

Orientaciones para el manejo ambulatorio de adultos que viven con VIH en Chile

Guidelines for the primary care of adult people living with HIV in Chile

Nicolás Rodríguez Ortiz¹, Diego Saa Aguilera², Lorena Bastidas Leal³, Patricio Ross Pérez⁴ y M. Elena Ceballos Valdivielso⁴

¹Programa VIH/SIDA, Hospital Las Higueras de Talcahuano.

²Unidad Infectología, Hospital Clínico Fuerza Aérea de Chile.

³Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

⁴Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

Estudio sin financiamiento.

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Recibido: 19 de diciembre de 2023 / Aceptado: 12 de febrero de 2024

Resumen

El enfrentamiento de las personas que viven con VIH es amplio y requiere dedicación en múltiples dimensiones, más allá de la terapia antirretroviral. Estas recomendaciones abordan el manejo desde el diagnóstico, primera visita, seguimiento, manejo de comorbilidades infecciosas y no infecciosas, tamizaje de neoplasias, profilaxis antimicrobiana y vacunas, entre otras.

Palabras clave: VIH; seguimiento; manejo ambulatorio.

Abstract

Management of people living with HIV is broad and multiple dimensions must be considered, beyond antiretroviral therapy. These recommendations include management from diagnosis, first visit, patient follow-up, infectious and non-infectious comorbidities, malignancies screening, antimicrobial and immunizations prophylaxis, among others.

Keywords: HIV; follow-up; primary care.

Introducción

La infección por VIH es un problema de salud pública mundial. La presencia del virus en el organismo genera un compromiso de la inmunidad que, de no ser controlado con terapia antirretroviral (TAR), conduce a infecciones y neoplasias oportunistas que culminan en la muerte en un periodo variable de tiempo. La precocidad en el diagnóstico influye en el pronóstico del paciente y en la transmisión a terceros. Si bien, realizar el diagnóstico en etapas avanzadas permite muchas veces rescatar al paciente de un desenlace fatal, debemos ampliar las oportunidades para realizar el diagnóstico de forma más precoz, de manera de mejorar el pronóstico de las personas que viven con VIH (PVVIH). En Latinoamérica, se diagnostica a 56% de los pacientes en etapas avanzadas (con linfocitos T-CD4 menor a 200 células/mm³), lo que implica mayor riesgo de infecciones y otras enfermedades

oportunistas. Si bien el diagnóstico tardío ha ido disminuyendo en el tiempo, aún falta mucho por avanzar¹. Lograr la meta de ONUSIDA, que consiste en diagnosticar a 95% de las PVVIH al año 2030², entrega importantes desafíos en el trabajo de ampliar el diagnóstico a distintos niveles. Aunque en Latinoamérica 93% de las PVVIH corresponden a poblaciones clave (hombre que tiene sexo con hombre, trabajadores y trabajadoras sexuales, mujeres transgénero, entre otros)², no se debe olvidar la pesquisa diagnóstica en adultos mayores y mujeres. En Estados Unidos de América (E.U.A.) en el año 2017 entre los nuevos diagnósticos de infección por VIH, 17% fue en personas de 50 años o más³ y en Chile este grupo correspondió a 11,1% durante el año 2021⁴. Las mujeres mayores de 50 años constituyeron 16,5% de los nuevos diagnósticos de infección por VIH en el país⁴.

Una vez diagnosticados los pacientes, estos deben mantenerse en control clínico y con viremias indetectables con los objetivos de lograr

Correspondencia a:

María Elena Ceballos Valdivielso
meceball@uc.cl

mejor pronóstico individual, como también de evitar su transmisión a terceros. Actualmente en Chile, la TAR es asequible para todo paciente que sea diagnosticado con infección por VIH a través de las garantías explícitas de salud (GES)⁵ y al ser un tratamiento simple de utilizar, potente y con escasos efectos adversos e interacciones, ha permitido ampliar su uso y obtener excelente eficacia inmunológica y virológica, con menos necesidad que años anteriores de realizar cambios de terapias debido a la generación de mutaciones de resistencia. Sin embargo, aún quedan importantes desafíos, dado que las PVVIH viven más, y son diagnosticados con comorbilidades no infecciosas crónicas. La inmunosenescencia es un problema en alza en las PVVIH, por lo que debemos conocer cómo manejar a estos pacientes considerando sus patologías acompañantes.

Diagnóstico

Inmediatamente tras un contacto de riesgo y luego de la infección por VIH ocurre un período llamado fase de eclipse. Esta fase se refiere al tiempo en que ningún test es capaz de detectar la presencia del virus. Esto dura aproximadamente 10 a 12 días⁶. Posteriormente viene el período de ventana, que corresponde al intervalo de tiempo entre la adquisición del VIH y la primera detección de anticuerpos anti-VIH, la cual depende de la sensibilidad de la prueba diagnóstica utilizada⁷. A medida que los test diagnósticos han ido mejorando, el período de ventana se ha ido acortando y es así como, según el test utilizado, será el período de ventana propio. Los NAAT (test de amplificación ácidos nucleicos) son los primeros en detectar el virus, luego los test basados en una combinación de antígeno y anticuerpo y finalmente los test basados únicamente en anticuerpos⁷.

La infección aguda por VIH se define como la fase clínica que ocurre inmediatamente después de la adquisición del VIH. Entre 30 y 90% de las personas con infección aguda por VIH, podrán presentarse, dentro de los primeros 28 días de la infección, con “síndrome retroviral agudo”⁸⁻¹⁰, el cual se manifiesta con síntomas tales como fiebre, fatiga, mialgias, *rash*, odinofagia, entre otros^{11,12}. En este período, un test convencional con búsqueda únicamente de anticuerpos anti-VIH no será capaz de diagnosticar la enfermedad y en este caso, el virus se puede detectar con búsqueda de ARN o antígeno p24 del VIH¹³.

Pruebas diagnósticas

Existen diferentes test diagnósticos para detectar la infección por VIH. Los métodos directos permiten la detección del VIH o sus componentes y los indirectos detectan anticuerpos contra antígenos específicos del

virus. Actualmente, como examen de referencia, se utiliza como tamizaje el “test de ELISA”, inmunoensayos de antígeno-anticuerpo de cuarta generación. Estos detectan el antígeno p24 VIH-1 e IgM/IgG para VIH 1 y 2. Estudios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de E.U.A. muestran que este ensayo es positivo en 50% de las personas a los 17,8 días y en 99% a los 44,3 días^{14,15}.

También están disponibles test rápidos de tercera y cuarta generación, que detectan anticuerpos anti-VIH1/2 o anticuerpos anti-VIH1/2 + antígeno p24, respectivamente, los que entregan los resultados en 10 a 20 minutos. Dependiendo del reactivo, se pueden detectar a través de aglutinación, inmunoconcentración e inmunocromatografía. Estas técnicas deben ser validadas y aprobadas por el Instituto de Salud Pública (ISP) y cumplir con 100% de sensibilidad y sobre 98% de especificidad¹⁶. En nuestro país, disponemos de los *test rápidos de uso profesional* (de tercera y cuarta generación), los que se realizan en sangre capilar y del *autotest* (de tercera generación), el cual es realizado por la misma persona en sangre capilar o saliva, sin la necesidad de la asistencia de un profesional de salud. Hay que tener en cuenta que los test de tercera generación pueden no detectar infecciones que han ocurrido durante los últimos tres meses, versus los test de cuarta generación que detectan infecciones más recientes (aproximadamente a las cuatro semanas de la infección).

