitorizado cada 3-6 meses para valorar la necesidad de profilaxis de infecciones oportunistas y convencerles de la necesidad de iniciar el TAR<sup>4,5</sup>.

Hay factores que pueden variar el recuento de linfocitos CD4+. El valor absoluto de éstos se calcula en base al número total de células blancas y de linfocitos totales. Se ha descrito que el uso de fármacos que suprimen la función de médula ósea o la presencia de infecciones agudas pueden afectar el recuento total de leucocitos y el porcentajes de linfocitos. La coinfección por HTLV-1<sup>6</sup> y la esplenectomía<sup>7</sup> pueden elevar el número de linfocitos CD4+. Asimismo, el tratamiento con alfa-interferón puede reducir el número absoluto de linfocitos CD4+ sin cambios significativos en su cifra porcentual<sup>8</sup>. Las personas de raza negra de origen subsahariano presentan de forma natural leucopenia racial, lo que implica que las cifras de linfocitos CD4+ sean menores en términos absolutos. En ellas, además, la caída de células CD4+ y la recuperación de las mismas tras el inicio del TAR son menos acusadas que en las personas de origen europeo. En todos estos casos, el porcentaje de linfocitos CD4+ permanece estable, por lo que resulta más apropiado para valorar el estado inmunológico del paciente<sup>9,10</sup>.

### Recomendaciones

- Se debe determinar el número absoluto y el porcentaje de linfocitos CD4+ antes de iniciar el TAR y una vez iniciado a los 3 meses (**A-III**) y después cada 3-6 meses como parámetro de monitorización periódica de la respuesta inmunológica al mismo (**A-I**).
- Si el paciente no realiza TAR, se deben monitorizar los linfocitos CD4+ cada 3-6 meses (**A-III**).
- Los controles pueden ser más espaciados (a criterio médico) en los pacientes clínicamente estables, con carga viral suprimida y cifras de linfocitos CD4+ superiores a 300 células/mm<sup>3</sup> (**C-II**).

### Referencias

1. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-954.
2. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA; Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV:

2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1-34.

3. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, et al., Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007; 370: 407-413.
4. Caniglia EC, Sabin C, Robins JM, Logan R, Cain LE, Abgrall S, et al. When to monitor CD4 cell count and HIV RNA to reduce mortality and AIDS-defining illness in virologically suppressed HIV-positive persons on antiretroviral therapy in high-income countries: a prospective observational study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72: 214-221.
5. Ford N, Stinson K, Gale H, Mills EJ, Stevens W, Pérez González M, et al. CD4 changes among virologically suppressed patients on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* 2015; 18:20061.
6. Casseb J, Posada-Vergara MP, Montanheiro P, Fukumori LM, Olah I, Smid J, et al. T CD4+ cells count among patients co-infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1): high prevalence of tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007; 49: 231-233.
7. Zurlo JJ, Wood L, Gaglione MM, Polis MA. Effect of splenectomy on T lymphocyte subsets in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 20:768-771.
8. Berglund O, Engman K, Ehrnst A, Andersson J, Lidman K, Akerlund B, et al. Combined treatment of symptomatic human immunodeficiency virus type 1 infection with native interferon-alpha and zidovudine. *J Infect Dis* 1991; 163:710-715.
9. Ngowi BJ, Mfinanga SG, Bruun JN, Morkve O. Immunohaematological reference values in human immunodeficiency virus-negative adolescent and adults in rural northern Tanzania. *BMC Infect Dis* 2009; 9:1.
10. Muller V, von Wyl V, Yerly S, Böni J, Klimkait T, Bürgisser P, et al. African descent is associated with slower CD4 cell count decline in treatment-naive patients of the Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2009; 23: 1269-1276.

## 5. Análisis de la carga viral plasmática

La carga viral plasmática (CVP) hace referencia al número de copias de ARN-VIH presentes por mililitro de plasma y se expresa en copias/mL o en logaritmos ( $\log_{10}$ ). La determinación de la CVP es uno de los principales parámetros para el manejo clínico de los pacientes con infección por el VIH, siendo el mejor marcador de respuesta al TAR<sup>1</sup>. La monitorización de la CVP en un paciente con TAR nos va a permitir conocer la eficacia de éste y también identificar el fracaso al mismo. Después de iniciar el TAR, la CVP debe descender rápidamente, de manera que transcurridas 16–24 semanas se debe alcanzar la supresión virológica, es decir, valores de ARN-VIH inferiores al límite

de detección de la técnica utilizada para su cuantificación (generalmente menos de 50 copias/mL)<sup>2,3</sup>.

En pacientes con CVP muy elevadas ( $\geq 100.000$  copias/mL), alcanzar la supresión virológica se puede retrasar hasta más allá de 24 semanas, lo que también debe ser considerado en el contexto preventivo de la transmisión del VIH pues en tal situación se debe recomendar y ofrecer al paciente y a sus contactos sexuales las medidas disponibles para prevenir aquélla.

### 5.1. En quién y cuándo se debe cuantificar la CVP

La CVP se debe de realizar en todo paciente diagnosticado de infección por el VIH antes de iniciar el TAR y cuatro semanas después de su comienzo, para comprobar la eficacia del TAR y la adherencia al mismo. Posteriormente, se debe determinar de forma periódica cada 3-6 meses para monitorizar la respuesta al TAR hasta alcanzar la supresión viral. En caso de no observarse este descenso en la CVP, se deberán evaluar las causas de este fracaso, reforzando la adherencia al TAR en caso necesario. Una vez que el paciente alcanza la supresión viral, la monitorización de la CVP se puede realizar cada 6 meses. En el contexto de pacientes estables (recuento de linfocitos CD4+  $\geq 300$  células/mm<sup>3</sup>), con una buena adherencia al TAR y con valores de CVP suprimida durante al menos dos años, se puede considerar espaciar las determinaciones de CVP cada 6-12 meses. Sin embargo, en caso de que se realice cualquier modificación en la pauta del TAR, se aconseja determinar la CVP de nuevo a las cuatro semanas del cambio y posteriormente cada 3-6 meses, para asegurar que se mantienen niveles de viremia suprimida como al inicio del primer TAR.

Otras indicaciones clínicas para la determinación de la CVP fuera del contexto de la monitorización del TAR en la infección por el VIH son: la existencia de una clínica sugestiva de infección aguda por VIH (con ELISA y WB indeterminado) y en el diagnóstico de los niños recién nacidos de madres VIH+.

### 5.2. Metodología para la cuantificación de la CVP e interpretación de los resultados

Actualmente se dispone de diferentes métodos automáticos comerciales para la cuantificación de la CVP del VIH-1, los cuales se caracterizan por: ser altamente sensibles, tener un amplio rango dinámico (de 12 a 10.000.000 copias/mL), ser versátiles (en cuanto al tipo y al número y volumen de las muestras biológicas) y ser capaces de detectar cualquier variante genética del VIH-1 (grupos M, N y O)<sup>2,3</sup>. Los métodos comerciales actuales no cuantifican el VIH-2, por lo que, en el caso de pacientes coinfectados por VIH-1/VIH-2 o mono infectados por el VIH-2, se recomienda cuantificar la CVP en laboratorios que disponen de métodos caseros, a la espera de un ensayo comercial disponible<sup>4</sup>.

En pacientes que han alcanzado una supresión virológica se pueden observar con relativa frecuencia repuntes virológicos transitorios o “blips”, que se definen como determinaciones aisladas de CVP detectable entre 50 y 200 copias/mL de CVP, que vuelven a la supresión virológica en la siguiente determinación. En general, los “blips” no se asocian a un fracaso virológico posterior y, por tanto, no está indicado un cambio de TAR. Sin embargo, el impacto de valores de CVP confirmados por encima de los límites de detección actuales y 200 copias/mL en el riesgo de fracaso virológico es todavía un tema controvertido. Teniendo en cuenta que en este contexto el riesgo de desarrollo de resistencias es bajo, no sería necesario un cambio de tratamiento. Sin embargo, algunos estudios recientes señalan que la presencia de niveles bajos de viremia (<200 copias/mL de ARN-VIH) de forma persistente podrían predecir el fracaso al TAR<sup>5,6</sup>. En estos casos, se recomienda una monitorización más estrecha de los pacientes, evaluar la adherencia, interacciones farmacológicas, posibles restricciones alimentarias y la barrera genética del TAR.

Teniendo en cuenta los datos disponibles hasta el momento y a la espera de nuevos datos más concluyentes, se continúa considerando fracaso virológico a la presencia, confirmada en una segunda determinación consecutiva, de niveles de CVP superiores a 50 copias/mL después de alcanzar la supresión virológica o la imposibilidad de alcanzar una CVP inferior a 50 copias/mL<sup>7</sup>.

### Recomendaciones

- Se debe determinar la CVP antes del inicio del TAR, a las cuatro semanas después del mismo y luego cada 3-6 meses una vez alcanzada la supresión virológica (menos de 50 copias/mL de ARN-VIH) **(A-II)**.
- El objetivo de supresión virológica es una CVP <50 copias/mL **(A-II)**.

### Referencias

1. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS* 1999; 13:797-804.
2. Braun P, Delgado R, Drago M, Fanti D, Feury H, Hofmann J, et al. A European multicenter study on the comparison of HIV-1 viral loads between VERIS HIV-1 Assay and Roche COBAS TAQMAN HIV-1 test, Abbott Real Time HIV-1 Assay, and Siemens VERSANT HIV-1 Assay. *J Clin Virol* 2017; 92:75-82.
3. Schonning K, Johansen K, Landt B, Benfield T, Westh H. Comparison of the Hologic Aptima HIV-1 Quant Dx Assay to the Roche COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan HIV-1 Test v2.0 for the quantification of HIV-1 RNA in plasma samples. *J Clin Virol* 2017; 92:14-19.
4. Borrego P, Goncalves MF, Gomes P, Araújo L, Moranquinho I, Figueiredo IB, et al. Assessment of the CaviD ExaVir load assay for monitoring plasma viral load in HIV-2-infected patients. *J Clin Microbiol* 2017; 55:2367-2379.

5. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, Dufresne S, Trottier H. Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1489-1496.
6. Pernas B, Grandal M, Pértega S, Cañizares A, Castro-Iglesias A, Mena A, et al. Any impact of blips and low-level viremia episodes among HIV-infected patients with sustained virological suppression on ART? *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:1051-1055.
7. Navarro J, Caballero E, Curran A, Burgos J, Ocaña I, Falcó V, et al. Impact of low level viremia on virological failure in HIV-1 infected patients with stable antiretroviral treatment. *Antivir Ther* 2016;21:345-352.

## 6. Estudios de resistencia a los fármacos antirretrovirales y del tropismo viral

Las resistencias se evalúan en la práctica clínica asistencial mediante métodos genotípicos, que detectan cambios específicos en el genoma de las enzimas diana de los FARV (transcriptasa inversa [TI], proteasa [PR], integrasa [IN]). Actualmente se dispone en la práctica clínica de ensayos genotípicos ultrasensibles que detectan las mutaciones de resistencia en poblaciones minoritarias, por debajo del 15-20%, que es el límite de detección de las técnicas convencionales.

Aunque los ensayos están validados para pacientes con viremias superiores a 500-1.000 copias/ml, cada vez un mayor número de pacientes experimentan fracasos virológicos entre 50-500 copias/mL. Para este tipo de pacientes, se puede recurrir a modificaciones del protocolo, generalmente mediante ultracentrifugación de mayores volúmenes de plasma<sup>1,2</sup>, que permiten estudiar la selección de mutaciones, lo que adquiere una especial relevancia si el régimen al que se ha fracasado incluye FARV con baja barrera genética.

Se ha propuesto la detección de resistencias en ADN proviral como una alternativa para los pacientes con viremias de bajo nivel y para guiar la simplificación a terapias con menor número de fármacos<sup>3</sup>.

El tropismo del VIH-1 se analiza con métodos genotípicos, que determinan la secuencia de la región V3 de la envuelta viral (gp120). Esta es la técnica de referencia actual ya que se puede realizar en laboratorios asistenciales, es rápida, y su coste es aceptable<sup>4</sup>.

### 6.1. ¿Cuándo se debe solicitar una prueba de resistencias o de tropismo?

En los pacientes recién diagnosticados de infección por el VIH *naïve* a TAR, las guías de TAR<sup>5</sup> recomiendan un estudio basal de resistencias en TI y PR, aunque indican que solo es necesario conocer los resultados antes de iniciar el TAR si se va a emplear un ITINN.

No se recomienda estudio de resistencias en la IN a no ser que la historia clínica del caso índice indique exposición a los INI.

En los pacientes con fracaso virológico es necesario efectuar un estudio de resistencias para adecuar el nuevo TAR siempre que el paciente continúe con el tratamiento o lo haya suspendido recientemente durante el mes previo, incluyendo resistencias a los INI si el paciente ha fracasado a fármacos de esta familia, y tropismo viral si el régimen incluía MVC o si se considera iniciar el rescate con un régimen que incluya este fármaco.

En pacientes con CVP indetectable y/o con viremias bajas se puede realizar un estudio de resistencias en ADN proviral para guiar el nuevo TAR o para considerar los FARV que se pueden utilizar para la simplificación.

## 6.2. ¿Cómo se han de interpretar los resultados?

Al decidir el nuevo esquema de TAR deben considerarse las mutaciones detectadas en el estudio de resistencias actual y en estudios previos. Para la interpretación de las mutaciones asociadas a resistencia se deben utilizar algoritmos de interpretación que estén actualizados. Se ha comprobado que la detección de poblaciones minoritarias predice con mayor probabilidad el fracaso virológico en pacientes que inician TAR con FARV de baja barrera genética<sup>6</sup>, y que su detección puede mejorar ligeramente la eficacia en la terapia de rescate en pacientes pretratados<sup>7</sup>. Es importante interpretar los resultados de estas técnicas de una manera individualizada para cada FARV, valorando el porcentaje de detección y si es posible la carga mutacional para cada uno de ellos, fundamentalmente en función de su barrera genética.

Los resultados de tropismo deben ser claros, informándose como tropismo-CCR5 o tropismo CXCR4. Si en un paciente se detectan en alguna determinación virus con tropismo CXCR4, la prueba de tropismo no se debe repetir en futuros fracasos virológicos ni se debe incluir un antagonista del CCR5 en futuros regímenes de TAR.

## Recomendaciones

- Se recomienda realizar un estudio genotípico de resistencias del VIH-1, que incluya los genes de la transcriptasa inversa y de la proteasa, en todos los pacientes antes de iniciar el TAR, aunque solo es necesario esperar a tener su resultado cuando se vaya a utilizar un ITINN **(A-II)**.
- Sólo se recomienda estudiar resistencias basales en la integrasa si existe una alta sospecha de transmisión de resistencias a esta familia **(C-III)**.
- Se recomienda la realización de un estudio genotípico de resistencias del VIH-1 en todos los pacientes con fracaso virológico, incluyendo resistencias en la integrasa si el régimen incluye un INI **(A-I)**.

- Se debe determinar el tropismo del VIH-1 cuando se vaya a utilizar un antagonista del receptor CCR5 o cuando haya fracasado un régimen que lo contenga **(A-I)**.
- En pacientes con viremias inferiores a 500 copias/ml se pueden investigar las resistencias en plasma **(B-II)**, utilizando métodos de concentración, o en ADN proviral **(C-III)**.
- La interpretación de las variantes minoritarias se ha de hacer de forma individualizada para cada fármaco, en función de su barrera genética **(C-III)**.
- Para la interpretación de los resultados se deben tener en cuenta todos los estudios genotípicos previos que se hayan realizado al paciente **(B-II)**.

## Referencia

1. Parra-Ruiz J, Álvarez M, Chueca N, Pena A, Pasquau J, López-Ruz MA, et al. Resistencias genotípicas en pacientes con VIH-1 y grados de viremia persistentemente bajos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:75-80.
2. Gupta S, Taylor T, Patterson A, Liang B, Bullard J, Sandstrom P, et al. A robust PCR protocol for HIV drug resistance testing on low-level viremia samples. *Biomed Res Int* 2017; 2017:4979252. doi: 10.1155/2017/4979252.
3. Fernández-Caballero JA, Chueca N, Álvarez M, Mérida MD, López J, Sánchez JA, et al. Usefulness of Integrase resistance testing in proviral HIV-1 DNA in patients with raltegravir prior failure. *BMC Infect Dis.*2016; 16:197. doi: 10.1186/s12879-016-1545-8.
4. Poveda E, Alcamí J, Paredes R, Córdoba J, Gutiérrez F, Llibre JM, et al. Genotypic determination of HIV tropism: clinical and methodological recommendations to guide the therapeutic use of CCR5 antagonists. *AIDS Rev* 2010;12:135-48.
5. AIDS Study Group (GESIDA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and the National AIDS Plan. Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on Antiretroviral Therapy in Adults Infected by the Human Immunodeficiency Virus (Updated January 2017). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017. pii: S0213-005X(17)30131-3. doi:10.1016/j.eimc.2017.04.001.
6. Li JZ, Paredes R, Ribaud HJ, Svarovskaia ES, Metzner KJ, Kozal MJ, et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *JAMA* 2011; 305:1327-35.
7. Pou C, Noguera-Julian M, Pérez-Álvarez S, García F, Delgado R, Dalmau D, et al. Improved prediction of salvage antiretroviral therapy outcomes using ultrasensitive HIV-1 drug resistance testing. *Clin Infect Dis* 2014; 59:578-588.