Todos los resultados reactivos deben ser confirmados con un test de referencia¹⁷. En Chile, la confirmación del diagnóstico se realiza en el ISP, como laboratorio de referencia. Se realizan test de tamizajes donde se detectan anticuerpos IgM e IgG anti VIH-1 y VIH-2 y antígeno p24 por métodos serológicos como ELFA (enzimoinmunoanálisis con fluorescencia), EQLIA (electroquimioluminiscencia) y LIA (electroinmunoanálisis en línea). También realiza estudio de detección del virus por métodos moleculares (amplificación de ácidos nucleicos ADN o ARN)¹⁸.

Primera evaluación con el profesional de atención

Una vez confirmada la infección por VIH, los pacientes accederán a la primera consulta con un profesional de salud para continuar su atención. Se realizará notificación según normativa. En la evaluación inicial es importante mostrar empatía y contención a quien consulta¹⁹.

• Anamnesis

Se detallarán en la ficha médica criterios demográficos como sexo, edad, identidad de género, orientación sexual, antecedentes médicos, quirúrgicos, medicamentos de uso habitual, alergia a fármacos, inmunizaciones, hábitos

(consumo de tabaco, alcohol, drogas de abuso, realización de actividad física) y antecedentes familiares. Se debe poner especial atención a las comorbilidades de las esferas cardiovascular y neuropsiquiátrica. En las mujeres se consignarán antecedentes de salud reproductiva como métodos anticonceptivos, deseo de embarazo, fecha de última menstruación, último Papanicolau (PAP) y mamografía y/o ecografía mamaria si corresponde y se deberá descartar embarazo y/o realizar estudio a hijos en caso que corresponda.

- Se consultará por la fecha probable de adquisición del virus, lo que puede determinarse con ayuda de la fecha del último test de VIH negativo previo y/o síntomas de síndrome retroviral agudo los que pueden ser interrogados en forma retrospectiva.
- Se indagará sobre síntomas y signos que orienten a la etapa de la enfermedad.
- En el caso de pacientes previamente tratados, es fundamental obtener la historia de los antirretrovirales usados anteriormente, incluyendo pruebas de resistencia genética si es que se encuentran disponibles. También se debe consultar a los pacientes recién diagnosticados sobre el uso previo de profilaxis pre-exposición (PrEP).
- Se consignará la seroconcordancia de su pareja o parejas sexuales por el riesgo de transmisión y, si corresponde, se cursará la solicitud del test diagnóstico de VIH.

Las PVVIH a pueden presentar problemas sociales, anímicos y cognitivos que se abordan mejor a través de un enfoque multidisciplinario. En la evaluación se deberá indagar en la red de apoyo social, potencial existencia de conflictos psicosociales derivados de situaciones de vulnerabilidad social o de género, enfermedades psiquiátricas y factores económicos.

• Examen físico

Se realizará examen físico completo incluyendo signos vitales, peso y talla, presencia de adenopatías en búsqueda de patología tumoral o infecciosa, revisión de la cavidad oral con búsqueda de lesiones en la mucosa oral como leucoplaquia, úlceras, lesiones exofíticas sugerentes de neoplasia, sarcoma de Kaposi o condilomas. Se realizará examen cardiopulmonar completo y abdominal. El examen genital y anal es importante para evaluar presencia de verrugas genitales o anales, moluscos contagiosos, úlceras sugerentes de sífilis, virus herpes simplex, secreción uretral o cervical y lesiones sugerentes de cáncer anal.

• Estudio de laboratorio

Se solicitará estudio con exámenes generales, búsqueda de coinfecciones, HLA-B*5701 y estudio inmunoviológico. En Chile, para ciertos escenarios como es el caso de mujeres embarazadas que recibieron protocolo previo de

prevención de transmisión vertical (TV), cuando ocurrió la primoinfección VIH durante el embarazo o quienes tienen pareja que vive con VIH, el Ministerio de Salud recomienda la realización de estudio de genotipificación basal (previo al inicio de TAR)²⁰. Algunos expertos recomiendan también la realización de genotipificación basal a aquellos en que se les indicará iniciar terapia con efavirenz o rilpivirina dado la alta tasa de resistencia transmitida encontrada en el país a estos antivirales²¹.

• Exámenes generales

Dentro de los exámenes generales se incluyen hemograma, velocidad de eritrosedimentación (VHS), perfil bioquímico con glicemia, perfil lipídico, pruebas hepáticas, creatininemia y examen de orina completo.

• Estudio de coinfecciones

En cuanto al estudio de coinfecciones virales se solicitará antígeno de superficie de virus hepatitis B (HBsAg), anticuerpo anti-core de virus hepatitis B (anti-HBc total), anticuerpos anti virus hepatitis C (anti-HCV), inmunoglobulina G para virus hepatitis A (IgG VHA). En algunos centros se solicitará anticuerpo anti-antígeno de superficie de virus hepatitis B (HBsAc) según disponibilidad. Además, se recomienda descartar infecciones parasitarias latentes como *Toxoplasma gondii* y *Trypanosoma cruzi*, ambas a través de IgG. Las coinfecciones bacterianas a descartar incluyen sífilis, con estudio no treponémico como el RPR o el VDRL y tuberculosis latente con prueba de tuberculina (PPD) o test de liberación de interferón gamma (IGRA)¹⁷. Se debe solicitar además radiografía de tórax a todo paciente independiente del resultado del PPD, en búsqueda de secuelas de tuberculosis pulmonar. Según resultados de estos estudios, se determinará la necesidad de profilaxis (ver capítulo *Profilaxis Antimicrobiana*).

• HLA-B*5701

Se solicitará estudio de tipificación HLA-B*5701 con el objetivo de determinar el riesgo de hipersensibilidad a abacavir. La prevalencia de este haplotipo en Chile es de 3,7%²². Su valor predictor positivo es de 47,9% y su valor predictor negativo es de 100%²³. Dado que la hipersensibilidad a abacavir puede ser grave, con compromiso vital, es obligatorio esperar el resultado del HLA-B*5701 antes de iniciar terapia con abacavir.

• Estudio inmunoviológico

El estudio con linfocitos T-CD4 expresado en células/mm³ y la carga viral de VIH, en copias ARN viral/mL, son fundamentales para la evaluación del estado inicial del paciente (basal). El recuento de linfocitos T-CD4 permitirá etapificar al paciente, lo que confiere pronóstico y la carga viral de VIH permitirá conocer el grado de replicación que presenta el virus, el cual permitirá tomar

la mejor decisión de terapia y orientar la respuesta al tratamiento una vez que comience el seguimiento.

• **Clasificación o etapificación**

La etapa inicial (llamada VIH precoz o reciente) se refiere a la etapa en que el paciente tiene hasta 6 meses de infección (cuenta con un test ELISA VIH negativo de los últimos seis meses).

La etapa más avanzada se refiere a la etapa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), donde el paciente presenta linfocitos T-CD4 menos de 200 céls/mm³ y/o enfermedades infecciosas o no infecciosas oportunistas que reflejan la progresión de la inmunosupresión.

El sistema de clasificación y definición de caso VIH/SIDA emitido por CDC fue desarrollado con objetivos de vigilancia y no para fines clínicos; sin embargo, resulta útil para los médicos clínicos como referencia del estado clí-

nico e inmunológico y para etapificar el caso²⁴. La última actualización fue el 2014 y cuenta con un sistema de tres etapas (Tabla 1). La persona una vez diagnosticada en su evolución puede cambiar de etapa en cualquier dirección.