## 7. Determinación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos antirretrovirales

La monitorización de la concentración plasmática de fármacos (siglas en inglés: TDM) consiste en el ajuste individual de la dosificación en función de las concentraciones plasmáticas ( $C_p$ ) para mantenerlas dentro de unos límites terapéuticos previamente definidos para mejorar los resultados clínicos. En el caso de los FARV, su objetivo sería evitar  $C_p$  sub-terapéuticas que faciliten el fracaso virológico y la aparición de resistencia, incluso con una cumplimentación adecuada. Entre las características que debe reunir un fármaco candidato a TDM se encuentran: variabilidad interindividual de las  $C_p$ , poca variabilidad individual, correlación entre  $C_p$  y eficacia terapéutica o toxicidad, estrecho margen terapéutico y amplio abanico de interacciones con otros fármacos. Muchos FARV usados en el periodo 2000–2010, e incluso en la actualidad, reúnen estas características. El parámetro más utilizado para TDM ha sido la concentración mínima o al final del intervalo de dosificación ( $C_{min}$ ), tanto por su facilidad de obtención como por su relación con otros parámetros farmacocinéticos. De hecho, en guías clínicas tan prestigiosas como la del DHHS, hasta el año 2014, aparecían unas tablas en las que se indicaban las  $C_{min}$  deseables para IP, ITINN e INI, tanto en presencia como en ausencia de mutaciones específicas de resistencia<sup>1</sup>. Los ITIAN han quedado siempre fuera de estas recomendaciones dado que necesitan fosforilarse intracelularmente a su metabolito activo y no existe correlación entre las  $C_p$  e intracelulares del metabolito fosforilado. Aparte de no haber sido validadas en ensayos clínicos, las  $C_p$  recomendadas están basadas en estudios de búsqueda de dosis con FARV administrados en monoterapia y/o en estudios farmacocinéticos de regímenes para rescates complejos, junto con otros FARV con diversa actividad cuyo efecto no se tiene en cuenta, lo cual dificulta notablemente la interpretación de los resultados.

Un meta-análisis no demostró beneficio del uso de TDM para conseguir una viremia indetectable<sup>2</sup>. Asimismo, existen estudios clínicos con dosis fijas de FARV en los que no se ha demostrado una relación directa entre las  $C_p$  alcanzadas y la eficacia virológica, incluso en estudios de simplificación con monoterapia, que está condicionada en gran medida por el grado de cumplimentación terapéutica.

El efecto de la mayoría de los FARV de uso habitual es intracelular y las concentraciones intracelulares no pueden inferirse a partir de las  $C_p$ , que están determinadas por las características físico-químicas y la unión a las proteínas plasmáticas de cada molécula y por diversos transportadores sobre los que actúan muchos fármacos.

Actualmente contamos con FARV con una elevada eficacia, un amplio margen terapéutico y dosificaciones fijas que dan lugar a  $C_p$  muy por encima de las mínimas necesarias para mantener una viremia indetectable. A todo ello se añade que, en muchas de las presentaciones de los FARV actuales, éstos se encuentran co-formulados o no hay formulaciones que faciliten un ajuste de dosis individualizado.



## Recomendaciones

- La determinación de la concentración plasmática de los FARV no está indicada en la práctica clínica habitual, debiendo quedar relegada a ensayos o estudios clínicos o a situaciones muy especiales (**BII**).

## Referencias

1. 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. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL003392.pdf>. (Consultado el 03/10/2017).
2. Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, Cohen K. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3:CD007268.
3. Punyawudho B, Singkham N, Thammajaruk N, Dalodom T, Kerr SJ, Burger DM, Ruxrungtham K. Therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in HIV-infected patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9:1583-1595.

## 8. Evaluación de la función renal, la densidad mineral ósea y los trastornos metabólicos

### 8.1. Evaluación de la función renal

Existe un documento de consenso específico sobre alteraciones renales en pacientes con infección por el VIH elaborado por GeSIDA en colaboración con la SEN y la SEQC, donde se discute con detalle este trastorno<sup>1</sup>. La insuficiencia renal es una causa frecuente de morbilidad en pacientes con infección por el VIH y sus causas son múltiples. Es importante tener en cuenta que existen factores modificables que pueden ser corregidos y que, por tanto, la monitorización de la función renal debe ser una prioridad clínica<sup>1</sup>. Es aconsejable evaluar en cada paciente los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal, porque pueden guiar la intensidad de la monitorización. Los factores de riesgo clásicos para el desarrollo de enfermedad renal son la edad avanzada, la raza negra y el bajo peso corporal. El hecho de presentar replicación viral persistente, niveles bajos de linfocitos CD4+ y diagnóstico previo de sida son factores propios del VIH que incrementan el riesgo de enfermedad renal. También influyen en el desarrollo de enfermedad renal la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la coinfección por VHB o VHC. Finalmente, los pacientes en tratamiento con TDF o con otros fármacos nefrotóxicos poseen más riesgo de enfermedad renal.

En todos los pacientes con infección por el VIH se recomienda evaluar la función renal al menos una vez al año mediante un estudio renal básico, que debe incluir la

determinación de creatinina en sangre y la estimación del filtrado glomerular mediante la fórmula CKD-EPI. Debe determinarse el cociente proteínas/creatinina en orina, el sedimento urinario y la evaluación básica de la función tubular (que incluye la determinación sérica de fosfato y la presencia de glucosuria). En pacientes con diabetes mellitus o hipertensión arterial, debe realizarse también la determinación del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina. En ausencia de alteraciones, el cribado debe ser anual pero, en pacientes con factores de riesgo para enfermedad renal, esta determinación debería llevarse a cabo dos veces al año.

En aquellos pacientes que presenten alteraciones en el estudio renal básico debería hacerse un estudio renal ampliado. Si existe sospecha de tubulopatía o síndrome de Fanconi (en especial en pacientes tratados con TDF), deben evaluarse los niveles de fosfato y urato en sangre y orina (para determinar la excreción fraccional de fosfato y urato), un estudio del equilibrio ácido base y la concentración de potasio en suero y orina.

En el caso de sospechar patología glomerular, debería añadirse a la evaluación la determinación de crioglobulinas, complemento y anticuerpos antinucleares, proteinograma, cuantificación de inmunoglobulinas y serología de VHB y VHC.

### Recomendaciones

- En todos los pacientes con infección por el VIH debe realizarse el estudio renal básico para la detección de la enfermedad renal en la visita inicial tras el diagnóstico de la infección por el VIH y de forma sistemática en el seguimiento posterior (**A-II**).
- En los pacientes sin factores de riesgo para enfermedad renal se recomienda efectuar un estudio renal básico una vez al año. En los pacientes con factores de riesgo para enfermedad renal se recomienda realizar un estudio renal ampliado al menos cada 6 meses (**C-III**).

### 8.2. Evaluación de la densidad mineral ósea

Existe un documento de consenso sobre osteoporosis en pacientes con infección por el VIH publicado recientemente por GeSIDA, donde se expone en profundidad este problema<sup>2</sup>. El objetivo principal de la evaluación de la DMO debe ser la detección de los pacientes con alto riesgo de fractura ósea por fragilidad. La fractura por fragilidad es característica de la osteoporosis y se define como aquella que ocurre tras un mínimo traumatismo o tras una caída desde la propia altura. Las más frecuentes son las vertebrales, de cadera, y del tercio distal de radio y del húmero, y se excluyen las de tobillo, cráneo y macizo facial.

La evaluación clínica debe iniciarse con la identificación de ciertos factores relacionados con un incremento del riesgo de fracturas, que lo son independientemente del valor de la DMO; entre ellos destaca el bajo peso (índice de masa corporal inferior a  $20 \text{ kg/m}^2$  o peso inferior a 40 kg), los antecedentes personales o familiares de fracturas óseas y los tratamientos prolongados con determinados fármacos, como esteroides, TDF o anticonvulsivantes, la menopausia y el tabaquismo. El estudio mediante DEXA es el procedimiento estándar para la evaluación de la DMO. El riesgo de fracturas se evalúa en la práctica con la escala FRAX. Ésta permite estimar el riesgo de fracturas óseas mediante una sencilla calculadora de acceso libre online, que esta validada en pacientes españoles ([www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp](http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp)). Posee algunas limitaciones derivadas del hecho de no estar validada en la población con VIH y de que subestima el riesgo de fracturas en hombres de más de 50 años. En general, se considera que el riesgo de fractura es alto cuando es superior al 3% para fractura de cadera y al 10% para fractura mayor (vértebra, antebrazo, húmero). Se aconseja calcular el riesgo de fracturas con la escala FRAX en presencia de una DMO reducida, cuando se plantee comenzar tratamiento específico para la osteoporosis o en presencia de factores de riesgo clásico para osteoporosis, incluso sin determinación de la DMO con DEXA. Se recomienda evaluar la DMO mediante DEXA en pacientes con infección por el VIH que reúnan las siguientes características: 1) varones con edad  $\geq 40$  años y mujeres pre menopáusicas de edad  $\geq 40$  años en los cuales la evaluación del riesgo de fracturas mediante FRAX estime un riesgo de fractura elevado (superior a un 3% en cadera y/o de fractura mayor superior al 10% a los 10 años; 2) adultos de cualquier edad con factores de riesgo mayores para presentar fractura por fragilidad (uso de glucocorticoides, historia de fractura de fragilidad, elevado riesgo de caídas); 3) mujeres post menopáusicas; y 4) varones con edad  $\geq 50$  años. En la escala FRAX debe considerarse la osteoporosis asociada a la infección por el VIH como osteoporosis secundaria.

La reevaluación de la DMO debe hacerse con una frecuencia tanto mayor cuanto menor sea la DMO medida previamente, y debe establecerse de manera individual en función de las características de cada paciente y de los factores de riesgo que presente. Se recomienda realizar una DEXA de control al cabo de 10 años si la DMO es normal, cada 5 años si existe osteopenia, y cada 1-2 años en presencia de osteoporosis.

### Recomendaciones

- Se recomienda realizar una DEXA en pacientes con infección por el VIH si se cumplen las siguientes condiciones (**B-III**).
  - a. Presencia de factores mayores de riesgo de presentar fracturas (uso prolongado de glucocorticoides, historia de fracturas óseas por fragilidad y elevado riesgo de caídas).

- b. Mujeres postmenopáusicas o varones con hipogonadismo confirmado.
- c. Varones de edad  $\geq 50$  años.
- d. Si en la evaluación mediante el algoritmo FRAX presenta un riesgo a 10 años de fractura de cadera  $>3\%$  y/o  $>10\%$  de fractura osteoporótica mayor.
- En pacientes sin osteoporosis se recomienda repetir la DEXA con la siguiente secuencia (**B-III**):
  - a. Si el valor de la DMO es normal o está ligeramente reducido (t-score en cualquier localización  $\leq -1,5$  DE: repetir en 10 años.
  - b. Si se observa osteopenia moderada (t-score entre  $-1.50$  y  $-1.99$  DE): a los 5 años.
  - c. Si hay DMO osteopenia avanzada (t-score entre  $-2.00$  y  $-2.49$  DE): cada 1-2 años.
- Se recomienda evaluar el riesgo fracturas mediante el algoritmo FRAX en pacientes con osteoporosis, especialmente si se plantea iniciar tratamiento específico (**B-II**)

### 8.3. Evaluación metabólica

Existe un documento de consenso elaborado por GESIDA y recientemente actualizado en el que se analiza en profundidad este problema<sup>3</sup>. Se recomienda elaborar en todos los pacientes una historia clínica detallada que recoja los antecedentes familiares de diabetes, enfermedad cardiovascular prematura y de otros factores de riesgo cardiovascular. Debe conocerse el peso, la talla y la presión arterial de todos los pacientes y las características principales de su estilo de vida (tabaquismo, consumo de alcohol, estilo de vida). En la primera visita debe realizarse un perfil lipídico que incluya colesterol total, HDL y LDL y triglicéridos, además de una glucemia en ayunas, recomendándose determinarlos en todas las visitas rutinarias. Todas las evaluaciones metabólicas deben ir acompañadas de su impacto sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular, lo cual incluye evaluar de manera regular el consumo de tabaco, la presión arterial y el peso corporal.

#### Recomendación

- En todos los pacientes con infección por el VIH se debe evaluar, al menos una vez al año, el perfil lipídico y la glucemia junto con el resto de factores de riesgo cardiovascular (**B-II**).

#### Referencias

1. Gorriz JL, Gutierrez F, Trullas JC, Arazo P, Arribas JR, Barril G, et al. Executive summary of the consensus document on the management of renal disease in HIV-infected patients. *Nefrologia*. 2014; 34:768-788.
2. Negredo E, Domingo P, Gutierrez F, Galindo MJ, Knobel H, Lozano F, et al. Executive summary of the consensus document on osteoporosis in HIV-infected individuals. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017, May 31. pii: S0213-005X(17)30130-1. doi: 10.1016/j.eimc.2017.03.010.
3. Grupo de Expertos del Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA). Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. Actualización Febrero 2017. [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-Alteraciones\\_Metabolicas\\_y\\_RCV\\_VIH.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-Alteraciones_Metabolicas_y_RCV_VIH.pdf) (Consultado el 16.10.2017).

## 9. Evaluación del riesgo cardiovascular

La evaluación del RCV consiste en la estimación del riesgo individual de sufrir un evento cardiovascular (ECV) con la mayor exactitud posible y con el fin de prevenirlo. Se basa en la identificación de la existencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica previa y, en individuos asintomáticos, en la identificación de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, con el fin de actuar sobre los factores modificables. Además de la evaluación y cuantificación del tabaquismo, hipertensión, diabetes y dislipemia, otro de los hábitos que también debe evaluarse es el consumo de drogas ilegales, como cocaína, anfetaminas o mefedrona, que puede ser más frecuente en esta población.

Aunque existen diferentes ecuaciones para la estimación del RCV y se puede utilizar cualquiera de ellas<sup>1,2</sup>, la recomendada actualmente es la desarrollada a partir de datos de múltiples cohortes por el *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC/AHA) (<http://www.cvriskcalculator.com>), que calcula el riesgo en personas de 40-79 años de tener un primer ECV aterosclerótico, que incluye enfermedad coronaria e ictus, en los siguientes 10 años<sup>3</sup>. Esta escala ha sido recientemente evaluada en personas con infección por el VIH y ha demostrado una adecuada capacidad de discriminación del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM)<sup>4</sup>. Opcionalmente, en personas de 20-79 años se podría además calcular el riesgo a largo plazo o “riesgo para toda la vida”, basado también en los FRCV tradicionales (<https://qrisk.org/lifetime/>)<sup>3,5</sup>. Aunque la ecuación de la ACC/AHA tiende a sobreestimar el RCV en los españoles, su uso es preferible al de la escala REGICOR (<https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/?1>), pues, si bien ésta ha sido desarrollada en población española, al no estar aún validada en pacientes con

VIH puede subestimar el RCV en ellos, el cual, como es bien sabido, es mayor que el de la población VIH-negativa. Además, tiene a su favor que es la más utilizada a nivel mundial tanto en estudios de investigación como en la clínica, lo cual es relevante en aras de la homogeneidad.

Hasta que se disponga de información específica en la población con VIH, el manejo de los FRCV es el mismo que en la población no infectada<sup>1</sup>. Además de las medidas farmacológicas concretas, se debe recomendar en todos los casos la modificación del estilo de vida, con especial énfasis en el hábito tabáquico, que en los pacientes adecuadamente controlados reduce la supervivencia en mucha mayor medida que la propia infección por el VIH<sup>6</sup> y cuyo abandono se asocia con una reducción de eventos cardiovasculares<sup>7</sup>. En las personas que han sufrido ECV o tienen RCV elevado, se debería prescindir cuando sea posible de los FAR asociados a un incremento del riesgo de desarrollar infarto agudo de miocardio<sup>8</sup>.

La evaluación del RCV, los candidatos y la periodicidad de evaluación se detallan en la *Tabla 2*.

### Recomendaciones

- Se deben evaluar los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y la historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (**AII**).
- Se deben evaluar también los factores de riesgo no tradicionales, como el consumo de drogas ilegales y la composición del TAR (**AIII**).
- Debe calcularse el riesgo cardiovascular en los siguientes 10 años en las personas de 40-79 años, según las guías de la ACC/AHA (**BII**).
- Se recomienda repetir las evaluaciones con periodicidad anual (**BIII**).

### Referencias

1. Grupo de expertos del Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA). Documento de Consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. Actualización febrero 2017. [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017.Alteraciones\\_Metabolicas\\_y\\_RCV\\_VIH.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017.Alteraciones_Metabolicas_y_RCV_VIH.pdf)
2. Masiá M, Pérez-Cachafeiro S, Leyes M, López-Aldeguer J, López M, Segura F, et al. Cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients in Spain. CoRIS cohort, 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30:517-527.
3. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2935-2959.
4. Feinstein MJ, Nance RM, Drozd DR, Ning H, Delaney JA, Heckbert SR, et al. Assessing and refining myocardial infarction risk estimation among patients with human immunodeficiency

- virus: a study by the Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems. *JAMA Cardiol* 2017; 2:155-162.
5. Estrada V, Bernardino JI, Masiá M, Iribarren JA, Ortega A, Lozano F, et al. Cardiovascular risk factors and lifetime risk estimation in HIV-infected patients under antiretroviral treatment in Spain. *Clin Trials* 2015; 16:57-65.
  6. Helleberg M, May MT, Ingle SM, Dabis F, Reiss P, Fatkenheuer G, et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS* 2015; 29:221-229.
  7. Petoumenos K, Worm S, Reiss P, de Wit S, d'Arminio Monforte A, Sabin C, et al. Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D study. *HIV Med* 2011; 12:412-421.
  8. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010; 201:318-323.

## 10. Diagnóstico de la infección tuberculosa latente

La infección por el VIH aumenta el riesgo de tuberculosis (TB) activa en personas con infección tuberculosa latente (ITBL) y dicho riesgo se incrementa a medida que la inmunodepresión progresa<sup>1,2</sup>. La TB, a su vez, incrementa la replicación viral y condiciona un mayor riesgo de progresión de la enfermedad por el VIH y muerte. El riesgo de progresión a TB en personas infectadas por el VIH con ITBL se reduce mediante el tratamiento de la ITBL y el TAR<sup>3,4</sup>.

El tratamiento con isoniazida, sola o en combinación con rifampicina, o la combinación de rifampicina con pirazinamida, redujo el riesgo de TB activa en un 62% en personas infectadas por el VIH con prueba de la tuberculina (PT) positiva<sup>3</sup>. No se demostró beneficio del tratamiento en pacientes con PT negativa. Un estudio en Brasil (THRio), mostró un efecto protector prolongado de isoniazida (al menos durante los 7 años que duró el seguimiento<sup>5</sup>). El TAR tiene un efecto protector adicional, independiente del tratamiento preventivo, y ambos reducen el riesgo de progresión de la enfermedad por el VIH y muerte. En consecuencia, el alto riesgo de TB en estos pacientes junto con el beneficio demostrado del tratamiento preventivo justifican el cribado para ITBL y su tratamiento. Se ha sugerido la administración universal de isoniazida sin cribado previo en áreas de muy alta prevalencia de TB, basándose en el beneficio observado en un estudio de Sudáfrica<sup>6</sup>. Tal estrategia no es aplicable en nuestro ámbito.

El diagnóstico de ITBL se basa en la positividad de la PT (induración  $\geq 5$  mm a las 48-72 horas de la administración) o una prueba IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*), sin evidencia de TB activa. La inmunodepresión disminuye la sensibilidad de ambas pruebas, si bien las pruebas IGRA parecen verse menos afectadas. Los errores en la

administración y lectura, la necesidad de dos visitas y aspectos de confidencialidad, son otras limitaciones de la PT. A pesar de estos inconvenientes, la información sobre el riesgo de TB y prevención en pacientes con infección por el VIH, derivan esencialmente de estudios con la PT.

La evidencia con las pruebas IGRA en pacientes con infección por el VIH muestra una baja capacidad predictiva de desarrollo ulterior de TB (5,9–25%) pero un alto valor predictivo negativo (98,8–100%)<sup>7</sup>. No se dispone, sin embargo, de ensayos clínicos que evalúen la efectividad del tratamiento preventivo de TB en pacientes cribados mediante una prueba IGRA, sólo o en comparación con la PT. Teniendo en cuenta el alto absentismo a la visita de lectura de la PT, especialmente en usuarios de drogas, las pruebas IGRA podrían incrementar la proporción de pacientes que completasen el proceso de cribado, favoreciendo su uso sobre el de la PT. No se ha demostrado la utilidad en términos de coste-beneficio del uso combinado de PT e IGRA. Una vez diagnosticada la infección TB, se debe completar el estudio con una radiografía de tórax para descartar TB activa, y en caso de síntomas respiratorios y/o alteraciones en la radiología, con un estudio de muestras respiratorias.

Se desconoce si es necesario repetir, y con qué periodicidad, el cribado de infección TB en pacientes con una prueba inicial negativa. Aunque dicha práctica en pacientes con  $<200$  linfocitos  $CD4^+/\mu L$ , una vez que han alcanzado  $\geq 200$  células/ $\mu L$  con el TAR, está ampliamente aceptada, se ha de tener en cuenta que tal estrategia solo está evaluada con la PT. Tampoco hay evidencia del beneficio del cribado periódico sistemático en pacientes con una prueba inicial negativa, sin factores de riesgo para infección TB y que estén recibiendo TAR. No obstante, en estos casos la opinión de los expertos es que debería procederse al cribado siempre que haya una exposición de riesgo a TB activa bacilífera, estancia en prisión o estancia prolongada en áreas de alta endemidad, entre otras circunstancias.

### Recomendaciones

- Se recomienda realizar cribado de ITBL en todo paciente con infección por el VIH en el momento del diagnóstico de ésta **(AI)**. Se recomienda realizar el cribado mediante la PT o una prueba IGRA **(BIII)**.
- Se sugiere repetir el cribado de ITBL en pacientes con menos de 200 linfocitos  $CD4^+/\mu L$  y una prueba inicial negativa una vez que se haya superado este dintel de células  $CD4^+$  con el TAR **(BII)**.
- Se recomienda repetir el cribado de ITBL en pacientes con una prueba inicial negativa y exposición de riesgo a TB **(AII)**.
- No se recomienda el cribado periódico sistemático en pacientes con una prueba inicial negativa, sin evidencia de factores de riesgo para infección TB y que estén recibiendo TAR **(BIII)**.



## Referencias

1. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320:545-550.
2. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:75-80.
3. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD000171.
4. Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, Getahun H, Dye C, Sculier D, et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012; 9: e1001270.
5. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study. *Clin Infect Dis* 2015; 60:639-645.
6. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384:682-690.
7. Santin M, García-García JM, Domínguez J. Panel of experts from the Mycobacteria Study Group (GEIM) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Society of Respiratory Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). Guidelines for the use of interferon-release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016; 34:303.e1–303.e13.

## 11. Diagnóstico de las hepatitis víricas. Valoración de la fibrosis hepática. Control de pacientes con cirrosis hepática.

### 11.1. Diagnóstico de las hepatitis víricas

#### 11.1.1. Infección por el VHC

La coinfección por el VHC es frecuente en los pacientes con VIH debido a que ambos virus comparten las mismas vías de transmisión. Sin embargo, la prevalencia de infección activa por VHC ha disminuido notablemente como consecuencia de la mejoría en la eficacia y el acceso al tratamiento del VHC. En un estudio español reciente, un 37% de la población infectada por el VIH presentó anticuerpos frente al VHC, mientras que la prevalencia de infección activa fue del 22%<sup>1</sup>. Es previsible que la proporción de infección por VHC activa descienda aún más en los próximos años dadas

las altas tasas de respuesta viral sostenida (RVS) de los regímenes basados en antivirales de acción directa y las estrategias de acceso universal al tratamiento.

En los últimos años se ha alertado sobre la existencia de un aumento de casos de hepatitis aguda C en pacientes infectados por VIH, especialmente en áreas urbanas y vinculados a prácticas sexuales de riesgo en HSH<sup>2</sup>. Por otro lado, existe riesgo de reinfección por VHC tras la RVS si persisten activas las prácticas de riesgo<sup>2</sup>.

### Recomendaciones

- En todo paciente valorado por primera vez de la infección por VIH, debe realizarse una determinación de anticuerpos frente al VHC **(AI)**. Si estos son positivos, debe realizarse una determinación de la carga viral plasmática para valorar posible infección activa **(AI)**. En aquellos pacientes con infección activa debe realizarse una determinación del genotipo y subtipo viral **(AI)**.
- En pacientes con prácticas activas de riesgo sin infección previa por VHC debe repetirse anualmente la serología VHC mientras que en aquellos pacientes con RVS y prácticas de riesgo activa debe evaluarse de forma anual la posibilidad de reinfección por VHC mediante la determinación de ARN-VHC **(AII)**.

#### 11.1.2 Infección por el VHB

En todos los pacientes se debe realizar al inicio del seguimiento una serología completa del VHB (HBsAg, antiHBs, antiHBc, antiHBe y HBeAg). Si el patrón serológico sugiere infección activa o infección oculta debe realizarse una cuantificación de ADN-VHB. En caso de infección activa por VHB debe solicitarse también una serología para el VHD y, si la serología es positiva, debe realizarse una cuantificación de ARN VHD en suero. El seguimiento posterior de los pacientes VIH con infección activa por VHB debe incluir la determinación semestral de ADN-VHB para monitorizar la eficacia del tratamiento.

### Recomendaciones

- Se recomienda el cribado serológico del VHB (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe) en todos los pacientes infectados por el VIH **(AI)**. En aquellos con HBsAg positivo se recomienda la cuantificación del ADN-VHB **(AI)**. En caso de anti-HBc aislado se debe valorar la presencia de hepatitis B oculta, determinando el ADN-VHB en suero **(BII)**.
- En los pacientes con infección VHB debe monitorizarse la carga viral del VHB cada 6 meses **(BIII)**.

- En todos los pacientes con infección VHB activa debe realizarse una serología del VHD y, en caso de que esta sea positiva, una cuantificación de ARN-VHD **(A-I)**.

### 11.1.3 Infecciones por VHA y VHE

En los últimos años se han comunicado brotes de hepatitis aguda A de transmisión sexual, mayoritariamente en HSH. Por ello, la vacunación frente al VHA es muy recomendable en los pacientes con VIH, especialmente en HSH y otros con elevado riesgo de transmisión, que no sean inmunes al VHA (Ver el apartado 15). Así pues, es muy importante conocer el estado de la serología frente al VHA en ellos.

La incidencia de hepatitis crónica E en los pacientes con VIH es baja<sup>3</sup>, por lo que sólo se recomienda investigar la presencia de infección por el VHE si se sospecha esta etiología.

### Recomendaciones

- Se debe realizar serología del VHA en todos los pacientes al inicio de su seguimiento para valorar la necesidad de vacunación **(A-I)**.
- Sólo se recomienda investigar una posible infección por VHE en caso de sospecha clínica **(A-II)**.

### 11.2. Valoración de la fibrosis hepática

La historia natural de la hepatitis B y C sigue un curso paralelo al grado de fibrosis hepática, la cual determina en último término el riesgo de progresión a cirrosis, de desarrollo de hipertensión portal y de aparición de descompensaciones, incluido el carcinoma hepatocelular (CHC). Por tanto, su valoración es esencial para la priorización de actuaciones y la identificación de los pacientes con peor pronóstico.

Aunque la biopsia hepática sigue considerándose el patrón de referencia para la evaluación de la fibrosis, existen en la actualidad métodos no invasivos fiables que permiten evitar en la práctica totalidad de los pacientes la realización de la misma. De ellos, la elastometría hepática transitoria (EHT) es la prueba de referencia. Es una técnica rápida, sencilla, indolora y que puede realizarse de forma ambulatoria. La EHT determina el grado de rigidez hepática (RH), expresado en kilopascales (kPa), el cual se correlaciona con el grado de fibrosis hepática y la presión portal, con una mínima variabilidad intra e interobservador<sup>4</sup>. Estudios específicos en pacientes coinfectados por VIH/VHC han podido establecer puntos de corte para identificar la fibrosis nula o ligera (F0-F1, RH  $\leq$  6 kPa), la fibrosis significativa (F $\geq$ 2, RH  $\geq$  9 kPa) y la presencia de cirrosis (F4, RH  $\geq$ 14.6 kPa)<sup>5,6</sup>. En pacientes mono infectados por VHC la RH  $\geq$  9.5 kPa se ha correlacionado con la presencia de fibrosis avanzada (F $\geq$ 3), pero este punto de

corte no ha sido validado específicamente en coinfectados. Los puntos de corte de la RH en el escenario de la coinfección VIH/VHB están menos establecidos.

En caso de que la EHT no esté disponible puede estimarse la fibrosis mediante marcadores séricos. En general los marcadores séricos tienen una precisión diagnóstica aceptable para diferenciar pacientes sin o con mínima fibrosis (F0-F1) y pacientes con cirrosis (F4), pero son menos fiables para identificar los grados intermedios de fibrosis (F2-F4). De los múltiples métodos disponibles, el índice APRI (<https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>) y el índice de Forns (<http://www.rccc.eu/calculadoras/Forns.html>) han sido validados en población VIH y su uso combinado permite estimar el grado de fibrosis de forma fiable en un número considerable de pacientes<sup>7</sup>.

#### Recomendaciones:

- Se debe evaluar el estadio de fibrosis en todos los pacientes con hepatitis crónica por el VHB y/o VHC **(AI)**.
- La valoración inicial de la fibrosis debe realizarse mediante métodos no invasivos **(AI)**. La EHT es la técnica no invasiva de elección en aquellos centros en los que esté disponible **(AI)**.
- Se recomienda la determinación periódica, idealmente de forma anual, de la RH en aquellos pacientes con infección activa por VHB/VHC **(AII)**.

### 11.3. Control de los pacientes con cirrosis hepática

Los pacientes con cirrosis tienen riesgo de aparición de eventos clínicos, de desarrollo de CHC y de muerte por hepatopatía por lo que se recomienda un seguimiento estrecho con una valoración clínica y analítica que incluya parámetros de función hepática al menos cada 6 meses en presencia de estabilidad clínica. En caso de cirrosis descompensada e insuficiencia hepática pueden ser necesarias revisiones más frecuentes, incluyendo la valoración conjunta por unidades especializadas en trasplante hepático.

La predicción de la evolución de la cirrosis hepática es esencial para su manejo. En los últimos años se ha demostrado que la RH predice el curso clínico de la cirrosis en los pacientes coinfectados<sup>8,9</sup>, por lo que se recomienda monitorizar periódicamente la RH. Aunque la cinética de cambios en la RH y su papel predictivo tras la RVS está por definirse, es razonable continuar monitorizando la RH tras la RVS en los pacientes con cirrosis previa al tratamiento.

La incidencia de CHC ha aumentado notablemente en los pacientes VIH en los últimos años en España<sup>10</sup>. Como en otras poblaciones de alto riesgo, todos los pacientes VIH+ con cirrosis hepática de cualquier etiología deben iniciar un programa de cribado

sistemático para la detección precoz de CHC mediante la realización de ecografía abdominal cada 6 meses<sup>11,12</sup>. La determinación de alfa-feto-proteína no es una estrategia adecuada de cribado del CHC dada la frecuencia de falsos positivos que presenta.

La consecución de RVS disminuye la probabilidad de aparición de CHC pero los pacientes que presentaban cirrosis hepática previamente a la RVS siguen en riesgo de aparición de CHC<sup>13</sup>, por lo que debe mantenerse el cribado en ellos. Dado que se ha descrito la aparición tardía de casos de CHC tras RVS<sup>13</sup> es imposible en el momento actual establecer una recomendación acerca de si existe un intervalo a partir del cual el cribado puede suspenderse de forma segura. En los pacientes con infección crónica por VHB con factores de riesgo para el desarrollo de CHC se recomienda iniciar el cribado de CHC aún en ausencia de cirrosis<sup>11,12</sup>.

En todos los pacientes con cirrosis debe evaluarse la presencia de varices esofágicas (VE) mediante la realización de endoscopia digestiva alta (EDA). En una proporción significativa de pacientes de bajo riesgo para VE la EDA puede evitarse de forma segura<sup>14</sup>. En el caso específico del paciente coinfectado por VIH/VHC, los pacientes con RH <21 KPa no presentan VE con riesgo de sangrado<sup>15</sup> ni desarrollan eventos hemorrágicos por hipertensión portal<sup>16</sup>. Por tanto, los pacientes con RH <21 KPa pueden manejarse de forma segura sin necesidad de EDA, con monitorización periódica de la RH.

### Recomendaciones

- Los pacientes infectados por el VIH con cirrosis hepática de cualquier etiología deben ser evaluados al menos cada 6 meses, incluyendo una valoración clínica, una determinación analítica rutinaria con parámetros de función hepática y el cálculo de los índices de Child-Pugh y MELD **(AIII)**. Además, se recomienda la realización de una determinación anual de RH **(AII)**.
- Los pacientes infectados por VIH con cirrosis hepática de cualquier etiología deben iniciar en el momento del diagnóstico de la cirrosis un programa de cribado sistemático de CHC **(AI)**. En los pacientes infectados con infección crónica por VHB con factores de riesgo para el desarrollo de CHC (varones asiáticos >40 años, mujeres asiáticas >50 años, africanos o antecedentes familiares de CHC) se recomienda iniciar el cribado de CHC aún en ausencia de cirrosis **(AIII)**. El cribado de CHC se basará en la realización de una ecografía de forma semestral **(AI)**.
- En los pacientes con cirrosis debe evaluarse la presencia de varices esofágicas mediante la realización de endoscopia digestiva alta en el momento del diagnóstico de la cirrosis **(AII)**. Los pacientes con RH <21 KPa pueden manejarse sin necesidad de endoscopia, debiéndose repetir la determinación de RH de forma anual **(AII)**.

- La *tabla 3* resume las recomendaciones sobre el seguimiento de los pacientes con cirrosis.

## Referencias

1. Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, Núñez MJ, Vivancos MJ, Crespo M, et al. Human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection in Spain: Prevalence and patient characteristics. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3 (2):ofw059.
2. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Lo Re V 3rd, Pineda JA, Macías J, Dalgard O. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol* 2016; 65 (Suppl 1): S33-S45.
3. Pineda JA, Cifuentes C, Parra M, Merchante N, Pérez-Navarro E, Rivero-Juárez A, et al. Incidence and natural history of hepatitis E virus coinfection among HIV-infected patients. *AIDS* 2014; 28:1931-1937.
4. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48:835-847.
5. Vergara S, Macías J, Rivero A, Gutiérrez-Valencia A, González-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2007; 45:969-974.
6. Macías J, Recio E, Vispo E, Rivero A, López-Cortés LF, Ríos MJ, et al. Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol* 2008; 49: 916-922.
7. Macías J, González J, Ortega E, Tural C, Cabrero E, Burgos A, Pineda JA. GRAFIHCO Study Team. Use of simple noninvasive biomarkers to predict liver fibrosis in HIV/HCV coinfection in routine clinical practice. *HIV Med* 2010; 11: 439-447.
8. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, Ríos-Villegas MJ, Márquez Solero M, et al. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56:228-238.
9. Merchante N, Téllez F, Rivero-Juárez A, Ríos-Villegas MJ, Merino D, Márquez-Solero M, et al. Progression of liver stiffness predicts clinical events in HIV/HCV-coinfected patients with compensated cirrhosis. *BMC Infect Dis* 2015; 15:557.
10. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, Jover F, Delgado-Fernández M, Galindo MJ, et al. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56:143-150.
11. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clin (Barc)* 2016; 146: 511.e1-511.e22.
12. Santos J, Valencia E; Panel de expertos de GeSIDA. Consensus statement on the clinical management of non-AIDS defining malignancies. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32: 515-522.
13. Merchante N, Merino E, Rodríguez-Arrondo F, Tural C, Muñoz J, Delgado-Fernández M, et al. HIV/hepatitis C virus coinfection who achieved sustained virological response are still at risk of developing hepatocellular carcinoma. *AIDS* 2014; 28:41-47.
14. de Franchis R, on behalf of the Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743-752.

15. Pineda JA, Recio E, Camacho A, Macías J, Almodóvar C, González-Serrano M, et al. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/Hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:445-449.
16. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, Ríos-Villegas MJ, Ojeda-Burgos G, et al. Liver stiffness predicts variceal bleeding in HIV/HCV-coinfected patients with compensated cirrhosis. *AIDS* 2017; 31: 493-500.

## 12. Diagnóstico de otras ITS. Citología cérvico-uterina y anal en mujeres. Detección del papilomavirus y la displasia anal en hombres.