• **Educación**

En el primer control se explicará al paciente sobre las implicancias de la infección por VIH, la importancia de iniciar TAR precozmente y se evaluará la disposición del paciente para comenzarla. Se educará respecto a los beneficios individuales de ésta, así como el beneficio en reducción de riesgo de transmisión a las parejas (concepto Indetectable = Intransmisible o “I = I”) y sobre medidas preventivas de infecciones, sobre cuidado en abuso de sustancias y se le explicará sobre sus coberturas de salud y sobre la importancia del seguimiento médico y de la adherencia a la TAR.

Tabla 1. Etapas evolutivas de la infección por VIH según el CDC de Atlanta, E.U.A.

Etapa	A Asintomática, infección aguda o linfadenopatía generalizada persistente	B Enfermedades no definitorias de SIDA*	C Enfermedades definitorias de SIDA**
1 (linfocitos T-CD4 ≥ 500 céls/mm ³)	A1	B1	C1
2 (linfocitos T-CD4 < 499-200 céls/mm ³)	A2	B2	C2
3 (linfocitos T-CD4 < 200 céls/mm ³)	A3	B3	C3

*Patologías Categoría B:

- Candidiasis orofaríngea o vaginal >1 mes
- Síndrome diarreico crónico > 1 mes
- Síndrome febril prolongado > 1 mes
- Baja de peso > 10 Kgs.
- Leucoplaquia oral vellosa
- Herpes zoster > 1 episodio o > 1 dermatoma
- Listeriosis
- Nocardiosis
- Angiomatosis bacilar
- Endocarditis, meningitis, neumonía, sepsis
- Proceso inflamatorio pelviano
- Polineuropatía periférica
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Displasia cervical

**Patologías Categoría C:

- Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
- Candidiasis esofágica
- Coccidioidomicosis generalizada
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiasis con diarrea que persiste más de 1 mes
- Infección por citomegalovirus de un órgano diferente al hígado, bazo o ganglios linfáticos
- Retinitis por citomegalovirus
- Encefalopatía por VIH
- Infección por el virus herpes simplex que cause úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución
- Histoplasmosis diseminada
- Isosporidiasis con diarrea que persiste más de 1 mes
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt o equivalente
- Linfoma no Hodgkin de células B o de fenotipo inmunológico desconocido, inmunoblástico o de células pequeñas no hendidas (Burkitt o equivalente)
- Linfoma cerebral primario
- Complejo *Micobacterium avium* o *M. kansasii* (diferente a pulmón, piel, ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
- Tuberculosis pulmonar, extrapulmonar o diseminada
- Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* que no sean *Salmonella* Typhi
- Toxoplasmosis cerebral
- Síndrome caquético o de desgaste
- Neumonía recurrente (2 episodios o más en 12 meses)
- Cáncer invasor de cuello uterino

Inicio de terapia antirretroviral: ¿A quién y cuándo?

En el pasado se optaba por diferir la TAR lo más posible dado las importantes toxicidades asociadas, las cuales han ido disminuyendo de la mano de la aparición de terapias más modernas. Actualmente, con la evidencia acumulada, se ha logrado demostrar que el inicio precoz de TAR tiene beneficios tales como: menores eventos de enfermedades oportunistas (tuberculosis, linfoma, sarcoma de Kaposi) y eventos serios no definitorios de SIDA (cardiovasculares, neoplasias no asociadas a SIDA, entre otros)^{25,26}; mejor recuperación inmune²⁷ y reducción de la incidencia de neoplasias²⁸. El estudio que demostró la seguridad del inicio precoz fue el START Trial publicado en 2015. En él se evaluó el inicio de TAR precoz versus diferida en 4.685 pacientes con infección por VIH-virgenes a tratamiento, de países de ingresos bajos, moderados y altos²⁹. Se asignó a TAR precoz o diferida de forma aleatoria a su ingreso al estudio, y tras tres años de seguimiento, en un análisis interino de seguridad se encontró que el riesgo del desenlace combinado (eventos relacionados a SIDA, eventos serios no-SIDA o muerte) era significativamente menor en los pacientes que recibían TAR de inicio precoz (1,8 vs. 4,1%), por lo que se terminó tempranamente la rama TAR diferida. Estos hallazgos, han sido confirmados por otros estudios^{30,31}, por lo que la recomendación actual internacional³²⁻³⁵ es el inicio de TAR en todos los adultos con infección crónica por VIH, independiente del recuento de linfocitos T-CD4. Asimismo, reconocen que la urgencia de su inicio será inversamente proporcional al recuento de linfocitos T-CD4. Excepciones de lo anterior, en que su inicio podrá verse diferido, constituyen los casos de pacientes que se encuentren cursando con meningitis tuberculosa, criptocócica y/o retinitis por citomegalovirus (CMV), dado el alto riesgo de síndrome de reconstitución inmune (SRI)³⁶. Otras comorbilidades o infecciones no deberían retrasar el inicio de TAR.

Esquemas de inicio de TAR: ¿Qué antiretrovirales iniciar?

Respecto de los esquemas específicos de inicio recomendados, se sugiere remitirse al documento oficial por parte del Ministerio de Salud (MINSAL), que establece regímenes aceptados de inicio de TAR en pacientes vírgenes a tratamiento y experimentados, los cuales van variando según la evidencia disponible.

Seguimiento

Una vez iniciada la TAR, se recomienda el seguimiento clínico y analítico del paciente basado en

pautas internacionales³²⁻³⁵, que se esquematizan a continuación:

- En cada evaluación, se deberá revisar el estado actual de comorbilidades, así como de interacciones médicas.
 - Revisión de todas las terapias farmacológicas actuales del paciente, a fin de pesquisar posibles interacciones con la TAR. Actualmente, existen aplicaciones digitales que permiten su revisión (ej. Liverpool HIV Chart, disponible en www.hiv-druginteractions.org).
 - Evaluar la aparición de reacciones adversas a medicamentos (Tabla 2).
 - Evaluar y fomentar la adherencia a la TAR, en términos de dosis e intervalos prescritos, para evitar riesgo de fracaso virológico, aparición de resistencia, riesgo de enfermedades oportunistas y muerte³⁷.

La evaluación de laboratorio deberá considerar los exámenes generales mencionados anteriormente, dado el riesgo de aparición de patología cardiovascular, de tal forma que la frecuencia de control y necesidad de exámenes adicionales deberá estar supeditado a sus resultados iniciales. De esta forma:

- En pacientes usuarios de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) debe controlarse con creatinemia, fosfemia y examen de orina, idealmente cada seis meses, por el riesgo de disfunción tubular proximal.
- En pacientes usuarios de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), tales como efavirenz o rilpivirina, dado su riesgo de hepatotoxicidad y mal perfil metabólico, se deberá controlar el perfil lipídico, la glicemia y el perfil hepático, idealmente cada seis meses.
- En pacientes usuarios de inhibidores de proteasa (IP) tales como atazanavir (ATV) o darunavir se deberá controlar la glicemia y perfil lipídico idealmente cada 6 meses. Considerar las frecuentes interacciones hepáticas con otros fármacos mediadas por el citocromo P450. Además, en los usuarios de ATV se deberá colocar atención en la bilirrubinemia indirecta por su actividad inhibitoria de la glucoronidación, y en la creatinemia por el riesgo de cristalización urinaria de sus metabolitos, especialmente en caso de estar asociado a TDF^{38,39}.
- En pacientes usuarios de inhibidores de la integrasa:
 - Raltegravir (RAL) se deberá controlar creatinemia total (CKT), particularmente en aquellos que además usen estatinas, por su riesgo de rabdomiolisis.
 - Dolutegravir (DTG) se deberá controlar la creatinemia. Si bien no es directamente nefrotóxico, pueden existir alzas de creatinina por la inhibición de la secreción tubular de ésta³⁸.