### 12.1. Diagnóstico de otras ITS

Las ITS son, en ocasiones, asintomáticas y si no hay un alto índice de sospecha pueden pasar desapercibidas. Se debe realizar obligatoriamente la búsqueda de sífilis, gonococia, infecciones por *Chlamydia* y por *Trichomonas* (esta última en mujeres)<sup>1-3</sup>. No hay que olvidar que, aunque se consideran en otro capítulo, también pueden transmitirse por vía sexual las hepatitis producidas por virus A, B y C.

En la *Tabla 4* se resume la monitorización de las principales ITS, que se detallan a continuación. En caso de que un paciente se diagnostique de alguna ITS con las pruebas de cribado, realizará el tratamiento y seguimiento necesario tal como especifican las guías vigentes al respecto<sup>1,3</sup>

#### 12.1.1. Sífilis

Se debe realizar cribado de sífilis mediante serología en la visita inicial de todos los pacientes y posteriormente de forma anual a las personas sexualmente activas. En los individuos con prácticas sexuales de alto riesgo, básicamente los HSH, se debe repetir en cada visita<sup>1-5</sup>.

Las pruebas utilizadas son de dos tipos: 1) treponémicas (TPHA, TPPA, FTA-Abs y EIA), que se basan en la detección de anticuerpos dirigidos específicamente contra el treponema y se utilizan en primer lugar en los algoritmos diagnósticos; y 2) no treponémicas (RPR y VDRL), que determinan de forma semi-cuantitativa la presencia de anticuerpos frente a antígenos no específicos de treponema. Estas últimas se realizan cuando la prueba treponémica es positiva, reflejan la actividad de la infección y se utilizan para el seguimiento tras el tratamiento de un episodio de sífilis<sup>1</sup>. Debe hacerse un estudio de LCR para descartar neurosífilis en caso de que exista clínica neurológica y en caso de fracaso terapéutico<sup>1,6</sup>.

El algoritmo diagnóstico para la sífilis recomendado actualmente comienza con la realización de una prueba treponémica, generalmente EIA, que si es negativa excluye la existencia de sífilis<sup>1,3</sup>. Si la prueba treponémica es positiva, se debe realizar una no treponémica. Si ésta resulta negativa, se realiza una treponémica diferente a la inicial y si es negativa, se descarta la sífilis. Si las pruebas treponémicas y no treponémicas son positivas, se maneja la sífilis en función de la historia previa y del estadio clínico (sífilis tratada, latente precoz, tardía o de duración indeterminada)<sup>1,3</sup>.

#### 12.1.2. *Gonococia (Infección por Neisseria gonorrhoeae)*

Se debe realizar cribado de gonococia en la visita inicial y posteriormente de forma anual a los individuos sexualmente activos; en las personas con prácticas sexuales de alto riesgo, básicamente HSH, se debe repetir en cada visita<sup>1,3</sup>. El diagnóstico se realiza mediante el cultivo (si se sospecha resistencia antibiótica) y el NAAT en muestras de orina, uretrales, anales, faríngeas, endocervicales y vaginales<sup>2,3,7</sup>.

#### 12.1.3. *Infección por Chlamydia trachomatis*

La infección por *C. trachomatis* puede ser asintomática en ambos sexos, por lo que se recomienda su búsqueda activa en la visita inicial y posteriormente una vez al año siempre que persista el riesgo de transmisión sexual. El diagnóstico se hace mediante NAAT en el exudado vaginal y endocervical en mujeres y en el exudado uretral, anal y orofaríngeo en varones<sup>1-3,7</sup>. Alternativamente puede hacerse por NAAT en la primera orina de la mañana.

#### 12.1.4. *Infección por Trichomonas vaginalis*

En las mujeres está indicada la búsqueda de *T. vaginalis* mediante NAAT en una muestra del exudado vaginal y/o en la orina, en la visita basal y posteriormente de forma anual<sup>2,3</sup>.

### 12.2. **Citología cérvicouterina y anal en mujeres**

En todas las mujeres debe realizarse una citología cervical y el cribado de la infección por VPH en la visita inicial. El cribado de VPH debe repetirse a los seis meses y posteriormente de forma anual si la cifra de linfocitos CD4+ es inferior a 200 células/ $\mu$ L. En cuanto a la citología, si es normal se repetirá a los 12 meses y después de tres normales consecutivas puede hacerse cada 3 años<sup>1,3,8</sup>.

Si el resultado de la citología muestra ASCUS y existe VPH, debe realizarse una colposcopia. Si no hay VPH se repetirá la citología a los seis meses. Si los hallazgos son de L-SIL, H-SIL o se encuentran ASC, se realizará una colposcopia independientemente



de la presencia de VPH<sup>1,3,8</sup>. En las mujeres que hayan tenido relaciones sexuales anales, tengan verrugas genitales o una citología cervical anormal, se realizará también una citología anal, realizándose una anoscopia cuando los hallazgos sean compatibles con ASCUS, ASC, L-SIL o H-SIL<sup>8,9</sup>.

### 12.3. Detección del papilomavirus (VPH) y la displasia anal en hombres

Se debe realizar de forma rutinaria una inspección ano-genital y un tacto ano-rectal como despistaje del cáncer del canal anal en la primera visita a todos los varones HSH, repitiéndose al menos una vez al año<sup>3</sup>. En aquellos centros donde esté implantado un programa de citología anal y anoscopia de alta resolución, se recomienda realizar la citología anal en la visita basal y repetirla anualmente si los hallazgos son normales. En el caso de detectarse algún grado de displasia, células escamosas de significado incierto o lesiones escamosas de alto o bajo grado, se debe realizar una anoscopia de alta resolución con biopsia para proceder a la identificación y posterior eliminación de las lesiones encontradas<sup>3,9,10</sup>. La detección de VPH no se considera una prueba útil en el cribado del carcinoma anal en el colectivo HSH por su elevada prevalencia<sup>9,10</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda efectuar el cribado de las ITS en la visita inicial y posteriormente con periodicidad anual, o más frecuentemente en función de la valoración individual del riesgo (**A-II**).
- Se debe realizar una citología cervical y cribado de infección por VPH a todas las mujeres en la visita inicial. Los controles posteriores se efectuarán según los hallazgos iniciales (**A-II**).
- El tacto ano-rectal y la citología son los métodos de despistaje de las lesiones pre-neoplásicas y/o del carcinoma del canal anal (**B-II**).
- Se recomienda realizar una citología anal anual a los HSH, las mujeres con displasias de cérvix, y los pacientes con condilomas genitales (**B-III**).

### Referencias

1. CDC. Sexually transmitted diseases guidelines 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>. (Consultado el 27.09.2017).
2. Ghanem KG, Tuddenham S. Screening for sexually transmitted infections, 2017. En: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). (Consultado el: 27.09.2017).
3. Grupo de expertos del grupo de estudio de SIDA de la SEIMC (GeSIDA), Secretaria del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de ITS de la SEIMC (GeITS), Grupo Español para la Investigación de las Enfermedades de Transmisión Sexual de la Academia Española de Dermatología y Venerología y de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP).

Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes (marzo 2017). Gesida-seimc.org/wp-content/upload/2017/05/gesida-guiasclinicas-ITS-201703.pdf. (Consultado el 16.09.2017). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017 Jul 20. pii: S0213-005X (17) 30190-8.

4. An Q, Wejnert C, Bernstein K, Paz-Bailey G; NHBS Study Group. Syphilis screening and diagnosis among men who have sex with men, 2008-2014, 20 U.S. Cities. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 75 (Suppl 3): S363-S369.
5. Otero-Guerra L, Fernández-Blázquez A, Vazquez F. Diagnóstico rápido de las infecciones de transmisión sexual. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; 35: 444-450.
6. Merins V, Hahn K. Syphilis and neurosyphilis: HIV-coinfection and value of diagnostic parameters in cerebrospinal fluid. *Eur J Med Res* 2015; 20: 81-87.
7. LeFevre ML; LeFevre ML, Siu AL, Peters JJ, Bibbins-Domingo K, Baumann LC, Curry SJ et al. Screening for Chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 161: 902-10.
8. Palefsky JM. Human papillomavirus-associated anal and cervical cancers in HIV-infected individuals: incidence and prevention in the antiretroviral therapy era. *Curr Opin HIV AIDS* 2017; 12: 26-30.
9. Palefsky JM. Anal prevention in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 433-438.
10. Palefsky JM. Screening to prevent anal cancer: Current thinking and future directions. *Cancer Cytopathol* 2015; 123: 509-10.

## 13. Estrategias de prevención de enfermedades transmisibles (consumo de drogas, relaciones sexuales).

Deben ser consideradas las siguientes:

### 13.1. Educación sanitaria para reducir las prácticas de riesgo sexuales y del consumo de drogas

Se debe realizar rutinariamente, de forma clara y sin prejuicios, para promocionar conductas más seguras. Se debe valorar la conducta sexual, el consumo de alcohol y otras drogas y los factores biomédicos que influyen en el riesgo de transmisión del VIH y otras ITS (realización de TAR, CVP, ITS previas, etc.). La información sanitaria puede ir acompañada de intervenciones conductuales de reducción de riesgos<sup>1-4</sup>.

### 13.2. Tratamiento adecuado de las infecciones víricas

La mejor estrategia para evitar nuevas infecciones por VIH, VHB y VHC es el tratamiento, lo más precoz posible, para conseguir una carga viral indetectable en los

dos primeros casos y la curación de la infección por el VHC. No obstante, esta estrategia no se debe utilizar como única medida de prevención por el riesgo de adquirir y transmitir otras infecciones<sup>1-4</sup>.

### 13.3. Vacunación

La vacunación en el paciente VIH se detalla en el capítulo 15. Es fundamental proteger al paciente frente a aquellas patologías transmisibles para las que disponemos de vacuna, como las infecciones por VHA y VHB, si no están protegidos (lo cual se debe investigar en las visitas iniciales mediante serologías). En el caso del VPH, hay que individualizar en función de las características del paciente<sup>1-5</sup>.

### 13.4. Uso de métodos de protección/anticonceptivos de barrera

El uso del preservativo, ya sea masculino o femenino, sigue siendo muy importante para la prevención de enfermedades transmisibles. A pesar de que el riesgo de transmisión del VHB o del VIH es prácticamente nulo con carga viral indetectable, sigue existiendo el riesgo de transmisión de otras ITS (incluyendo *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, sífilis, VHS y VPH, entre otras), por lo que es recomendable el uso del preservativo, incluso para las relaciones sexuales orales<sup>1-3,5</sup>. Se ha demostrado que facilitar el acceso a los preservativos (gratuitamente en centros de salud o de drogodependencias, bares, discotecas, saunas, escuelas, etc.) reduce la incidencia de VIH y otras ITS<sup>5</sup>. El uso del preservativo debe ser correcto y constante para que sea eficaz en la prevención y se debe dejar claro que no protege al 100% de ciertas infecciones que se transmiten por contacto piel-piel, como las producidas por el VHS y el VPH<sup>1-3,5</sup>.

### 13.5. Cribado periódico de ITS asintomáticas

Esta estrategia se trata detalladamente en el capítulo 12 (Diagnóstico de otras ITS) de este mismo documento de consenso.

### 13.6. Programas de reducción de daños en consumidores de drogas

Partiendo de la base que el paciente seguirá consumiendo drogas, pretenden proveer soluciones para reducir los riesgos de adquirir y transmitir infecciones y presentar otras complicaciones, incluyendo la mala adherencia al TAR y el fracaso virológico. Entre ellos, se contemplan las siguientes estrategias<sup>2,6</sup>:

- Sustitución de opiáceos con drogas de prescripción médica, como metadona, buprenorfina o naloxona.

- Intercambio de jeringuillas y agujas estériles con otras usadas.
- Salas de consumo supervisado.
- Prevención de sobredosis mediante consejo y ayuda por pares o iguales

### 13.7. Chemsex

Es un fenómeno en auge entre el colectivo HSH. Consiste en el consumo de ciertas drogas en el contexto de las relaciones sexuales. Clásicamente, se ha asociado a metanfetamina, mefedrona y GHB/GLB, pero el perfil del usuario de Chemsex en nuestro medio es más el de un policonsumidor, incluyendo entre otras drogas la ketamina, cocaína o speed, además de las anteriormente mencionadas. En ocasiones, estas drogas se consumen por vía intravenosa (*slamming*). Bajo el efecto de las drogas se reduce la percepción del riesgo, lo que conlleva un aumento del riesgo de transmisión de ITS/VIH. Puede afectar a la adherencia al TAR en los pacientes con infección por el VIH, con el consiguiente riesgo de fracaso virológico (y, potencialmente, de la selección de mutaciones de resistencia) y transmisión del VIH<sup>7,8</sup>. Además del impacto sobre las ITS/VIH, el Chemsex supone grandes riesgos a nivel psicosocial que debemos tener en cuenta en nuestros pacientes. En el contexto del Chemsex las estrategias de prevención de enfermedades transmisibles serán las mismas que las comentadas anteriormente. En cuanto a la reducción de daños, las estrategias pueden diferir de las correspondientes a las drogas “clásicas” puesto que el paciente puede no reconocer el problema al considerarlo un consumo lúdico y puntual, no existen drogas de prescripción médica sustitutivas, y los recursos disponibles (centros de drogodependencias) pueden no estar todavía tan enfocados a este colectivo ni a estas sustancias<sup>7,8</sup>. Es fundamental realizar un abordaje multidisciplinar especializado (médico, psicológico, social) con este fenómeno<sup>8</sup>.

### Recomendaciones

- Se debe realizar educación sanitaria para reducir las prácticas de riesgo sexuales y del consumo de drogas (**AII**).
- Los tratamientos antivirales deben usarse como prevención de nuevas infecciones por VHB, VHC y VIH (**AI**).
- Debe promocionarse el uso del preservativo, tanto el masculino como el femenino (**AI**).
- Deben utilizarse los programas de reducción de daños para usuarios de drogas (**AI**).
- Las recomendaciones acerca del cribado periódico de las ITS y de la vacunación frente a coinfecciones víricas se exponen en otros capítulos de este documento (capítulos 12 y 15, respectivamente).

## Referencias

1. Grupo de expertos del grupo de estudio de SIDA de la SEIMC (GeSIDA), Secretaria del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de ITS de la SEIMC (GeITS), Grupo Español para la Investigación de las Enfermedades de Transmisión Sexual de la Academia Española de Dermatología y Venerología y de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes (marzo 2017). [Gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/05/gesida-guiasclinicas-ITS-201703.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/05/gesida-guiasclinicas-ITS-201703.pdf) (Consultado el 16.09.2017).
2. Centers for Disease Control and Prevention, Health Resources and Services Administration, National Institutes of Health, American Academy of HIV Medicine, Association of Nurses in AIDS Care, International Association of Providers of AIDS Care, the National Minority AIDS Council, and Urban Coalition for HIV/AIDS Prevention Services. Recommendations for HIV Prevention with Adults and Adolescents with HIV in the United States, 2014. <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/26062> (Consultado el 16.09.2017).
3. HealthResources and ServicesAdministration. Guide for HIV/AIDS ClinicalCare—2014 Edition. 2014. <http://hab.hrsa.gov/sites/default/files/hab/clinical-quality-management/2014guide.pdf> (Consultado el 16.09.2017).
4. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR* 2015; 64(RR-3). <http://www.cdc.gov/std/tg2015/> (Consultado el 16.09.2017).
5. British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-positive individuals 2016. <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Monitoring/2016-BHIVA-Monitoring-Guidelines.pdf> (Consultado el 16.09.2017).
6. Bosque-Prous M, Brugal MT. Intervenciones de reducción de daños en usuarios de drogas: situación actual y recomendaciones. *Gac Sanit* 2016; 30 (S1):99–105.
7. Abdulrahim D & Bowden-Jones O, on behalf of the NEPTUNE Expert Group. Guidance on the Management of Acute and Chronic Harms of Club Drugs and Novel Psychoactive Substances. Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE). London, 2015. <http://www.neptune-clinical-guidance.co.uk/wp-content/uploads/2015/03/NEPTUNE-Guidance-March-2015.pdf> (Consultado el 16.09.2017).
8. Fernández-Dávila, P. “Sesión de sexo, morbo y vicio”: una aproximación holística para entender la aparición del fenómeno ChemSex entre hombres gais, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres en España. *Revista Multidisciplinar del Sida* 2016; 4: 41-65.

## 14. Cribado de enfermedades importadas en pacientes inmigrantes.

Un tercio de las personas diagnosticadas cada año de infección por el VIH en España han nacido fuera de nuestro país, siendo Latinoamérica y África dos de las regiones principales de procedencia. Como consecuencia, en la valoración inicial de un paciente con VIH hay que tener en cuenta la presencia de infecciones importadas, tanto por la mayor prevalencia de patógenos cosmopolitas, como por la existencia de infecciones restringidas geográficamente. Los primeros son motivo de cribado habitual y se tratan

en otras secciones de este documento. No obstante, entre los inmigrantes procedentes de países en vías de desarrollo la prevalencia de tuberculosis, hepatitis víricas o sífilis es mayor que en nuestro medio, por lo que el cribado de las mismas es aún más pertinente. A esto hay que añadir que la cobertura vacunal suele ser peor. En este apartado nos centraremos en las infecciones restringidas geográficamente, algunas de las cuales pueden tener un comportamiento oportunista en sujetos inmunodeprimidos (*Tabla 5*)<sup>1-7</sup>.

#### 14.1. Infección por *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas)

La infección aguda por *T. cruzi* es casi exclusiva de los países endémicos, siendo la forma más común en nuestro medio la infección crónica. La enfermedad de Chagas crónica cursa en la mayoría de los casos de manera asintomática, aunque el 14-45% de los pacientes pueden presentar cardiopatía (alteraciones del ritmo, miocardiopatía dilatada o aneurismas apicales), y el 10-21% afectación gastrointestinal (disfagia, estreñimiento y visceromegalias). En los pacientes con infección por VIH y *T. cruzi*, esta protozoosis se comporta como una infección oportunista, sobre todo cuando el recuento de linfocitos CD4+ es menor de 200 células/ $\mu$ L y especialmente si es menor de 100 células/ $\mu$ L<sup>8</sup>. Las reactivaciones son graves y tienen alta mortalidad si no se identifican y tratan precozmente. El tratamiento parasiticida en adultos de la forma crónica es controvertido (especialmente cuando hay afectación visceral), aunque en los pacientes VIH+ tendría la ventaja teórica, si fuese efectivo, de reducir el riesgo de reactivación.

#### Recomendación

- Se debe hacer el cribado de la infección por *T. cruzi* en personas procedentes de área endémica y muy especialmente si hay signos o síntomas compatibles (**AII**).

#### 14.2. Estrongiloidosis crónica

Es una helmintosis que puede cursar de forma crónica merced a un ciclo auto-infectivo, por lo que debe sospecharse incluso años después de haberse expuesto al parásito. Aunque son muy raros, pueden existir casos de estrongiloidosis autóctona en personas que no han viajado a zonas endémicas. En la fase crónica puede ser asintomática u oligosintomática (molestias abdominales inespecíficas, exantema cutáneo recurrente pruriginoso o presencia de eosinofilia). La forma más grave de presentación es el síndrome de hiperinfestación, más común en individuos en tratamiento corticoideo o coinfectados por HTLV-1. En las personas VIH+ esta forma de

presentación clínica es muy rara, y se observa más como un síndrome de reconstitución inmune (al recuperarse los linfocitos CD4+), que asociado a la inmunodepresión grave<sup>9</sup>. En la *Tabla 5* se muestran los métodos de cribado más utilizados.

#### Recomendación

- Debe efectuarse el cribado en personas procedentes de área endémica o que han residido por periodos prolongados en ella, especialmente si presentan eosinofilia (**AII**).

#### 14.3. Malaria

- La malaria, especialmente la causada por *P. falciparum*, es una parasitosis que puede cursar de forma muy grave tanto en individuos inmunodeprimidos como inmunocompetentes. Además, existe una interacción negativa bidireccional entre el VIH y *Plasmodium spp.* La forma de presentación asintomática, parasitemia detectable sin síntomas acompañantes, es excepcional pero puede observarse en personas procedentes de áreas de alta prevalencia y transmisibilidad, como son las regiones tropicales de África Subsahariana. Se ha descrito la presencia de parásitos hasta 2-3 años tras haber salido del área endémica, fenómeno que parece más frecuente en mujeres embarazadas<sup>4</sup>. Si hay que realizar profilaxis para la malaria debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones farmacológicas entre antimaláricos y antirretrovirales.

#### Recomendación

- Se recomienda la realización de PCR para malaria en personas de alto riesgo hasta dos años después de salir del área endémica (**BIII**)

#### 14.4. Esquistosomiosis

La esquistosomiosis puede causar afectación hepática e intestinal (*S. mansoni*, *S. japonicum* y otros), o renoureteral y vesical (*S. haematobium*). La infestación crónica suele perdurar de 4-7 años (hay casos descritos de hasta 30 años) y ser asintomática. Las manifestaciones clínicas y patológicas dependen de la reacción inflamatoria granulomatosa contra los huevos del parásito, siendo algunos de los síntomas y signos más comunes: la hematuria, disuria, uretero-hidronefrosis, dolor abdominal, hipertensión portal, estenosis intestinales y eosinofilia. El tratamiento es curativo. Los métodos de cribado se muestran en la *Tabla 5*.

### Recomendación

- Se recomienda el cribado de personas procedentes de área endémica, especialmente si refieren baños en agua dulce o si tienen eosinofilia (**AIII**).

### 14.5. Parasitosis intestinales

Las parasitosis intestinales son mucho más frecuentes en áreas tropicales. Muchas cursan de manera asintomática u oligosintomática, pero pueden causar cuadros disintéricos graves (amebiosis), diarrea crónica (amebiosis o giardiosis), o dolor abdominal crónico con o sin eosinofilia y anemia (uncinarias). También pueden detectarse casos de infestación por *Taenia solium* que podrían ser origen de brotes de neurocisticercosis. El rendimiento del cribado disminuye a medida que aumenta el tiempo tras salir del área endémica<sup>4,10</sup>.

### Recomendación

- Se recomienda el cribado de parásitos en heces en personas procedentes de áreas tropicales o que han residido en ellas por periodos prolongados, durante los dos primeros años tras el regreso (**AIII**).

### Referencias

1. Barnett ED, Weld LH, McCarthy AE, So H, Walker PF, Stauffer W, et al. Spectrum of illness in international migrants seen at GeoSentinel clinics in 1997-2009, part 1: US-bound migrants evaluated by comprehensive protocol-based health assessment. *Clin Infect Dis* 2013; 56:913–924.
2. Salvador F, Molina I, Sulleiro E, Burgos J, Curran A, Eynde EVD, et al. Tropical diseases screening in immigrant patients with human immunodeficiency virus infection in Spain. *Am J Trop Med Hyg* 2013;88:1196–1202.
3. Pottie K, Greenaway C, Feightner J, Welch V, Swinkels H, Rashid M, et al. Evidence-based clinical guidelines for immigrants and refugees. *CMAJ* 2011; 183:E824–925.
4. Monge-Maillo B, López-Velez R, Norman FF, Ferrere-González F, Martínez-Pérez A, Pérez-Molina JA. Screening of imported infectious diseases among asymptomatic sub-Saharan African and Latin American immigrants: a public health challenge. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 92:848–856.
5. Bocanegra C, Salvador F, Sulleiro E, Sánchez-Montalvá A, Pahissa A, Molina I. Screening for imported diseases in an immigrant population: experience from a teaching hospital in Barcelona, Spain. *Am J Trop Med Hyg* 2014; 91:1277–1281.
6. Coppola N, Alessio L, Gualdieri L, Pisaturo M, Sagnelli C, Caprio N, et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013. *Euro Surveill* 2015; 20:30009–13.
7. Cabezas-Fernández MT, Salas-Coronas J, Lozano-Serrano AB, Vazquez-Villegas J, Cabeza-Barrera MI, Cobo F. Strongyloidiasis in immigrants in Southern Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33:37–39.



8. Pérez-Molina JA. Management of *Trypanosoma cruzi* coinfection in HIV-positive individuals outside endemic areas. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27:9–15.
9. Siegel MO, Simon GL. Is human immunodeficiency virus infection a risk factor for *Strongyloides stercoralis* hyperinfection and dissemination. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6:e1581.
10. Cobo F, Salas-Coronas J, Cabezas-Fernández MT, Vázquez-Villegas J, Cabeza-Barrera MI, Soriano-Pérez MJ. Infectious diseases in immigrant population related to the time of residence in Spain. *J Immigr Minor Health* 2016; 18:8–15.

## 15. Vacunaciones

Generalmente, la respuesta a las vacunas inactivadas o antigénicas es menor en los pacientes con infección por el VIH, en correlación con la cifra de linfocitos CD4+, observándose una mejor respuesta si realizan TAR con buen control virológico<sup>1</sup>. Las vacunas de virus atenuados están contraindicadas en los individuos con un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/ $\mu\text{L}$ <sup>1-3</sup>.

A continuación se describen las vacunas recomendadas rutinariamente:

### 15.1. Neumococo<sup>1-5</sup>

La vacuna conjugada PCV13 proporciona una respuesta inmunógena similar o transitoriamente superior a la vacuna no conjugada PPV23 y su uso pediátrico ha reducido muy eficazmente la infección por dichos serotipos en la población inmunizada y en toda la población adulta (“efecto rebaño”).

Los estudios observacionales han demostrado una reducción de la neumonía bacteriémica en los pacientes vacunados con PPV23, aunque la respuesta en los pacientes con infección por el VIH es menos intensa y duradera que en la población VIH-negativa.

Existe una buena respuesta anticapsular IgG y opsono-fagocítica en pacientes previamente vacunados con PPV23 y revacunados con PCV13.

### Recomendación

- Se recomienda que los adultos con infección por el VIH no vacunados previamente reciban una dosis de PCV13 (**A-II**), seguida de una dosis de PPV23 al menos 8 semanas después (**A-II**). En los pacientes previamente vacunados con PPV-23 puede optarse por vacunar con PCV13 al menos un año después de la última dosis de PPV23 o seguir con revacunaciones con PPV23 cada 5 años (**B-III**).

## 15.2. Influenza<sup>1-5</sup>

Los datos acerca de la eficacia de la vacuna inactivada trivalente en adultos con infección por el VIH son limitados. Aunque en un meta-análisis aquella alcanzó el nivel del 85% (IC 95%: 22–95%) en la prevención de casos de gripe confirmada, en general es menor que en la población VIH-negativa y se relaciona inversamente con el número de linfocitos CD4+. En un ensayo clínico en embarazadas con VIH se observó una eficacia del 58%.

### Recomendación

- Se recomienda vacunar anualmente con vacuna inactivada no replicativa a todos los pacientes con infección por el VIH, incluyendo las mujeres embarazadas (**A-II**), y a las personas en estrecho contacto con pacientes con infección por el VIH profundamente inmunocomprometidos.

## 15.3. Virus del papiloma humano (VPH)<sup>1-4,6-8</sup>

La prevalencia de infección por VPH es mayor y el aclaramiento viral menor en los pacientes con VIH (especialmente en HSH con niveles bajos de linfocitos CD4+), lo cual supone un mayor riesgo de neoplasias asociadas.

Existen vacunas bivalente, tetravalente y nonavalente, indicadas para prevenir el cáncer de cérvix y las lesiones precancerosas de cérvix, vagina y vulva; la tetravalente y nonavalente estarían, además, indicadas para la prevención de condilomas, lesiones pre-cancerosas y cáncer anal. La historia de verrugas genitales previas, citologías anómalas u otra evidencia de infección por VPH no contraindica la vacunación, aunque su eficacia es cuestionable.

### Recomendación

- Se recomienda la vacunación frente al VPH (3 dosis; 0, 1–2 y 6 meses) en todos los niños y niñas con infección por el VIH entre 9 y 12 años de edad (**A-III**), y entre 13 y 26 años (**B-III**).

## 15.4. Virus de la hepatitis B (VHB)<sup>1-4,9</sup>

La vacunación frente al VHB de las personas con infección por el VIH no inmunizadas reduce el riesgo de adquirir la infección por VHB y, en su caso, la gravedad y el riesgo de cronificación. La respuesta a la vacunación es menos intensa y duradera, especialmente en los pacientes que no realizan TAR. La administración del doble de las dosis antigénicas o de dosis adicionales podrían incrementar la tasa de respuesta pero

los datos al respecto son limitados. Los niveles de Ac anti-HBs medidos a las 4 semanas post-vacunación predicen la duración de la respuesta.

### Recomendación

- Se recomienda administrar altas dosis: 40 mcg (0, 1 y 6 meses) (**A-I**), o 20 mcg (0, 1, 2 y 6 meses) (**B-I**), con instauración previa del TAR.
- Se recomienda determinar los niveles de anti-HBs post-vacunales: si <10 UI/L, administrar tres nuevas dosis de 40 mcg a intervalos mensuales (**B-I**) o una nueva revacunación con la misma pauta.

### 15.5. Virus de la hepatitis A (VHA)<sup>1-4</sup>

Se recomienda la vacunación frente al VHA en los pacientes con infección por el VIH seronegativos frente al VHA, especialmente en grupos de riesgo: HSH, usuarios de drogas por vía parenteral, pacientes con hepatitis crónica por VHB y VHC o viaje a/residencia en áreas con alta prevalencia.

### Recomendación

- Se recomienda administrar la vacuna monovalente en dos dosis separadas por 6-12 meses (**A-I**) y valorar la respuesta de anticuerpos frente al VHA tras la vacunación.

### 15.6. Meningococo<sup>1-4</sup>

En la mayoría de comunidades autónomas se realizaron campañas de *catch-up* cuando se introdujo la vacuna meningocócica conjugada frente al serogrupo C, y ésta se recomienda actualmente en las personas menores de 25 años previamente no vacunadas, administrando dos dosis con dos meses de separación entre ellas.

Si existe un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad meningocócica (asplenia, déficit del complemento, tratamiento con eculizumab, etc.), se debe administrar la vacuna conjugada tetravalente (serogrupos A, C, W e Y) junto con la vacunación frente al serogrupo B.

### Recomendación

- En los pacientes con infección por el VIH se recomiendan las mismas pautas de vacunación frente al meningococo que en la población general (**B-I**).

### 15.7. Virus varicela-zóster<sup>1-4,8,10,11,</sup>

Estas vacunas contienen virus atenuados con poder inmunógeno y son seguras en niños con infección por el VIH en óptima situación inmuno-virológica (existe escasa información en adultos). Aunque para la prevención del herpes zóster y sus complicaciones, el ACIP prefiere la vacuna recombinante a la vacuna atenuada frente a dicho virus, la recomendación de usar la primera en las personas mayores de 50 años no incluye a los pacientes con infección por el VIH y otros inmunodeprimidos por haber sido excluidos de los estudios de eficacia.

### Recomendación

- Recibirán la vacuna frente al VVZ (dos dosis separadas por 4-8 semanas) los niños infectados por VIH mayores de 12 meses y los adultos con anticuerpos anti-VVZ negativos, siempre que tengan un porcentaje o una cifra de linfocitos CD4+  $\geq 15\%$  o  $\geq 200$  células/ $\mu\text{L}$ , respectivamente, y reciban un TAR eficaz (**B-I**).

### 15.8. Vacunas múltiples (Ver la Tabla 6).

Cabe la posibilidad de que, pese a haber sido adecuadamente vacunados en su infancia, los pacientes adultos que adquirieron la infección por transmisión vertical no estén protegidos frente a la difteria, tétanos, tosferina, rubeola, sarampión, parotiditis, polio, etc. Por ello, es importante investigar tal contingencia y revacunarlos en el caso de que no estén inmunizados.

### Referencias:

1. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015 <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Immunisation/consultation/BHIVA-Immunisation-Guidelines-2015-Consultation.pdf> (Consultado el 27.10.2017).
2. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_OI.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_OI.pdf). (Consultado el 24.10.2017).
3. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB; on behalf of the Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017. *Ann Intern Med* 2017; 166:209–219.
4. World Health Organization. Vaccine position papers. <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/>. (Consultado: 27.10.2017).
5. Grupo de expertos de GeSIDA. Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH (actualización mayo 2015) <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2015-InfeccionesOportunistasyCoinfeccionesVIH.pdf> (Consultado el 24.10.2017).
6. Grupo de expertos del grupo de estudio de SIDA de la SEIMC (GeSIDA), Secretaria del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de ITS de la SEIMC (GeITS), Grupo Español para

la Investigación de las Enfermedades de Transmisión Sexual de la Academia Española de Dermatología y Venerología y de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes (marzo 2017).. [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/06/Documento\\_de\\_consenso\\_sobre\\_diagnostico\\_y\\_tratamiento\\_de\\_las\\_infecciones\\_de\\_transmision\\_sexual\\_en\\_adultos\\_02.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/06/Documento_de_consenso_sobre_diagnostico_y_tratamiento_de_las_infecciones_de_transmision_sexual_en_adultos_02.pdf) (Consultado el 24.10.2017).

7. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose schedule for human papillomavirus vaccination — Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* December 16, 2016/65(49):1405–1408. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6549a5.htm> (Consultado el 24.10.2017).
9. 10 WHO Meeting of the SAGE on immunization. April 2014. Conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2014; 89(21): 221-236. <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/en/> (Consultado 24.10. 2017).
10. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of Hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2018; 67(1):1–31.
11. WHO position paper. Varicella vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(25):265-888. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf?ua=1> (Consultado el 4.11.2017).
12. Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, Harpaz R. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR* 2018; 67 (3): 103-108.

## 16. Detección precoz de neoplasias no asociadas al sida.

Se aconseja la lectura del documento específico realizado por GeSIDA sobre los tumores no defintorios de sida (TNDS)<sup>1</sup>.

### 16.1. Introducción

De forma global, la incidencia de TNDS en los pacientes con infección por el VIH es 2-3 veces mayor que en la población general y experimenta un aumento progresivo. Además, los TNDS constituyen una de las causas más frecuentes de muerte en ellos<sup>2,3</sup>. Los más frecuentes son: el linfoma de Hodgkin (LH), el cáncer de pulmón (CP), el carcinoma hepatocelular (CHC) y el cáncer del canal anal (CCA)<sup>3,4</sup>. Este último se trata en el capítulo 12 de este mismo documento.

En Oncología es un reto la realización de cribados para la detección precoz de neoplasias que conlleven un incremento de la curación de las mismas o de la supervivencia. Como norma general, en los individuos con infección por el VIH se deben aplicar los mismos despistajes de detección de neoplasias que en la población

general<sup>5</sup>. A continuación se detallan algunas neoplasias cuya incidencia es mayor en pacientes con infección por el VIH.

### 16.2 Linfoma de Hodgkin

No hay ninguna estrategia de detección precoz del LH<sup>6,7</sup>.

### 16.3. Cáncer de pulmón

El CP es el TNDS más frecuente entre los pacientes con infección por el VIH. En la población general, los datos del *National Lung Screening Trial* (NLST) junto con otros estudios aleatorizados suponen un claro cambio de tendencia en el cribado del CP con la tomografía computarizada de tórax (TCT) de baja dosis de radiación<sup>8</sup>. El hallazgo más significativo en el grupo del cribado con TCT fue una reducción en la mortalidad por CP de un 20% en población de riesgo, es decir sujetos con una edad comprendida entre 55–74 años y que hubieran fumado más de 30 paquetes de cigarrillos al año y un máximo periodo de abstinencia tabáquica de 15 años. Sin embargo, estudios europeos, como el DANTE<sup>9</sup>, no obtuvieron resultados tan positivos. Las guías de la Sociedad Española de Patología Respiratoria recomiendan el cribado a centros con experiencia en el manejo de nódulos pulmonares y con un abordaje multidisciplinar<sup>10</sup>. Por otra parte, dada la gran cantidad de falsos positivos, es decir detección de nódulos no malignos que requieren nuevas exploraciones y la posibilidad de morbilidad, se aconseja usar un protocolo de actuación predeterminado para la evaluación y seguimiento de los nódulos detectados por TCT<sup>10</sup>. En pacientes con infección por el VIH fumadores, el estudio francés ANRS-EP48 HIV CHEST demostró que la TCT fue un procedimiento seguro y eficaz para detectar CP, la mayoría de ellos en etapas tempranas<sup>11</sup>. Sin embargo, otro estudio realizado en Baltimore, en 224 pacientes con infección por el VIH, solamente detectó un CP en un seguimiento de 678 pacientes/año<sup>12</sup>. Los autores achacaron esta inferior capacidad de detección a la menor edad de la cohorte. Actualmente no hay evidencias claras para recomendar el cribado generalizado en los pacientes con infección VIH con TCT de baja radiación<sup>1,5</sup>. No obstante, en aquellos centros que realicen este cribado en la población general se debería ofertar con los mismos criterios a los pacientes VIH asintomáticos<sup>10</sup>.