Tabla 2. Reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales más frecuentemente utilizados

	Cutáneas	Gastrointestinal y Hepáticas	Cardiovascular	Musculo-esqueléticas	Neuropsiquiátricas	Nefrourinaria	Endocrino-Metabólicas	Inmunológicas
Abacavir (ABC)	Exantema (4-5%)	Náuseas (17-19%) Diarrea (5-7%)	Precaución en pacientes cardiopatas coronarios	Mialgias (5-7%)	Cefalea (9-13%) Depresión (4-6%) Ansiedad (3-5%)		Hipertrigliceridemia (6%)	Sind. Hipersensibilidad sistémica (Dependiente de HLA- B*5701; ocurre en aprox. 2-8% de población)
Lamivudina (3TC)		Vómitos (> 10%) Diarrea Dispepsia Dolor abdominal Pancreatitis		Mialgia (1-10%)	Cefalea (> 10%) Depresión Mareos Neuropatía			
Emtricitabina (FTC)		Diarrea (21-25%) Dolor abdominal (11-15%)		Elevación CK (11-15%)	Cefalea (21-25%) Mareos Insomnio Neuritis (11-15%) Síntomas depresivos		Elevación triglicéridos (6-10%)	
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)		Diarrea (16%) Náuseas (11%) Hepatitis (1-10%) Acidosis láctica Hepatomegalia con esteatosis (cuando se asocia a otros INRT)		Disminución DMO (28%) Osteomalacia Aumento riesgo de fractura	Cefalea (1-10%) Neuropatía periférica	Disminución VFGe Sind. Fanconi		Exacerbaciones graves y agudas de Hepatitis B, al discontinuar terapia.
Tenofovir alafenamida (TAF)		Acidosis láctica Hepatomegalia con esteatosis (cuando se asocia a otros INRT)		Disminución DMO (5-11%)	Cefalea (9-12%)		Hipercolesterolemia (6%) Glucosuria (5%)	Angioedema y Urticaria (Post-marketing) Exacerbación hepatitis B, al discontinuar terapia.
Efavirenz (EFV)	Exantema (5-26%)	Hepatitis (2-8%) Diarrea (3-14%)		Disminución 25(OH)-Vit D	Ideación suicida Cefalea Trastornos del sueño Depresión		Dislipidemia (20-40%) Ginecomastia	
Etravirina (ETV)	Exantema (17%)	Náuseas (14%) Diarrea (2%)			Neuropatía periférica (4%)	Elevación creatininemia (2%)	Dislipidemia (13%)	DRESS y NET reportados.

Rilpivirina (RPV)	Exantema (3%)	Hepatitis (19%)			Cefalea (3%) Depresión (4%) Trastornos del sueño (3%)	Disminución VFGe		DRESS reportado
Doravirina (DOR)		Náuseas (7%) Diarrea (5%) Elevación de lipasa (3-4%)			Cefalea (6%) Trastornos del sueño (2%)			
Atazanavir (ATV)	Exantema (3-21%)	Ictericia por Hiperbilirrubinemia indirecta (35-49%) Colelitiasis	Bloqueos 2 y 3° grado AV, BCRI y prolongación QTc		Cefalea (1-7%) Neuropatía periférica (1-4%)	Disminución VFGe Nefrolitiasis	Dislipidemia (6-25%)	Fiebre (19%)
Darunavir (DRV)	Exantema (6%)	Diarrea (9%)	Precaución en cardiopatas	Rabdomiolisis (en coadministración con estatinas)		Nefrolitiasis	Dislipidemia (10-25%)	
Ritonavir (RTV o r)		Diarrea (15-23%) Náuseas (26-30%) Disgeusia (7-11%)		Elevación CK (9-12%)	Cefalea (6-7%)	Disminución VFGe	Dislipidemia (17-34%)	
Cobicistat (COBI o c)		Ictericia e hiperbilirrubinemia (65%)		Elevación CK (5%)		Disminución VFGe Sind. Fanconi Hematuria (3%)	Glucosuria (3%)	
Raltegravir (RAL)		Náuseas Hepatitis (2-10%)		Miopatía Rabdomiolisis (2-4%)	Cefalea (4%) Trastornos del sueño Ataxia cerebelar			Sind. Hipersensibilidad sistémica (DRESS) Trombocitopenia
Dolutegravir (DTG)	Exantema	Náuseas			Cefalea (< 2%) Trastornos del sueño	Disminución VFGe	Dislipidemia (17%) Hiperglicemia (1-7%)	Sind. Hipersensibilidad sistémica (< 1%) Alteración de pruebas hepáticas en pacientes con hepatitis B o C
Elvitegravir (EVG/c)		Náuseas Diarrea				Disminución VFGe		
Bictegravir (BIC)		Hiperbilirrubinemia (12%) Náuseas Diarrea		Elevación de CK (4%)	Cefalea (4-5%)			
Maraviroc (MVC)	Exantema (11%)	Hepatitis		Artritis (15%)	Depresión (4%) Neuropatía periférica (4%)			Fiebre (12%) Reacción alérgica (Eosinofilia, elevación IgE, prurito, exantema)

CK: creatinfosfokinasa; DMO: densidad mineral ósea; VFGe: velocidad de filtrado glomerular estimada; INTR: inhibidor nucleosódico de transcriptasa reversa; DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; NET: necrosis epidérmica tóxica; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda.

- Elvitegravir/cobicistat (EVG/c) se deberá controlar creatininemia y perfil lipídico. Además, por necesidad de uso de *booster* con cobicistat, revisar interacciones medicamentosas.

En general, la periodicidad del control clínico estará supeditada al control inmunológico y virológico además de la evaluación de los posibles efectos adversos e interacciones. La carga viral de VIH es un marcador de respuesta de la TAR. El objetivo es lograr y mantener una carga viral indetectable (< 20 o 50 copias ARN/mL) pues significa mejorar el pronóstico del paciente y, además, evitar transmisión a terceros por vía sexual¹⁶. De esta forma, en un primer momento se realizará un control con recuento de linfocitos T-CD4 y carga viral de VIH a los 2 a 3 meses posteriores al inicio o cambio reciente de terapia, con el fin de evaluar la respuesta clínica. Posteriormente, se podrá espaciar cada seis meses en pacientes con TAR exitosa, bien tolerada, con cargas virales indetectables³³. Algunos centros espacian la atención a una vez al año.

Comorbilidades infecciosas

La infección por VIH puede asociarse a otras enfermedades infecciosas, tanto de transmisión sexual, como oportunistas. Éstas pueden identificarse al momento del diagnóstico y durante el seguimiento del paciente. Para el caso de las infecciones de transmisión sexual (ITS), su diagnóstico y manejo es importante debido a que la depresión de la inmunidad puede impactar negativamente en la gravedad y respuesta al tratamiento de estas infecciones, así como también, presentar una ITS puede aumentar la transmisión del VIH⁴⁰. En la siguiente sección abordaremos algunos aspectos sobre las ITS más frecuentes y su seguimiento. No se abordarán las infecciones oportunistas, dado que éstas se diagnostican y tratan más frecuentemente en el ambiente hospitalario.