### 16.4. Hepatocarcinoma

Cualquier paciente con infección por el VIH y cirrosis hepática, independientemente de la etiología de la misma, debería iniciar en el momento del diagnóstico de la cirrosis un programa de cribado sistemático de CHC (véase el apartado 11.3 *Control de los pacientes con cirrosis hepática*).

La ecografía ha mostrado una sensibilidad del 65-80% y una especificidad mayor del

90% cuando se emplea como método de cribado y es, a día de hoy, el mejor método radiológico para el cribado de CHC<sup>1,6</sup>. El intervalo ideal de tiempo entre las ecografías es un tema aún no cerrado debido a los fallos de cribado. Basándose en la cronología de crecimiento del CHC, la mayoría de los expertos recomiendan una periodicidad semestral<sup>1,6</sup>. Otros expertos mantienen dudas sobre la eficacia del cribado en esta población<sup>7</sup>.

### 16.5. Cáncer del canal anal

Véase el apartado 12.3 (*Detección del papilomavirus y displasia anal en hombres*).

### 16.6. Otros tumores

La incidencia de TNDS de la esfera oro-faríngea, de la piel y sus anejos, incluido el melanoma, es mayor que en la población general y, aunque no existen programas específicos de cribado para estas neoplasias, sí se aconseja la revisión periódica de la cavidad oral y de la piel.

Para el cribado de otras neoplasias como el cáncer colorrectal, de mama o de próstata, los pacientes con infección por el VIH se incluirán en los programas de despistaje que se realizan en la población general<sup>1,5</sup>.

### Recomendaciones

- No hay evidencias claras para recomendar el cribado generalizado con TCT de baja radiación en los pacientes con infección por el VIH. En aquellos centros que realicen este cribado en la población general se debería ofertar con los mismos criterios a los pacientes con infección por el VIH asintomáticos (**B-II**).
- El cribado del carcinoma hepatocelular en los pacientes cirróticos se basará en la realización de una ecografía semestral (**A-II**). Este cribado debe mantenerse en los pacientes cirróticos con infección por el VHC aunque hayan alcanzado una RVS al tratamiento (**B-II**).
- Se recomienda la revisión periódica de la cavidad oral y de la piel y sus anejos (**C-III**).
- Los pacientes con infección por el VIH se incluirán en los programas habituales de cribado de tumores de la población general (**A-III**).

### Referencias

1. Santos J, Valencia E, Panel de expertos de GESIDA. Guía de práctica clínica sobre los tumores no defintorios de sida e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32:515-22.

2. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2013; 14:195-207.
3. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013; 27: 181-189.
4. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148: 728-736.
5. Smith RA, Andrews K, Brooks D, DeSantis CE, Fedewa SA, Lortet-Tieulent J, Manassaram-Baptiste D, Brawley OW, Wender RC. Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *Cancer J Clin* 2016; 66:96-114.
6. Spano JP, Poizot-Martin I, Costagliola D, Boue F, Rosmorduc O, Lavole A, et al. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCERVIH Working Group. *Ann Oncol* 2016; 27:397-408.
7. Goedert JJ, Hosgood HD, Biggar RJ, Strickler HD, Rabkin CS. Screening for Cancer in Persons Living with HIV Infection. *Trends Cancer* 2016; 2:416-428.
8. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al., National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395-409.
9. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: Three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:445-453.
10. Álvarez FV, Trueba IM, Sanchis JB, López-Rodó LM, Rodríguez Suárez PM, de Cos Escuín JS, Barreiro E, et al. Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery on the diagnosis and treatment of non-small-cell lung cancer. *Arch Bronconeumol* 2016; 52 (Suppl 1):2-62.
11. Makinson A, Eymard-Duvernay S, Raffi F, Abgrall S, Bommart S, Zucman D, et al. Feasibility and efficacy of early lung cancer diagnosis with chest computed tomography in HIV-infected smokers. The ANRS EP48 HIV CHEST Study. *AIDS* 2016; 30:573-582.
12. Hulbert A, Hooker CM, Keruly JC, Brown T, Horton K, Fishman E, et al. Prospective CT screening for lung cancer in a high-risk population: HIV-positive smokers. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 752-759.

## 17. Identificación y tratamiento precoz de las alteraciones cognitivas y psiquiátricas

### 17.1. Trastornos neurocognitivos

Se aconseja la lectura del documento específico realizado por GeSIDA y el PNS sobre el manejo clínico de los TNC asociados a la infección por el VIH<sup>1</sup>.



Los TNC siguen siendo muy prevalentes en los pacientes con VIH. Se asocian a peor calidad de vida, menor adherencia al TAR y mayor riesgo de mortalidad. Su etiología es multifactorial, existiendo en muchos pacientes una combinación de factores, por lo que el efecto directo del VIH es difícil de determinar<sup>1-4</sup>.

#### 17.1.1. Evaluación

Si el paciente o las personas de su entorno manifiestan quejas cognitivas (con frecuencia en áreas de la memoria, concentración, pensamiento, planificación y aprendizaje), se debe considerar la presencia de factores de confusión (ver el siguiente apartado), realizar una evaluación clínica (un cuestionario básico que evalúe la percepción del paciente y su interferencia en las actividades de la vida diaria) y un cribado neurocognitivo validado; si éste es positivo, se aconseja una exploración neuropsicológica completa mediante una batería de pruebas validadas y estandarizadas, realizada por un profesional especializado en neuropsicología clínica debido a la complejidad en la aplicación de las pruebas y su interpretación<sup>1-4,6-9</sup>.

#### 17.1.2. Diagnóstico diferencial

Deben evaluarse las comorbilidades que pueden ser la causa, o actuar como factores potenciadores o confusores de los TNC, fundamentalmente enfermedades psiquiátricas, consumo y dependencia de alcohol y drogas, coinfección por el VHC, patología estructural del SNC, demencias y otras enfermedades degenerativas de SNC, neurosífilis y otras infecciones, oportunistas o no, del SNC, deficiencias vitamínicas y enfermedades endocrinas.

Se recomienda básicamente:

- Anamnesis (cronología de los síntomas y repercusión funcional, consumo actual o pasado de tóxicos y de fármacos con efectos sobre el SNC, y evaluación del estado emocional), exploración general y neurológica completa.
- *Análisis de laboratorio*: hemograma, glucosa, perfil renal y hepático, electrolitos, vitamina B12, tiamina, ácido fólico, TSH y serología de sífilis, VHC y VHB. No se ha establecido aún ninguna recomendación acerca del uso de biomarcadores.
- *Análisis del LCR*: recuento de células, proteínas, glucosa, ADA, evaluación de neurosífilis, estudios microbiológicos y moleculares según indicación clínica.
- *Técnicas de imagen*: preferiblemente RNM, por su mayor sensibilidad. En la práctica habitual no hay recomendaciones de uso de otras técnicas de neuroimagen estructurales, funcionales y metabólicas<sup>1,3,4,9</sup>.

#### 17.1.3. Diagnóstico de HAND

Cuando los síntomas no pueden ser claramente atribuibles a una causa diferente a la infección por VIH, los TNC se clasifican como HAND. El diagnóstico se basa en el resultado de los test neuropsicológicos, utilizando los criterios de Frascati, y en la evaluación de la interferencia en las actividades de la vida diaria<sup>2,5,7</sup>. Incluye tres niveles de afectación: ANI, MND y HAD. Desde un punto de vista práctico, el HAD puede diagnosticarse en ausencia de test neuropsicológicos, basándose en el deterioro cognitivo importante con disfunción motora e interferencia marcada con las actividades de la vida diaria, y el MND sobre la base de síntomas o signos de deterioro cognitivo leve e interferencia leve-moderada con las actividades de la vida diaria. El ANI, por definición sin interferencia en el funcionamiento diario o queja subjetiva, solo puede diagnosticarse con los test neurocognitivos. En la actualidad, en los pacientes en TAR con CVP suprimida predominan las formas más leves. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de HAND son: sida previo, recuento actual de linfocitos CD4+ menor de 200 células/ $\mu$ L o cifra nadir de linfocitos CD4+ baja, CVP elevada, mayor duración de la infección, mala adherencia al TAR o TAR sub-óptimo, uso de tóxicos, coinfección por VHC, enfermedad vascular, síndrome metabólico, edad superior a 50 años y menor reserva cognitiva por nivel de educación y/o socio-económico bajo<sup>1,3,4,8,9</sup>.

#### 17.1.4. Tratamiento

Si el paciente aun no recibe TAR hay que iniciarlo siguiendo las recomendaciones generales.

En pacientes que realizan TAR, si la CVP es detectable, debe valorarse la optimización del mismo (en base a estudios de resistencias y considerando el *score* de penetración a través de la BHE). Si la CVP es indetectable evaluar la carga viral en el LCR y si es detectable (escape viral) evaluar un cambio de TAR considerando el *score* de penetración y, si es posible, realizar un estudio de resistencias en LCR. Si no se detecta escape viral deberá evaluarse la potencial neurotoxicidad de los fármacos. Debe tenerse en cuenta que la relevancia clínica del escape viral no está bien establecida<sup>1,4-8</sup>. Además, se debe realizar tratamiento de los factores de RCV y de otras comorbilidades, si los hubiese, y aconsejar hábitos de vida saludables.

#### 17.1.5. Monitorización y seguimiento

No están bien establecidos. Depende del tipo y la intensidad del TNC, de su progresión clínica y de si se pretende evaluar el efecto del inicio o el cambio de TAR. Debe realizarse con los mismos métodos con los que se estableció el diagnóstico.

Se aconseja reevaluar cada 6-12 meses en pacientes con mayor riesgo, cada 12-24 meses en pacientes con riesgo bajo, y cada 3-6 meses para evaluar el efecto del inicio o cambio de TAR<sup>1,4-8</sup>.

## Recomendaciones

- En los pacientes con infección por el VIH con TNC deben evaluarse las comorbilidades (**A-II**)
- Para diagnosticar HAND deben descartarse causas alternativas al VIH, realizar una exploración neuropsicológica y evaluar la interferencia en las actividades de la vida diaria (**A-II**)

### 17.2. Enfermedades psiquiátricas

Se comentan en detalle en el “Documento de consenso sobre las alteraciones psiquiátricas y psicológicas en adultos y niños con infección por el VIH”<sup>5</sup>.

Entre los *trastornos del estado de ánimo*, destaca la depresión, por su frecuencia y su relación bidireccional con los TNC. Se diagnostica por la clínica<sup>5,6,10</sup> (más de cuatro de los siguientes síntomas: cambio de peso de  $\geq 5\%$  en un mes o un cambio persistente del apetito, insomnio o hipersomnia, cambios en la velocidad para pensar y moverse, cansancio, sentimiento de culpa o desesperanza, disminución de la capacidad de concentración y decisión, ideas suicidas o intento de suicidio).

También por su prevalencia destacan los *trastornos de ansiedad*, caracterizados por una reacción de tensión desproporcionada a su causa o aparentemente sin ella, que se manifiesta mediante síntomas cognitivos, motores y fisiológicos<sup>5</sup>.

Para medir la severidad de la sintomatología depresiva y la intensidad de la sintomatología ansiosa es útil la escala HADS. Los inhibidores selectivos de la captación de serotonina (ISRS) son los fármacos de primera línea en el tratamiento de la depresión y los trastornos de ansiedad<sup>5</sup>, si bien es preciso tener en cuenta sus potenciales interacciones farmacológicas con IP/c/r, EVG/c y algunos ITINN.

Entre los *trastornos de personalidad*, los del grupo B (caracterizados por la dramatización excesiva y las alteraciones graves de conducta, especialmente antisocial y límite) son los más frecuentes. Es aconsejable remitir a estos pacientes al especialista en salud mental<sup>5</sup>.

## Recomendación

- Se recomienda evaluar la depresión y los trastornos de ansiedad en todos los pacientes (**A-II**).

## Referencias

1. Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS). Documento de consenso de GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el VIH. <http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/otras-guias-vigentes/page/2/> (Consultado

- el 5.11.2017).
2. Nightingale S and Alan Winston. Measuring and managing cognitive impairment in HIV. *AIDS* 2017; 31 (Suppl 2): S165–S172.
  3. Schouten J, Su T, Wit FW, Koostra NA, Caan MW, Geurtsen GJ, et al. AGEHIV Study Group. Determinants of reduced cognitive performance in HIV-1-infected middle-aged men on combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2016; 30:1027-1038.
  4. Mind Exchange Group. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1004-1017.
  5. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (PNS), Sociedad Española de Psiquiatría (SEP), Grupo de Estudio del Sida (GeSIDA) y Sociedad española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre las alteraciones psiquiátricas y psicológicas en adultos y niños con infección por el VIH (Febrero 2015). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/otras-guias-vigentes/page/2/> (Consultado el 5.11.2017).
  6. Guidelines of European AIDS Clinical Society (EACS). Version 8.2, January 2017. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (Consultado el 5.11.2017).
  7. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69:1789–1799.
  8. Calcagno A, Di Perri G, Bomora S. Treating HIV infection in the central nervous system. *Drugs* 2017; 77:145-157.
  9. Eggers C, Arendt G, Hahn K, Husstedt IW, Maschke M, Neuen-Jacob E, et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol* 2017; 264:1715-1727.
  10. Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi L. Depression in HIV infected patients: a review. *Curr Psychiatry Rep* 2015; 17:530.

## 18. Estrategias para evitar las pérdidas de seguimiento y control de la adherencia al tratamiento antirretroviral

Actualmente nadie duda de la importancia de la correcta adherencia al TAR en el control de la replicación viral y la evolución de la infección por el VIH, por lo que una definición tan restrictiva de la adherencia como es la de limitarla al número de dosis olvidadas, es, cuanto menos, insuficiente, al no incluir otros factores de la misma como la capacidad del paciente de implicarse en el control de su propia enfermedad. Este concepto más amplio de adherencia, que incluye el compromiso adquirido por parte del paciente con los sanitarios, implica: a) una aceptación de la enfermedad, b) la necesidad de realizar y acudir a los controles clínicos y analíticos pertinentes, c) el conocimiento de la medicación que está tomando y de sus efectos adversos, d) la importancia de la adherencia en la respuesta virológica e inmunitaria, o, por el

contrario, que la falta de la misma facilita la aparición de resistencias y la progresión de la infección<sup>1-10</sup>.

Es necesario llevar a cabo una valoración permanente de la adherencia terapéutica y el nivel de activación en relación a la farmacoterapia prescrita. Es recomendable efectuar las dispensaciones del TAR de acuerdo a las características individuales de cada paciente y, siempre que sea posible, potenciando el acto único asistencial. Además de la adherencia al TAR, es muy conveniente revisar la de toda la demás medicación prescrita, lo cual es particularmente importante en los pacientes con polifarmacia (seis o más medicamentos). Es deseable que la valoración de la adherencia se efectúe de forma sistematizada y con una metodología secuencial y estructurada, que incluya al menos dos métodos distintos.

Diversos estudios han demostrado que la retención en cuidados de los pacientes con VIH es un factor clave de supervivencia<sup>11-15</sup>, estimándose, además, que los pacientes perdidos constituyen el principal reservorio del VIH, el cual contribuye aun en mayor cuantía que la infección oculta a mantener y propagar la epidemia<sup>16</sup>. Un estudio efectuado en EEUU ha constatado que la estrategia de mayor coste-efectividad para disminuir la mortalidad y el número de nuevas infecciones por el VIH es la que consigue una mejor retención en cuidados<sup>17</sup>. Así pues, resulta esencial que cada unidad asistencial, en función de su dotación y características, implante las estrategias más adecuadas para disminuir la pérdida de seguimiento. Para conocer la magnitud de ésta y la efectividad de las medidas establecidas para reducirla es imprescindible cuantificarla anualmente.

Para evitar las pérdidas de seguimiento de los pacientes con VIH tras el diagnóstico de la infección, es primordial ofrecer apoyo emocional así como una adecuada información acerca de la infección por el VIH y de los beneficios que se derivan de la adherencia al seguimiento y tratamiento<sup>2,3-6,9,10</sup>. Para ello, es importante disponer de una consulta personalizada que abarque las diferentes esferas somáticas, emocionales e incluso sociales, si fuesen necesarias. La consulta de seguimiento del paciente con infección por el VIH debe ir más allá del control de la carga viral y basarse en un modelo de atención sanitaria integral, contando con las herramientas necesarias para la cumplimentación de la definición de salud de la OMS de estado de pleno bienestar físico, mental y social<sup>8-10</sup>. El abordaje multidisciplinar anteriormente mencionado junto al apoyo de los trabajadores sociales y de otros especialistas y una asistencia compartida con Atención Primaria son fundamentales para todo ello.

En la *Tabla 7* se muestran las principales barreras al TAR por parte del paciente, el propio tratamiento y los profesionales sanitarios. Las distintas estrategias a seguir para evitar las pérdidas de seguimiento y mejorar la adherencia al TAR son las siguientes:

1. *Creación de consultas específicas de VIH con un enfoque personalizado y multidisciplinar, en las que se implique a los pacientes en su propio control.*
2. *Establecimiento de marcadores de adherencia al TAR accesibles, de fácil cumplimentación y poco costosos:*

Clásicamente se ha considerado como un dintel de adherencia adecuada aquella en que el número de tomas supere el 95%. Para cuantificarla se han establecido diversos medidores directos, como la determinación de los niveles plasmáticos de un determinado fármaco o la observación de la toma de medicación por parte de un profesional sanitario, e indirectos, como el recuento de la medicación incluyendo en los botes de la misma dispositivos electrónicos que registran cada vez que son abiertos (MEMS)<sup>2-4,7-10</sup>. Todos estos métodos tienen poca aplicación en la práctica clínica, a excepción de que se realicen en el marco de un ensayo clínico. Por el contrario, existen otros marcadores indirectos de gran utilidad que se relacionan con la mala adherencia al TAR y los repuntes de la carga viral. Dichos marcadores son los parámetros clínicos y analíticos así como la evolución desfavorable de la enfermedad. Otros marcadores indirectos son el registro de las visitas a farmacia, la información aportada por el propio paciente, los calendarios de cumplimentación, etc. Desde un punto de vista práctico, la entrevista personal con el paciente asociada al control de la replicación viral nos da una aceptable percepción de la adherencia en la mayoría de los casos<sup>8-10</sup>.

3. *Adecuación del TAR a las características clínicas y emocionales del paciente:*

En la actualidad disponemos de excelentes estrategias terapéuticas para el inicio y la simplificación del TAR, muy efectivas y potentes, con las que, en la mayoría de los casos, se alcanza la supresión viral. En la actualidad, a diferencia de lo que ocurría en los primeros años tras el establecimiento del TAR, las resistencias farmacológicas suponen un bajo porcentaje de los fracasos terapéuticos. Por el contrario, en numerosos estudios, los efectos adversos o la intolerabilidad de los FARV constituyen la causa fundamental de la mala adherencia o la interrupción del TAR. Es por ello que la elección del tratamiento debe adecuarse a las características propias de cada paciente, basándose, más allá de la efectividad, en el conocimiento de las comorbilidades asociadas, la medicación concomitante, que puede potenciar los efectos adversos de los FARV o disminuir su eficacia al alterar la farmacocinética de los mismos, su estado emocional y estilo de vida, etc.<sup>2,4,10</sup>.

4. *Simplicidad de los regímenes de TAR:*

En los últimos años la complejidad de los regímenes de TAR se ha ido reduciendo drásticamente, habiéndose pasado de pautas con un elevado número de comprimidos administrados dos o tres veces al día a pautas de un solo comprimido diario con o sin restricciones dietéticas. Esto, sin duda, ha contribuido a mejorar notablemente la calidad de vida de los pacientes. Erróneamente, se había pronosticado que la falta de adherencia a la toma única de medicación traería consigo un mayor número de resistencias asociadas a los olvidos de la misma, pero la realidad no es así ya que dicha pauta presenta una farmacocinética más favorable, con una vida media más prolongada y un margen de perdón al olvido similar a los de las pautas de dos veces al día. Todos los estudios que han analizado la adherencia en relación al número de comprimidos y en particular a una única toma diaria han demostrado no solo igual efectividad en el control viral sino una mejora en los parámetros de satisfacción por parte del paciente<sup>6-10</sup>.

#### *5. Establecimiento de estrategias conjuntas con el paciente:*

Tales estrategias deben redundar en una mejora de la salud percibida por el paciente, asegurándonos de que sus problemas de salud están siendo controlados. Resultan especialmente importantes en aquellos pacientes que son consumidores activos de drogas, que presentan labilidad emocional o que han sido diagnosticados tardíamente<sup>5</sup>.

#### *6. Realización de entrevistas de evaluación en situaciones especiales:*

Sirven para identificar los problemas y establecer un abordaje personalizado en el control de la toma de la medicación en enfermos psiquiátricos, con problemáticas sociales (alcoholismo, consumo de drogas, indigencia, inmigración, etc.) o en la mujer embarazada. La falta de adherencia puede ser intencionada o no intencionada<sup>5,9,10</sup>. La intencionada tiene más que ver con factores relativos a creencias y expectativas del paciente respecto a la salud/enfermedad, medicación/resultados y suele ocurrir de una manera consciente y planificada, como puede ser el hecho de omitir ciertas tomas o alargar el tiempo entre estas. Por el contrario, la falta de adherencia no intencionada tiene más que ver con la pérdida de las referencias rutinarias, como la hora de dormir o de comer. En estos casos, la intervención combinará la provisión de información con el uso de herramientas o estrategias que permitan mejorar la adherencia, como por ejemplo, aplicaciones móviles, recordatorios, listados de medicación, colaboración de otros profesionales sanitarios, de servicios sociales, ONG, etc.<sup>3, 7,10</sup>.

### Recomendaciones:

- La adherencia debe monitorizarse y reforzarse en todas las visitas clínicas **(A-III)**
- El control de la adherencia debe realizarse por un equipo multidisciplinar, que incluya médicos, personal de enfermería, psicólogos y farmacéuticos hospitalarios **(A-III)**.
- Se recomienda realizar la revisión de la adherencia y la farmacoterapia prescrita de forma sistematizada y mediante una metodología secuencial y estructurada que incluya al menos dos métodos diferentes **(A-II)**.
- Se recomienda valorar la adherencia a toda la medicación prescrita, no solo al TAR, al menos cada 4-6 meses en pacientes con polifarmacia (que tengan prescritos 6 o más medicamentos) y al menos una vez al año para el resto **(A-II)**.
- Se recomienda cuantificar la tasa anual de pérdida de seguimiento (por mil pacientes/año) y, en función de las características y dotación de cada unidad asistencial, establecer las estrategias más adecuadas para minimizarla **(A-II)**.
- Para minimizar la pérdida de seguimiento y la falta de adherencia, se recomienda **(A-II)**:
  1. Crear consultas específicas de VIH con un enfoque personalizado y multidisciplinar.
  2. Adecuar el TAR a las características del paciente.
  3. Simplificar los regímenes de TAR.
  4. Establecer estrategias conjuntas con el paciente.
  5. Realizar entrevistas de evaluación en situaciones especiales.

### Referencias

1. Bock P, James A, Nikuze A, Peton N, Sabapathy K, Mills E et al. Baseline CD4 count and adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73: 514-521.
2. Kanters S, Park JJ, Chan K, Socias ME, Ford N, Forrest J, et al. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2017; 4(1):e31-e40.
3. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, Vreeman R, Freitas M, Bock P, et al. Patient-reported barriers to adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2016; 13(11): e1002183.
4. Been SK, Yildiz E, Nieuwkerk PT, Pogány K, van der Vijver DAMC, Verbon A, et al. Self-reported adherence and pharmacy refill adherence are both predictive for an undetectable viral load among HIV-infected migrants receiving cART. *PLoS One* 2017; 12(11):e0186912.
5. Berghoff CR, Gratz KL, Portz KJ, Pinkston M, Naifeh JA, Evans SD, et al. The role of emotional avoidance, the patient-provider relationship, and other social support in ART adherence for HIV+ individuals. *AIDS Behav* 2017, Mar 6. doi: 10.1007/s10461-017-1745-2.
6. Blake Helms C, Turan JM, Atkins G, Clay OJ, Raper JL, Mugavero MJ, et al. Interpersonal mechanisms contributing to the association between HIV-related internalized stigma and medication adherence. *AIDS Behav* 2017; 21: 238-247.
7. Blitz S, Antoniou T, Burchell A, Walmsley S, Light L, Gardner S, et al. The use of multistate models to examine associations of stress and adherence with transitions among HIV care states observed in a clinical HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 76:303-310.



8. Rotzinger A, Cavassini M, Bugnon O, Schneider MP. Development of an algorithm for analysing the electronic measurement of medication adherence in routine HIV care. *Int J Clin Pharm* 2016; 38: 1210-1218. 9.
9. Viciano P, Rubio R, Ribera E, Knobel H, Iribarren JA, Arribas JR, et al. Estudio longitudinal de adherencia, satisfacción y efectividad del tratamiento antirretroviral administrado una vez al día frente a dos veces al día en una cohorte española de infectados por el VIH (estudio CUVA: cualquiera una vez al día). *Enferm infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 127-134.
10. Knobel H, Escobar I, Polo R, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (2008). [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/Gesida\\_dcyr2008\\_adherenciaTAR.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/Gesida_dcyr2008_adherenciaTAR.pdf)
11. Giordano TP, Gifford AL, White AC, Jr., Suarez-Almazor ME, Rabeneck L, Hartman C, et al. Retention in care: a challenge to survival with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007;44:1493-1499.
12. Horberg MA, Hurley LB, Silverberg MJ, Klein DB, Quesenberry CP, Mugavero MJ. Missed office visits and risk of mortality among HIV-infected subjects in a large healthcare system in the United States. *AIDS Patient Care STDS* 2013; 27:442-449.
13. Mugavero MJ, Westfall AO, Cole SR, Geng EH, Crane HM, Kitahata MM, et al. Beyond core indicators of retention in HIV care: missed clinic visits are independently associated with all-cause mortality. *Clin Infect Dis* 2014;59:1471-1479.
14. Cuzin L, Dellamonica P, Yazdanpanah Y, Bouchez S, Rey D, Hoen B, et al. Characteristics and consequences of medical care interruptions in HIV-infected patients in France. *Epidemiol Infect* 2016; 144:2363-2370.
15. Helleberg M, Engsig FN, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, et al. Retention in a public healthcare system with free access to treatment: a Danish nationwide HIV cohort study. *AIDS* 2012; 26:741-748.
16. Skarbinski J, Rosenberg E, Paz-Bailey G, Hall HI, Rose CE, Viall AH, et al. Human immunodeficiency virus transmission at each step of the care continuum in the United States. *JAMA Intern Med* 2015; 175:588-596.
17. Shah M, Risher K, Berry SA, Dowdy DW. The epidemiologic and economic impact of improving HIV testing, linkage, and retention in care in the United States. *Clin Infect Dis* 2016; 62:220-229.

## Tablas

**Tabla 1. Exploraciones complementarias en la valoración inicial y el seguimiento de los pacientes con infección por el VIH-1.**

Prueba/ Actividad / Exploración	Valoración Inicial	Seguimiento
Serología VIH-1/2, si la infección no está confirmada previamente	√	
Hemograma	√	Cada 3-6 meses
Estudio básico de coagulación	√	Según indicación clínica
Bioquímica plasmática que incluya perfil hepático, renal (con FGe) y metabólico	√	Cada 3-6 meses
Perfil óseo (Ca, P y Vitamina D)	√	Según indicación clínica
Cálculo del riesgo cardiovascular <sup>1</sup>	√	Cada 2 años en varones >40 años y en mujeres >50 años <sup>2</sup> .
Análisis elemental de orina y sedimento Bioquímica en muestra aislada de orina: proteinuria y cociente proteína/creatinina <sup>3</sup>	√	Anual
Proteinograma	√	
G6PD <sup>4</sup>	Optativo	
Serología de VHA (IgG), VHB (HBsAg, HBcAc, HBsAc), VHC y lúes <sup>5</sup>	√	Si son negativas, repetir anualmente si persisten los factores de riesgo VHA, VHB post-vacunación
Serología a toxoplasma (IgG) y CMV (IgG)	√	Según indicación clínica
Serología de <i>Schistosoma</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> <sup>6</sup> o <i>Strongyloides stercoralis</i> <sup>6</sup>	Optativo	Según indicación clínica (ver Tabla 5).
Carga viral del VIH-1	√	A las 4 semanas de iniciar el TAR y posteriormente cada 3-6 meses <sup>7</sup>
Determinación de linfocitos T CD4+	√	Cada 3-6 meses <sup>7</sup>
Determinación de linfocitos T CD8+ y cociente CD4+/CD8+	Optativo	Optativo (cada 3-6 meses <sup>7</sup> )
Estudio genotípico de resistencia	√	Si existe fracaso virológico
HLA B*5701	√	
Tropismo viral <sup>8</sup>	Optativo	Si se va a utilizar MVC y tras fracaso virológico con un antagonista de CCR5
ARN VHC <sup>9,10</sup>	√	Según indicación clínica
Genotipo VHC <sup>9,10</sup>	√	Si sospecha de recidiva/reinfección por VHC
ADN VHB <sup>10,11</sup>	√	Cada 6-12 meses si coinfección por VHB
Alfa-feto-proteína <sup>11</sup>	Optativo	Según indicación clínica
Pruebas del PPD o IGRA <sup>12</sup>	√	Si inicialmente es negativa, valorar

		repetir tras contacto con un paciente con TB activa. Repetir tras exposición confirmada a un paciente con tuberculosis activa bacilífera y cada 2-3 años en todos los pacientes con una primera prueba negativa
Radiografía de tórax <sup>13</sup>	√	Según indicación clínica
Ecografía hepática <sup>11</sup>	√	Cada 6 meses si cirrosis hepática
Elastografía hepática <sup>11</sup>	√	Al menos anual, si indicación clínica
Esófago-gastroscopia <sup>11</sup>	√	Cada 2-3 años si no hay varices y cada 1-2 años en caso de varices grado I
Citología cervical uterina <sup>14</sup>	√	Si normal, repetir anualmente
Citología anal <sup>15</sup>	Optativo	Según indicación clínica
Electrocardiograma <sup>16</sup>	√	
Densitometría ósea <sup>17</sup>	Optativa	Según indicación clínica
FRAX ( <a href="http://www.shef.ac.uk/FRAX">www.shef.ac.uk/FRAX</a> ) <sup>18</sup>	Optativo	Según indicación clínica
Cribado de ITS <sup>19</sup>	√	Según indicación clínica

Nota: estas recomendaciones deben considerarse orientativas y pueden ser modificadas de acuerdo con el juicio clínico de los profesionales responsables de la atención al paciente

√: Realizar

1. Preferiblemente con la ecuación ACC/AHA/SCVD ([www.cvriskcalculator.com](http://www.cvriskcalculator.com)), o, en su defecto, con otras ecuaciones como la de Framingham adaptada a la población con VIH ([www.chip.dk/Tools](http://www.chip.dk/Tools)), o a la población española (Score: [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org); Regicor: [www.imim.cat](http://www.imim.cat)).
2. Anualmente, si enfermedad cardiovascular previa, antecedentes familiares o riesgo cardiovascular elevado (>10% en los próximos 10 años).
3. Si se usa TDF, realizar a 1 y 3 meses después de haberse iniciado el tratamiento y posteriormente cada 6 meses. Si diabetes mellitus o hipertensión arterial, determinar además microalbuminuria y cociente albúmina/creatinina (CAC) en muestra aislada de orina.
4. Inicio de profilaxis con dapsona o sulfonamida si origen africano, asiático o del área mediterránea.
5. Inicialmente prueba treponémica y no treponémica, posteriormente únicamente no treponémica si la treponémica es positiva.
6. *Schistosoma sp.*, *Trypanosoma cruzi* y *Strongyloides stercoralis* en personas procedentes de áreas con alta prevalencia de infestación, sobre todo si se sospecha la misma (por ejemplo, ante la presencia de eosinofilia) (ver Tabla 5).
7. Se puede considerar determinar la CVP y los linfocitos T CD4+ con menos frecuencia (cada 6-12 meses) en pacientes clínicamente estables, con CVP repetidamente suprimida y cifras de linfocitos T CD4+ repetidamente >300 células/μL (según criterio médico).
8. Realizar solo si se prevé utilizar maraviroc en el esquema terapéutico.
9. Si coinfección por VHC.
10. Si coinfección por VHB se recomienda antes de iniciar el TAR.
11. Se recomienda consultar las Guías de AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C (<http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-ManejoHepatitisC-AEEHySEIMC.pdf>) (ver Tabla 3).
12. La sensibilidad disminuye en inmunosupresión grave. La especificidad de PPD disminuye en vacunados (BCG), por lo que se recomienda la utilización de IGRA.
13. Especialmente en pacientes pertenecientes a poblaciones con una elevada prevalencia de tuberculosis, criterios de bronquitis crónica o tabaquismo.
14. Si se detectan células atípicas, realizar colposcopia y biopsia.

15. Debe realizarse inicialmente en todos los pacientes con hábitos de riesgo (varones homo/bisexuales y mujeres que practican coito anal receptivo) y en los que presentan lesiones perianales o genitales secundarias a VPH. Si citología anormal, debe realizarse anoscopia de alta resolución y biopsia (evidencia de beneficio desconocida; defendida por algunos expertos).
16. Especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y/o que vayan a iniciar fármacos que puedan producir problemas de conducción cardíaca.
17. Se deben de identificar los factores de riesgo de desarrollar alteraciones de la densidad mineral ósea. Consúltese el Documento de consenso de GESIDA sobre osteoporosis en la infección por VIH de mayo de 2016 (<http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-osteoporosis.pdf>).
18. Se recomienda seguir las recomendaciones el Documento de consenso de GESIDA sobre osteoporosis en la infección por VIH de mayo de 2016 (<http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-osteoporosis.pdf>).
19. Valorar el riesgo de ITS y hacer cribado de las mismas siguiendo las recomendaciones del Documento de Consenso sobre las Infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes de GESIDA/PNS/GEITS/SEIP, 2017 (<http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/05/gesida-guiasclinicas-ITS-201703.pdf>) (ver Tabla 4).