Sífilis

Esta infección presenta una alta asociación con VIH. Se ha reportado un aumento de la incidencia en Chile en los últimos años y un incremento en la tasa de casos confirmados desde el 2017 al primer semestre de 2019⁴¹. Datos de la cohorte de VIH-UC mostraron 24% de coinfección con sífilis en cualquiera de sus estadios⁴². El estudio se realiza con pruebas no treponémicas (VDRL o RPR sérico) y se solicitará siempre en la primera evaluación y luego al menos una vez al año, aumentando su periodicidad según se comprueben conductas de riesgo.

En caso de duda diagnóstica, la confirmación se realizará con estudio treponémico (FTA-ABS o microhemaglutinación (MHA-TP)). Dado que estos últimos resultan positivos de por vida en personas que

anteriormente han tenido diagnóstico de sífilis (incluso tratados), no es recomendable solicitarlo en sospecha de reinfección, ni tampoco para seguimiento. En personas con manifestaciones neurológicas, oftalmológicas u otológicas compatibles o asintomáticos con VDRL $\geq 1/16$ o RPR $\geq 1/32$ y linfocitos T-CD4 < 350 céls/mm³ debe considerarse realizar estudio de neurosífilis a través de una punción lumbar con estudio citoquímico y VDRL en líquido cefalorraquídeo. Esta recomendación se encuentra basada en que existe un aumento de 10,85 veces en el riesgo de presentar neurosífilis en pacientes con RPR sérico $\geq 1:32$ y de 3.1 veces en pacientes con linfocitos T-CD4 ≤ 350 céls/microL^{43,44}.

Las recomendaciones de tratamiento están basadas en la norma ministerial vigente de ITS⁴⁵.

En PVVIH, cursando con sífilis primaria, secundaria, latente precoz se recomienda:

- Penicilina benzatina 2.4 millones UI, a la semana, vía intramuscular, por dos semanas consecutivas.
- En alérgicos a penicilina, doxiciclina 100 mg cada 12 horas, vía oral, por 15 días.

Para sífilis latente tardía y sífilis cardiovascular:

- Penicilina benzatina 2.4 millones UI, a la semana, vía intramuscular, por tres semanas consecutivas.
- En alérgicos a penicilina, doxiciclina 100 mg cada 12 horas, vía oral, por 30 días.

Para neurosífilis:

- Penicilina sódica 3-4 millones UI cada 4 horas, vía intravenosa (IV), por 14 días.
- En alérgicos a penicilina, doxiciclina 200 mg cada 12 horas, vía oral, por 28 días o ceftriaxona 2 g al día, vía intramuscular o IV, por 14 días.
- En mujeres embarazadas alérgicas a penicilina es deseable la desensibilización. De no ser posible, administrar ceftriaxona 2 g al día intramuscular o IV por 14 días.

Gonorrea

Esta enfermedad es producida por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae*, diplococo gramnegativo que tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, incluidas uretritis, cervicitis, enfermedad inflamatoria pélvica, epididimitis, prostatitis, proctitis, faringitis, conjuntivitis, infección neonatal e infección diseminada. En hombres, la uretritis es habitualmente sintomática y purulenta, a diferencia de las mujeres donde hasta 50% son asintomáticas, en cuyo caso presentan disuria y descarga vaginal. La proctitis en general es sintomática en ambos sexos, puede tener descarga y ardor rectal, sensación de humedad o irritación perianal persistente. La anoscopia muestra eritema, sangrado puntiforme y exudado purulento⁴⁵.

En pacientes sintomáticos se recomienda el estudio molecular con técnicas de amplificación de los ácidos nucleicos (NAAT) de *N. gonorrhoeae* debido a su mayor sensibilidad respecto al cultivo⁴⁶. Sin embargo, en todas las personas con sospecha de infección gonocócica siempre se debe solicitar cultivo para la vigilancia de la resistencia antimicrobiana. El estudio se realizará de secreción cervical, uretral, faríngeo y/o rectal según localización de los síntomas o zona de inoculación.

Según nuestras normas nacionales, que datan del año 2016, el tratamiento es el siguiente⁴⁵:

- La terapia de elección para la gonorrea no complicada ya sea uretral, cervical, rectal y faríngea es ceftriaxona 250 mg, vía intramuscular, por una vez. En caso de no poder utilizar esta terapia se recomienda azitromicina 2 g, vía oral, por una vez.
- La artritis gonocócica se trata con ceftriaxona 1 g al día, vía IV por 10 días.
- Conjuntivitis gonocócica con ceftriaxona 1 g, vía intramuscular, por una vez.
- En mujeres embarazadas ceftriaxona 250 mg, vía intramuscular, por una vez.
- Asociar terapia para *Chlamydia trachomatis* con azitromicina 1 g, vía oral, por una vez.
- No se recomienda utilizar quinolonas dado la alta resistencia reportada en Chile según datos ISP hasta 2018⁴⁷.

Debido al alza mundial de la resistencia en *N. gonorrhoeae*, con disminución de susceptibilidad de este a ceftriaxona, las últimas guías del CDC sobre ITS del año 2021⁴⁸ y las guías británicas sobre salud sexual y VIH (BASHH)⁴⁹ recomiendan para gonorrea no complicada cervical, uretral, anal y faríngea una dosis única de ceftriaxona 500 mg intramuscular si se conoce previamente la susceptibilidad *in vitro* y 1 gramo IM si no se conoce previamente esta susceptibilidad.

El estudio y manejo de otras ITS se describe en la Tabla 3. Los contactos declarados por las personas con ITS deben ser citados para estudio y manejo.

Coinfección VIH-virus de hepatitis B (VHB)

La transmisión ocurre a través de exposición de mucosas o vía percutánea con fluidos corporales o sangre contaminada. El uso de drogas IV y la actividad sexual sin preservativo son conductas de alto riesgo para adquirir la infección. La infección puede generar una hepatitis aguda o crónica (persistencia del HBsAg por más de seis meses).

En el mundo, aproximadamente 10% de las personas infectadas con VIH tienen una infección crónica por VHB³². En Chile, 0,15% de la población general tiene VHB, siendo más frecuente en PVVIH⁵⁰. Una cohorte de PVVIH atendidos en un hospital universitario reportó coinfección VIH-VHB de 8%⁴². Esta asociación tiene una progresión acelerada de la enfermedad hepática, mayor

riesgo de carcinoma hepatocelular, mortalidad por todas las causas y relacionadas a enfermedad hepática versus la mono infección por VIH⁵¹⁻⁵³. En la primera evaluación recomendamos realizar tamizaje con HBsAg y anti-HBc. Si se obtiene un HBsAg reactivo se debe repetir a los seis meses para verificar si se trata de una hepatitis crónica. En la Tabla 4 se detalla la interpretación de las serologías de hepatitis B.

En pacientes con hepatitis crónica por VHB, se deben indicar esquemas antirretrovirales que incluyan coformulaciones de tenofovir con emtricitabina o lamivudina, que tienen acción tanto para VHB como para VIH³². En caso de realizar cambio de terapia antirretroviral, se debe tener en cuenta, que el esquema debe mantener cobertura para VHB, ya que su suspensión puede producir una exacerbación de la hepatitis⁵⁴.

Coinfección VIH-virus de hepatitis C

En E.U.A., entre 20 y 30% de los pacientes con infección por VIH presentan esta coinfección³². En Chile se registra una prevalencia de hepatitis C (VHC) de 0,01% en la población general y asociada a VIH se ha documentado una prevalencia de 1,4% en una cohorte universitaria^{42,50}. La coexistencia de VIH disminuye el aclaramiento espontáneo de VHC, acelera la progresión a fibrosis hepática entre 12-16 años respecto a la mono infección por VHC y la enfermedad hepática tiene un curso más agresivo^{55,56}. Se recomienda solicitar anticuerpos VHC en la primera evaluación. En personas que se inyectan drogas IV, en hombres que tienen sexo con hombres y mujeres transgénero, repetir el examen una vez al año. También se recomienda solicitar el estudio VHC en pacientes con alteración nueva de pruebas hepáticas⁵⁷. Actualmente existen terapias curativas altamente efectivas y seguras con antivirales de acción directa.

Virus de hepatitis A (VHA)

Este virus se transmite de forma fecal-oral, tradicionalmente asociado a ingesta de agua o alimentos contaminados. Sin embargo, la transmisión ano-oral ha dado lugar a un aumento de casos en hombres que tienen sexo con hombres^{58,59}. En Chile, desde fines del año 2016 al 2018 se reportó un aumento de casos en esta población, especialmente entre los pacientes con 25 a 29 años de edad, dado su susceptibilidad a la infección⁶⁰. Desde 2019 se observó una reducción de la tasa de incidencia a su basal, probablemente explicada por la reducción de personas susceptibles, ya fuera por vacunación o infección⁶¹.

La infección por VHA en PVVIH se ha descrito como menos grave pero más prolongada que en personas sin VIH^{62,63}. La excreción viral prolongada en estos casos pudiese facilitar su transmisión y la emergencia de brotes. No hay datos nacionales actualizados respecto a la seropositividad o tasa de incidencia de hepatitis A en PVVIH.

Tabla 3. Infecciones de transmisión sexual

Patología	Agente(s) etiológico(s)	Clínica	Diagnóstico	Tratamiento
Uretritis/Cervicitis no gonocócica	<i>Chlamydia trachomatis</i> , serovar D-K	Secreción uretral escasa y mucosa o cervicitis mucopurulenta	Clínica + NAAT hisopado uretral/ endocervical/orina	Azitromicina 1 g, vía oral, por una vez o doxiciclina 100 mg cada 12 horas, vía oral, por 7 días Siempre asociar tratamiento para gonorrea
Linfogranuloma venéreo	<i>Chlamydia trachomatis</i> , serovar L1- L3.	Pápula no dolorosa en el sitio de inoculación que puede ulcerarse asociada a adenopatía(s) dura inguinal unilateral. Suele acompañarse de compromiso del estado general y en ocasiones de fiebre. Si la inoculación es en recto, se produce una proctitis aguda hemorrágica, dolorosa, con fiebre y aparición de fístulas.	Clínico + NAAT de la lesión o hisopado rectal	Doxiciclina 100 mg cada 12 horas, vía oral, por 21 días Azitromicina 1 g semanal, vía oral, por 3 semanas. Mantener el tratamiento hasta la remisión completa de las lesiones clínicas
Herpes simple genital	Virus herpes simplex 1 o 2	Primo infección: Placas eritematosas, vesículas. Podría haber fiebre, y linfadenopatía regional Recurrencias: clínica más atenuada	Clínico + RPC de la lesión activa o seca	Aciclovir 400 mg cada 8 horas, vía oral, por 7 días en primo infección y 5 días en recurrencia o valaciclovir 1 g cada 12 horas, vía oral, por 7 días en primo infección o 5 días en recurrencia
Chancroide	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Pápula que progresa a pústula y luego se desarrolla úlcera blanda, muy dolorosa con borde eritematoso y exudado purulento. Más frecuente en la vulva y/o cérvix y en el surco balanoprepucial, frenillo o prepucio	Clínico y descarte de otras patologías. El aislamiento de esta bacteria es difícil. La tinción de Gram muestra pequeños cocobacilos gramnegativos intracelulares y extracelulares dispuestos en cardumen pero tiene baja sensibilidad y especificidad. Se requieren medios enriquecidos para el cultivo, tales como Müeller-Hinton o GC-HgS.	Azitromicina 1 g, vía oral, por una vez o ceftriaxona 250 mg, vía intramuscular, por una vez
Tricomoniasis	<i>Trichomonas vaginalis</i>	En mujeres, leucorrea mucopurulenta amarillo-verdosa de mal olor. En hombres, mayoría asintomáticos, balanitis y uretritis leve, transitoria y con secreción escasa	Clínico + examen microscópico al fresco de secreción vaginal/uretral, NAAT, cultivos.	En mujeres que viven con VIH se recomienda metronidazol 500 mg cada 12 horas, vía oral, por 7 días ^{33,71} En hombres, 2 g oral en dosis única
Condilomas acuminados	Virus papiloma humano	Lesiones papilomatosas inicialmente pequeñas que al crecer toman aspecto de coliflor en el sitio de inoculación (prepucio, meato urinario, uretra, vulva, paredes vaginales, cuello uterino, región perianal, perineal y en la mucosa bucal)	Clínico+ biopsia ante diagnóstico dudoso, verruga persistente, pigmentada, dura o ulcerada	Manejo local o resección según corresponda

NAAT: técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. RPC: reacción de polimerasa en cadena.

Tuberculosis (TB)

En Chile, al año 2021, se registró coinfección con VIH en 8,5% de los casos de TB⁶⁴. Según la indicación de la norma técnica ministerial 2022, se recomienda realizar tamizaje para TB latente a todos los pacientes al momento del diagnóstico con test de tuberculina (PPD) o test de liberación de interferón gamma (IGRA)⁶⁵. En

PVVIH, un PPD ≥ 5 mm se considera positivo. El PPD o IGRA se debe repetir cada vez que haya exposición reciente o después del aumento de linfocitos T-CD4 > 200 céls/mm³ posterior al inicio de la TAR, debido a la posibilidad de resultados falsos negativos en el contexto de la inmunosupresión³².

En PVVIH con síntomas respiratorios, siempre se

Tabla 4. Interpretación de resultados serológicos del virus de la hepatitis B

HBsAg	anti-HBc	IgM anti-HBc	Anti-HBs	Interpretación
-	-	-	-	Susceptible de infectarse con VHB
-	+	-	+	Inmune debido a una infección resuelta por VHB
-	-	-	+	Inmune debido a inmunización
+	+	+	-	Hepatitis aguda
+	+	-	-	Hepatitis crónica
-	+	-	-	1. Infección resuelta (más común) 2. Falso positivo, por tanto susceptible de infectarse 3. Infección crónica de bajo nivel 4. Infección aguda en resolución

HBsAg: antígeno de superficie de hepatitis B; Anti-HBc: anticuerpos anti core de hepatitis B; IgM anti HBc: IgM anti core de hepatitis B; Anti-HBs: anticuerpos anti antígeno de superficie de hepatitis B.

deberá descartar una TB activa, con radiografía de tórax y estudios microbiológicos con prueba molecular y medio de cultivo líquido para muestras de expectoración⁶⁵.

Una vez descartada la TB activa y realizado el diagnóstico de TB latente, se recomienda el tratamiento preventivo de TB con esquema “RpH”, que consiste en isoniazida 15 mg/kg (con un máximo de 900 mg), asociado a rifapentina 900 mg, ambos administrados 1 vez por semana durante 12 semanas, asociado a piridoxina 25-50 mg/día para disminuir el riesgo de neuropatía periférica. Existen alternativas terapéuticas en caso de contraindicación del esquema RpH⁶⁵.