**Tabla 2. Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH**

Evaluación	Intervenciones	Sujetos	Frecuencia
Historia	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica <sup>1</sup>  FRCV tradicionales: edad, sexo, dislipemia, hipertensión arterial, diabetes y tabaquismo (consumo actual o previo y cuantificación).  FRCV no tradicionales: consumo drogas ilegales  Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz	Todos los pacientes	En el momento del diagnóstico, antes de iniciar TAR y de forma anual
Presión arterial	Toma de presión arterial (PA). Definición de hipertensión arterial: PA sistólica >130 mmHg ó PA diastólica >80 mm Hg	Todos los pacientes	En el momento del diagnóstico, antes de iniciar TAR y cada 6-12 meses, excepto en indicaciones específicas <sup>2</sup>
Perfil lipídico	Determinación en ayunas de colesterol total, c-LDL, c-HDL, triglicéridos	Todos los pacientes	En el momento del diagnóstico, antes de iniciar TAR y cada 6-12 meses excepto en indicaciones específicas <sup>2</sup>
Perfil glucémico	Determinación de glucosa en ayunas. Sobrecarga oral de glucosa (SOG) si cifras entre 110-125 mg/dl. HbA1c en pacientes diabéticos y en prediabetes para el diagnóstico. Definición diabetes: glucosa plasmática ayunas $\geq 126$ mg/dl; ó glucemia $\geq 200$ mg/dl 2 h tras SOG; ó HbA1c $\geq 6.5\%$	Todos los pacientes	En el momento del diagnóstico, antes de iniciar TAR y cada 6-12 meses, excepto en indicaciones específicas <sup>2</sup>
ECG	Realizar ECG	Especialmente en pacientes con alto RCV <sup>3</sup>	En el momento del diagnóstico, antes de iniciar TAR y de forma anual/bianual
Cálculo del riesgo cardiovascular	Ecuación de la ACC/AHA 2013 preferiblemente, o bien otra calculadora de RCV o identificación del número de FRCV tradicionales	Todos los pacientes <sup>4</sup>	En el momento del diagnóstico, antes de iniciar TAR y de forma anual

1. Enfermedad coronaria o cerebrovascular.
2. La frecuencia debería ser mayor en casos de elevaciones importantes de la PA, colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos o glucemia, que no responden al tratamiento pautado.
3. También cuando el TAR incluya FARV que puedan afectar a la conducción cardíaca.
4. La ecuación del ACC/AHA se ha derivado de una población de 40-79 años. Cuando se evaluó en población con VIH tuvo una peor capacidad de discriminación en mujeres, hombres de raza negra y pacientes con RCV bajo-moderado (<10%), en quienes las tasas de infarto agudo de miocardio observadas excedieron a las esperadas<sup>4</sup>.

Tabla 3. Seguimiento del paciente con cirrosis hepática.

	Objetivo	Intervalo	Indicación	Comentarios
<b>Revisión clínica y analítica con parámetros de función hepática</b>	Detección precoz de complicaciones. Monitorización de la función hepática	Semestral, si estabilidad clínica. Trimestral, si cirrosis descompensada.	Todos los pacientes	Cálculo de índices Child-Pugh y MELD en cada visita. Valoración por el equipo de trasplante si procede
<b>Ecografía</b>	Cribado de carcinoma hepatocelular	Semestral	Todos los pacientes.  Mantener independientemente de la consecución de RVS.	No utilidad de $\alpha$ -fetoproteína como método de cribado. TAC/RMN si ecografía dudosa. Si TAC/RMN no concluyentes, control estrecho de lesiones.
<b>Endoscopia oral</b>	Cribado de VE	Basalmente.  Posteriormente en función de hallazgos y RVS (Ref. 14).	Si RH $\geq$ 21 KPa.	Si ausencia de VE en EDA inicial repetir cada 2 años (cada 3 si RVS). Si ausencia de VE en EDA inicial, RVS posterior y descenso de RH $<$ 21, no es necesario repetirla.
<b>Elastografía hepática</b>	Monitorización de la RH. Predicción de eventos. Establecer la necesidad de EDA.	Anualmente	Todos los pacientes.  Mantener tras RVS.	Indispensable repetir anualmente si no se realiza EDA por RH $<$ 21 KPa. Si progresión a RH $>$ 21 KPa debe realizarse EDA.

EDA: Endoscopia digestiva alta. RH: Rigidez hepática. RVS: Respuesta viral sostenida. TAC/RNM: Tomografía axial computarizada o resonancia nuclear magnética. VE: Varices esofágicas.

**Tabla 4. Monitorización de ITS en pacientes con infección por el VIH**

Agente etiológico	Periodicidad del cribado	Técnicas diagnósticas
<i>Treponema pallidum</i>	Evaluación inicial y anualmente, o con más frecuencia en función de la valoración del riesgo (HSH)	Serología: - Prueba treponémica (EIA, TPHA) - Prueba no treponémica (RPR)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Evaluación inicial y anualmente o más frecuente en función de la valoración del riesgo (HSH)	Microscopía óptica, cultivo o PCR multiplex gonococo/ <i>Chlamydia</i> (escobillón vaginal en mujeres; escobillón rectal y orofaríngeo en HSH).
<i>Chlamydia trachomatis</i> (serotipos D-K)	Evaluación inicial y anualmente, o con más frecuencia en función de la valoración del riesgo (HSH)	PCR múltiplex gonococo/ <i>Chlamydia</i> (escobillón vaginal en mujeres; escobillón rectal y orofaríngeo en HSH)
<i>Trichomonas vaginalis</i> (sólo en mujeres)	Evaluación inicial y anualmente, o con más frecuencia en función de la valoración del riesgo	Exudado cervical o vaginal. Microscopía óptica y PCR (escobillón vaginal)
VPH* (sólo en mujeres)	- Citología y cribado de VPH inicial. Si citología normal, repetir al año y tras 3 consecutivas anuales normales, repetir cada 3 años Cribado de VPH a los 6 meses y si <200 CD4+/mm <sup>3</sup> revisión anual	PCR de VPH en citología cervical en medio líquido.

\* La detección de VPH no se considera una prueba útil en el cribado del carcinoma anal en el colectivo HSH por su elevada prevalencia. En estos pacientes se realizará citología anal en las condiciones que se indican en el texto.



**Tabla 5. Infecciones restringidas geográficamente susceptibles de ser cribadas en inmigrantes asintomáticos.**

<b>Prevalencia en la población inmigrante</b>	<b>Regiones de mayor prevalencia</b>	<b>Método de cribado</b>
Infección por <i>T. cruzi</i> (15-53%)	México, Centro y Sudamérica (especialmente Bolivia).	Serología.
Estrongiloidosis (2-23%)	África Subsahariana, Sudeste asiático, América Central y del Sur.	Búsqueda de parásitos en heces (con técnicas para detección de larvas). Serología.
Esquistosomiosis (1-15%)	África Subsahariana y Oriente Medio (urinaria e intestinal). Sudeste asiático (intestinal).	Búsqueda de parásitos en heces u orina (según especie). Serología.
Parasitosis intestinales (13-58%)	África Subsahariana, Sudeste asiático, América Central y del Sur y subcontinente Indio	Búsqueda de parásitos en heces (hasta 1-2 años tras salir del área endémica).
Malaria	La malaria puede ser asintomática hasta en el 4,5% de los subsaharianos	Técnicas de PCR (la parasitemia es muy baja).

**Tabla 6. Características de las vacunaciones recomendadas en los pacientes con infección por el VIH.**

Infección	Vacunas disponibles	Comentarios
<b>Neumococo</b> <sup>1-5</sup>	PCV13, vacuna conjugada 13-valente, conteniendo 13 antígenos capsulares polisacáridos de neumococo, conjugados con una proteína transportadora. PPV23, vacuna 23-valente, con antígenos capsulares polisacáridos, no conjugados, de los 23 serotipos de neumococo implicados en la mayoría de los casos de infección neumocócica invasora.	Se recomienda la vacunación sin restricciones, independientemente del recuento de linfocitos CD4+ (aunque la respuesta es mejor con >200 CD4+/μL), del TAR o de la viremia del VIH.  La vacuna PCV13 se administra como dosis única (diseñada inicialmente para su uso en niños pero con alta experiencia en adultos).
<b>Influenza</b> <sup>1-5</sup>	Contiene virus inactivados fraccionados o antígenos de la cápside viral y su composición se modifica según la prevalencia anual (OMS). Se incluyen dos subtipos de influenza A y uno o dos subtipos de influenza B (tri o tetravalente, respectivamente).	Administración parenteral, estacional (anualmente entre septiembre y noviembre de cada año), sin restricciones impuestas por los recuentos de linfocitos CD4+ del paciente. No se ha demostrado mayor eficacia con dosis repetidas.
<b>Virus papiloma humano (VPH)</b> <sup>1-4,6-8</sup>	Vacuna bivalente (VPH 16 y 18, asociados al 70% de los cánceres de cérvix), tetravalente (VPH 6, 11, 16 y 18, los dos primeros asociados al 90% de las verrugas anogenitales) y nonavalente (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58), recientemente aprobada por la FDA y la EMA.	En general se recomienda vacunar hasta la edad de 26 años. En los pacientes ya infectados, la eficacia de la vacunación para reducir el riesgo de recurrencias es cuestionable. Se desconoce la utilidad de aplicar una vacuna <i>booster</i> .
<b>Virus de la hepatitis B (VHB)</b> <sup>1-4,9</sup>	Preparados comerciales a base de antígeno de la superficie viral, con dosificaciones diferentes (se utilizan fundamentalmente 20 o 40 mcg).	Se recomiendan 3 aplicaciones de dosis altas (40 mcg), especialmente si menos de 200 CD4+/μL o viremia del VIH elevada. Algunos recomiendan 4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses), independientemente del preparado elegido. Monitorizar Ac anti-HBs si persisten hábitos de riesgo, y si desciende el título por debajo de 10 UI/L administrar <i>booster</i> . Si no se obtiene respuesta (Ac anti-HBs <10 UI/L), a pesar de la revacunación, considerar la inclusión de TDF o TAF en el TAR. En personas anti-HBc+ y anti-HBs- se recomienda determinar ADN VHB: si no hay evidencia de infección crónica, realizar vacunación completa.
<b>Virus de la hepatitis A (VHA)</b> <sup>1-4</sup>	Vacuna de virus completo inactivado, con poder inmunógeno alto y prolongado (>10 años).	Algunos recomiendan 3 dosis (0, 1 y 6 meses) en pacientes con menos de 350 linfocitos CD4+/μL. Si persiste el riesgo de exposición elevado, puede recomendarse vacunación <i>booster</i> cada 10 años.

	Existe vacuna combinada frente a VHA y VHB.	La respuesta a la vacunación conjunta VHB/VHA (3 dosis) puede ser más débil en pacientes con recuentos bajos de linfocitos CD4+ o viremia del VIH detectable.
Meningococo <sup>1-4</sup>	Vacunas conjugadas monovalente (serogrupo C) y tetravalente (serogrupos A/C/W/Y), y vacuna multicomponente (serogrupo B). Inducen respuesta inmunogénica eficaz, y específica frente a cada serogrupo.	Existen múltiples pautas, que varían entre los distintos grupos de expertos, pero se aplican las mismas recomendaciones que a la población general. La vacuna tetravalente (A/C/W/Y) se indica para los sujetos de alto riesgo, y suele recomendarse dosis <i>booster</i> cada 5 años si el riesgo persiste.
Virus varicela-zóster <sup>1-4,8,10,11</sup>	Vacuna de varicela (profilaxis de varicela) y vacuna de zóster (profilaxis de herpes zóster y neuralgia postherpética). Ambas contienen virus vivos atenuados.	Indicaciones mal establecidas en pacientes con infección por el VIH, especialmente la vacuna de zóster. Contraindicación definitiva de ambas vacunas en pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ menores de 200 células/μL.
Difteria/Tétanos/Tos ferina <sup>1-4</sup>	Vacuna trivalente con toxoide diftérico, toxoide tetánico y vacuna acelular de <i>B. pertussis</i> (DTPa), o divalente (DT) (menor cantidad de toxoides).	En adultos no vacunados se recomienda la vacuna trivalente (DTPa) o divalente (DT), administrando tres dosis (0, 2 y 6-12 meses) ( <b>B-I</b> ), y revacunación con DT cada 10 años ( <b>C-I</b> ) (o cada 5 años, en edad >50 años) ( <b>C-II</b> ).
Rubéola/Sarampión/Parotiditis <sup>1-4</sup>	Vacuna de virus vivos atenuados con alta inmunogenicidad	El sarampión puede ser más grave en los pacientes con VIH e inmunodepresión profunda, pero la rubéola y la parotiditis revisten gravedad similar a la población general. Se recomienda administrar 2 dosis (separadas 4 por semanas) en adultos con infección por el VIH, Ac IgG anti-sarampión negativos y recuento de linfocitos CD4 superior a 200 células/μL ( <b>B-I</b> ), que, a ser posible, estén recibiendo TAR ( <b>C-II</b> ). Contraindicación en pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 200/μL.

**Tabla 7. Factores asociados a mala adherencia al tratamiento antirretroviral.**

Del paciente	Del tratamiento	Del personal sanitario
<p>Soporte familiar o social, nivel educativo</p> <p>Abuso de tóxicos/alcoholismo</p> <p>Sexo, edad, raza</p> <p>Estilo de vida</p> <p>Olvidos de las tomas</p> <p>Desconfianza: de la efectividad o de los efectos adversos.</p> <p>Comorbilidades: psiquiátricas u orgánicas</p> <p>Mala relación paciente- médico/ sistema sanitario</p>	<p>Efectos adversos</p> <p>Número de fármacos</p> <p>Posología</p> <p>Restricciones dietéticas</p> <p>Tamaño del comprimido</p> <p>Interacciones</p>	<p>Desinterés por el tema</p> <p>Falta de tiempo o de recursos</p> <p>Accesibilidad</p> <p>Prejuicios</p> <p>Mala comunicación</p> <p>Grado de satisfacción profesional</p>

## Agradecimientos:

La Junta Directiva de GeSIDA agradece las importantes opiniones y aportaciones de: Miguel Cervero, Carlos Folguera, José Antonio Iribarren, Ramón Morillo, Miguel Ángel Rodríguez-Sagrado e Isabel Viciano.

## Declaración de transparencia (conflicto de intereses)

**Piedad Arazo** ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme.

**María José Buzón** no ha declarado conflicto de intereses.

**Manuel Crespo** ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de laboratorios Gilead Sciences y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollos de presentaciones educativas para Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y ViiV Healthcare.

**Adriá Curran** ha recibido ayudas para asistencias a congresos de Gilead Sciences y Janssen Cilag; ha recibido compensación económica por charlas y labores de consultoría de Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme, y ayudas para el desarrollo de proyectos de investigación y actividades de educación biomédica de Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme.

**Vicente Estrada** ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Gilead Sciences, ViiV Healthcare, Merck Sharp & Dohme y Janssen Cilag; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Gilead Sciences y Janssen Cilag, y ha recibido compensación económica por charlas de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme.

**Federico García** ha efectuado labores de asesoría/consultoría y charlas para los laboratorios Abbvie, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Roche Diagnostics y Werfen, y ha recibido becas para investigación de Merck Sharp & Dohme y Gilead Sciences.

**Arkaitz Imaz** ha efectuado labores de consultoría para Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha disfrutado de ayudas para investigación clínica de Gilead Sciences y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de AbbVie, Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme; compensación económica por presentaciones con fines educativos de Gilead Sciences; y ha recibido ayudas para asistencia a congresos de Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme.

**José López Aldeguer** ha recibido compensación económica por charlas de Gilead Sciences,

**Luis López Cortés** ha recibido becas para investigación y ha efectuado labores de asesoría y presentaciones con fines educacionales para los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

**Juan Emilio Losa** ha efectuado labores de consultoría para AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, y ha recibido honorarios por charlas de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

**Fernando Lozano** ha recibido compensación económica por presentaciones con fines educacionales de los laboratorios Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck-Sharp & Dome y ViiV Healthcare.

**Mar Masiá** ha efectuado labores de consultoría para Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, y ha recibido honorarios por charlas de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare

**Ana Mariño** ha recibido ayudas para asistencia a congresos y reuniones de los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag y ViiV Healthcare

**Nicolás Merchante** ha recibido compensación económica por charlas de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y Merck Sharp and Dome y ha recibido ayudas para asistencia a congresos de Janssen Cilag, Merck Sharp and Dome, Gilead Sciences y ViiV Healthcare.

**Antonio Ocampo** ha recibido honorarios como ponente en conferencias o consultoría y la Fundación Galicia Sur, a la que pertenece, ha recibido compensaciones económicas producto de ensayos clínicos o ayudas para la investigación de: Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

**Rosario Palacios** ha efectuado labores de consultoría para Bristol-Myers Squibb y ViiV-Healthcare, y ha recibido honorarios por charlas educacionales de Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Janssen-Cilag, Gilead Sciences y ViiV-Healthcare.

**José A. Pérez-Molina** ha efectuado labores de consultoría para Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, ha recibido becas para investigación de Bristol-Myers Squibb, Janssen Cilag y Merck-Sharp & Dome, y ha recibido honorarios por charlas de Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

**Eva Poveda** ha recibido ayudas para asistencias a congresos y reuniones científicas de Janssen Cilag, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y ViiVHealthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme, y ayudas para el desarrollo de proyectos de investigación y actividades de educación biomédica de Janssen Cilag y Gilead Sciences.

**Melchor Riera** ha recibido ayudas para viajes a reuniones y congresos de Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme; ha recibido compensación económica por charla de Abbvie y aportaciones económicas al Servicio para labores docentes o de investigación de Abbvie y Bristol-Myers Squibb.

**Antonio Rivero**, ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

**Rafael Rubio** ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y Janssen Cilag; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme, Roche Pharma y ViiV Healthcare.

**Miguel Santín** es el investigador principal de un ensayo clínico sobre QuantiFERON®-TB Gold In-tube (QFT-GIT) en el estudio de contactos, para el cual Cellestis, Inc. (Carnegie, Australia) proporcionó los tubos de QFT-GIT.

**Jesús Santos** ha efectuado labores de consultoría para Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag y ViiV-Healthcare, y ha recibido honorarios por charlas educacionales de Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Janssen-Cilag, Gilead Sciences y ViiV-Healthcare.

**José Sanz** ha participado en ensayos clínicos promovidos por Bristol-Myers Squibb y ViiV Healthcare; ha desarrollado labores de consultoría e impartido presentaciones con fines docentes, organizadas por Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, por las que ha percibido compensación económica.

**María Jesús Téllez** ha recibido ayuda para asistencia a congresos de Gilead Sciences.

**Javier de la Torre** ha efectuado labores de consultoría para Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha recibido honorarios por charlas de AbbVie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

**Eulalia Valencia** ha efectuado labores de asesoría y ha recibido compensación económica por presentaciones con fines docentes para los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare. Además ha recibido ayudas para la asistencia a reuniones científicas y congresos por parte de los mismos laboratorios.