Toxoplasmosis

En la cohorte UC de VIH se reportó 16% de esta coinfección⁴². Al momento del diagnóstico, se recomienda realizar estudio con serología IgG de *Toxoplasma gondii* ya que esta enfermedad ocurre por reactivación de quistes tisulares latentes³² en personas profundamente inmunosuprimidas. En caso de presentar positividad en un inmunosuprimido profundo, se recomienda utilizar profilaxis para evitar reactivación de este parásito (Ver capítulo profilaxis).

Enfermedad de Chagas

Se recomienda realizar estudio al momento del diagnóstico con serología IgG anti *Trypanosoma cruzi* por el riesgo de reactivación de una infección latente. En pacientes con infección por VIH coinfectados con *T. cruzi* y profundamente inmunosuprimidos, es posible indicar profilaxis. La reactivación de la enfermedad debe ser considerada principalmente en el diagnóstico diferencial de una masa cerebral³². Se puede considerar el tratamiento de este parásito con benznidazol o nifurtimox en PVVIH adultos, que no hayan sido tratados previamente y no tengan cardiomiopatía avanzada y siempre considerando las comorbilidades de cada paciente^{32,66}.

Viruela símica

La viruela símica (*mpox* en inglés) es una enfermedad cutánea considerada tradicionalmente como zoonótica y endémica de África. En 2022 ocurrió un brote internacional por transmisión persona a persona en situaciones de contacto estrecho con una persona con lesiones. Sobre 95% de los casos fueron en hombres que tienen sexo con hombres, de los cuales cerca de la mitad tenían infección por VIH⁶⁷. La mayoría de los pacientes ya estaba infectado con VIH previo a la infección *mpox*.

La enfermedad consta de una fase prodrómica, de fiebre y adenopatías, seguida de una fase cutánea con la aparición de vesículas y pústulas umbilicadas. Las lesiones ocurren en todo el cuerpo, pero se concentran en la región genital, cerca del sitio de inoculación, seguido de extremidades y cara⁶⁷.

El curso de la enfermedad es similar en PVVIH; sin embargo, aquellos con linfocitos T-CD4 bajo 100 céls/mm³ tienen mayor riesgo de complicaciones locales y sistémicas. Estas incluyen: lesiones cutáneas extensas o necrosantes, proctocolitis, compromiso pulmonar, sobreinfección bacteriana, sepsis y muerte⁶⁸. En pacientes que se han diagnosticado de infección por VIH durante la infección de *mpox* y han iniciado TAR, también se ha descrito la ocurrencia de síndrome de reconstitución inmune (SRI). En casos de complicación, se ha considerado el uso de antivirales como tecovirimat o brincidofovir.

Comorbilidades no infecciosas

Las muertes relacionadas con el VIH han disminuido durante la última década en las personas infectadas; sin embargo, la mortalidad debida a enfermedades no relacionadas con el VIH, y en particular la asociada a eventos cardiovasculares, ha aumentado en esta población. Además, se ha observado asociación entre VIH y

complicaciones óseas, neuropsiquiátricas, neoplásicas, entre otras.

Comorbilidades cardiovasculares (CV)

Las PVVIH tienen el doble de riesgo de presentar enfermedades CV por sobre la población general, particularmente de infarto agudo al miocardio y accidente cerebrovascular isquémico⁶⁹. Debido a la introducción y la masificación de la TAR, hoy en día las PVVIH tienen una mayor sobrevivencia que décadas anteriores, con la consiguiente aparición de enfermedades crónicas². Por otro lado, la misma infección por VIH genera un estado proinflamatorio crónico, persistencia de activación de linfocitos CD8+, recuperación subóptima de linfocitos T-CD4, y translocación microbiana⁷⁰. Estos cambios se asocian a inmunosenescencia e inflamación, lo que predispone a condiciones como aterosclerosis y enfermedades CV, neurodegeneración y cáncer y, con ello, morbilidad⁷¹. La coinfección con otros microorganismos (como citomegalovirus o *Mycobacterium tuberculosis*) acelera el estado proinflamatorio⁷². A todo esto se deberá agregar que algunas TARs pueden tener efecto directo o indirecto en aumentar el riesgo CV. Abacavir se ha asociado en algunas series a aumento de incidencia de enfermedad coronaria en pacientes con cardiopatía conocida, sin mayores efectos metabólicos asociados. Otras familias de terapia, como los inhibidores de proteasa (IP) (excepto atazanavir) y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR) de primera generación (en particular efavirenz) aumentan el riesgo CV a través del desarrollo de síndrome metabólico. Los inhibidores de integrasa, por su parte, si bien demuestran un mejor comportamiento en el perfil lipídico y menores niveles de marcadores inflamatorios que INNTR y que IP⁷², se han asociado a alza de peso, lo que influye en un mayor riesgo CV. A pesar de ello, el principal determinante del riesgo cardiovascular en PVVIH corresponde a los factores de riesgo tradicionales, en particular debido a la mayor prevalencia de tabaquismo, dislipidemia (principalmente por hipertrigliceridemia y dislipidemia aterogénica), insulinoresistencia y, en algunas series, diabetes mellitus, que la población general.

Existen distintas herramientas o *score* clínicos para evaluar el riesgo CV, tales como D:A:D model, Framingham score, SCORE2/SCORE2-OP, ACC/AHA *pooled cohort equations*, entre otros. Estas herramientas estratifican riesgo, y en su mayoría clasifican entre muy alto riesgo, alto riesgo o moderado a bajo riesgo. Deberá considerarse que se trata de *scores* validados para distintas poblaciones (mayormente población anglosajona), por lo que no necesariamente representan a la población chilena y, por otro lado, subestiman el riesgo CV de las PVVIH. En particular, en la infección con VIH, la mejor herramienta no está consensuada⁷⁰. En guías tanto

europas como norteamericanas, el VIH es considerado un “modulador” de riesgo y no implica una categorización automática; por lo tanto, aun cuando los *scores* son subóptimos para esta población, se sigue recomendando su uso, para estratificar de base y modificar el riesgo final ante la presencia de VIH.

El manejo de las enfermedades CV y sus factores de riesgo consiste en intervenciones no farmacológicas y farmacológicas. El ejercicio y el control del peso deben priorizarse como parte de un estilo de vida saludable para todas las PVVIH⁷³. Educar sobre la importancia de limitar la ingesta de grasas saturadas, colesterol, carbohidratos refinados, bebidas azucaradas y alcohol. Estimular el consumo de frutas, verduras y granos con fibra. Se debe orientar a todas las PVVIH sobre la importancia del cese del tabaquismo, pues esto reduce en 50% el riesgo de enfermedad coronaria³³. Respecto a intervenciones farmacológicas, estas dependerán del riesgo CV del PVVIH; por ejemplo, en pacientes con alto riesgo CV, considerar ajustes de TAR si la terapia con la que se encuentra conlleva riesgo de complicaciones CV. Con respecto a otros factores de riesgo, deberá controlarse la presión arterial, para alcanzar objetivos de 120-129 mmHg en presión sistólica y de 70-79 mmHg en presión diastólica en pacientes con edad menor o igual a 65 años y de 130-139 mmHg en presión sistólica y 70-79 mmHg en presión diastólica en personas mayores de 65 años³³. En pacientes de muy alto riesgo CV (Tabla 5), considere el uso de ácido acetilsalicílico (aspirina) 100 mg/día. Se deberá manejar los trastornos de glicemia (ver próximo apartado) y tratar dislipidemia. En relación a esto, se recomienda la medición del perfil lipídico en ayunas para una estimación correcta del C-LDL. Las recomendaciones respecto al umbral de tratamiento farmacológico y objetivo del C-LDL son variables según distintas guías internacionales, y las extrapolan de personas no portadoras de VIH. Según recomendaciones de sociedades europeas^{33,74}, en pacientes de muy alto riesgo CV, el objetivo C-LDL será de ≤ 55 mg/dL y en aquellos de alto riesgo CV (Tabla 5), el objetivo será de < 70 mg/dL, debido a que estudios aleatorizados han demostrado una mejoría en los desenlaces CV logrando estos objetivos⁷⁴. La graduación de riesgo puede realizarse en base a los distintos *scores* ya nombrados anteriormente, o guiarse por la presencia de ciertas patologías como enfermedad CV, diabetes mellitus, etc. (similares, pero no exactamente las mismas en las distintas guías). La clasificación propuesta por las últimas guías europeas, se observan en la Tabla 5³³. En pacientes con riesgo CV moderado y bajo, el objetivo de C-LDL será de < 100 y 116 mg/dL, respectivamente^{33,74}. Por su parte, las guías norteamericanas, más que focalizarse en una meta de C-LDL específica, se focalizan en la intervención farmacológica con estatinas en dosis altas o moderadas de acuerdo al riesgo CV individual. Las

Tabla 5. Categorías de riesgo cardiovascular

Muy alto riesgo cardiovascular	Alto riesgo cardiovascular	Riesgo moderado	Riesgo bajo
Aterosclerosis documentada	Triglicéridos > 310 mg/dL	Menores de 35 años con DM1 de menos de 10 años sin otros factores de riesgo	Score de riesgo CV < 1% a 10 años
Enfermedad coronaria	LDL > 190 mg/dL	Menores de 50 años con DM2 de menos de 10 años sin otros factores de riesgo	
AVE o TIA	Presión arterial ≥ 180/110 mmHg	Score de riesgo CV ≥ 1% y < 5% a 10 años	
Placas significativas en angiografía o TAC (dos o más arterias epicárdicas con más de 50% estenosis) o en ecografía carotídea	Hipercolesterolemia familiar		
DM con daño de órgano	DM sin daño de órgano blanco		
DM1 de más de 20 años	DM de más de 10 años		
ERC con VFG < 30 mL/min	ERC con VFG > 30 - < 60 mL/min)		
Score de riesgo CV > 10% a 10 años	Score de riesgo CV ≥ 5% y < 10% a 10 años		
Hipercolesterolemia familiar con enfermedad CV aterosclerótica			

AVE: accidente vascular encefálico; TIA: ataque isquémico transitorio; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; VFG: velocidad de filtración glomerular.

recientes guías de la British HIV Association (BHIVA) 2023⁷⁵ incorporan la evidencia del estudio REPRIEVE⁷⁶ y recomiendan el uso de estatinas incluso en PVVIH de riesgo “bajo” según *scores*, por el indiscutible beneficio CV alcanzado.

Si de acuerdo al riesgo CV, se decide por el uso de estatinas para el control de la dislipidemia, habrá que asegurar que no existan interacciones con el uso de algunas de ellas, particularmente simvastatina y lovastatina, ya que estas no deben asociarse a IP y algunos INNTR. Las estatinas más seguras en este contexto serían pitavastatina (no disponible en Chile), rosuvastatina o atorvastatina. La dosis de estatinas deberá ser la mayor dosis tolerada para alcanzar los objetivos terapéuticos⁷⁷. Si estos no se logran, se podría considerar agregar ezetimibe. Pacientes *a posteriori* de un episodio CV agudo (infarto al miocardio o ACV), podrían requerir de doble terapia antiagregante. Será importante considerar la interacción farmacocinética entre algunos antiagregantes plaquetarios (exceptuando aspirina) con IP e INNTR, donde las concentraciones plasmáticas del antiagregante disminuyen a concentraciones en que se pierde el efecto del mismo.

Diabetes mellitus

La prevalencia de diabetes mellitus en PVVIH inicialmente fue reportada como mayor a la de la población general, principalmente en relación a terapias con impacto metabólico negativo. Actualmente, dado la aparición de terapias metabólicamente mejor toleradas, se estima una prevalencia similar a la de la población general, independiente de la carga viral acumulada^{78,79}. Sin embargo, el aumento de la esperanza de vida y la prevalencia de obesidad ponen en riesgo de diabetes mellitus a las PVVIH.

No existen guías de manejo específicas para diabetes mellitus en PVVIH. El diagnóstico se realiza con glicemia de ayuno sobre 126 mg/dL o prueba de tolerancia a la glucosa oral sobre 200 mg/dL⁸⁰; sin embargo, la hemoglobina glicosilada (HbA1c) ha demostrado subestimar el diagnóstico de diabetes mellitus comparado con la prueba de tolerancia a la glucosa oral por lo que se recomienda no usarlo con este fin. Esta discordancia es mayor en aquellas personas con macrocitosis, linfocitos T-CD4 bajo 500 células/mm³ o usuarias de IP e INNTR^{81,82}.

El tratamiento no varía entre personas que viven con y sin VIH. El objetivo de tratamiento habitual es HbA1c bajo 7%; sin embargo, se deberá ajustar según la edad y el riesgo de hipoglicemia⁸⁰. La respuesta a terapia es satisfactoria en la mayoría de los pacientes^{81,83}. El riesgo de interacción de sulfonilureas e inhibidores de DPP4 con la terapia antirretroviral involucra a potenciadores farmacocinéticos y algunos INNRTI, como efavirenz, nevirapina y etravirina, por lo que es menos relevante en paciente con esquemas de primera línea en base a inhibidores de integrasa⁸³, sin embargo, nuevos reportes asocian la aparición de diabetes mellitus con estos fármacos⁸⁴. Este punto habrá que monitorear en futuros estudios. El uso de inhibidores de SGLT2, como empagliflozina o dapagliflozina, o análogos de GLP-1, como liraglutide o semaglutide, no ha sido estudiado directamente en PVVIH, pero se ha reportado en series de casos y estudios observacionales, sin indicios de toxicidad o interacciones relevantes⁸³.

Salud ósea

Se ha demostrado mayor incidencia de osteopenia, osteoporosis y de fracturas en PVVIH en comparación con población general^{85,86}. La disminución en la densi-

dad mineral ósea (DMO) en estos pacientes suele ser multifactorial, tales como pérdida de peso, desnutrición, hipogonadismo, hipovitaminosis D, entre otros. Por otro lado, la presencia del virus por sí misma también puede contribuir en forma independiente a la reducción de la DMO⁸⁷, ya que el virus conduce a la activación crónica de las células T y a una mayor producción de citoquinas proinflamatorias que aumentan la actividad de los osteoclastos. Junto con esto, la TAR, los cambios en la composición corporal y la enfermedad renal son factores que también contribuyen a las alteraciones en la DMO. Se ha encontrado mayor nivel de deficiencia de vitamina D en PVVIH⁸⁷, lo que lleva progresivamente a una baja absorción intestinal de calcio, hiperparatiroidismo secundario, alto recambio óseo, defectos de la mineralización y pérdida ósea, induciendo también miopatía y caídas⁸⁸. Si bien la evidencia es débil para realizar recomendaciones, se puede considerar realizar medición de concentraciones plasmáticas de vitamina D, en especial en aquellos que no se expongan frecuentemente a la luz del sol, presenten malabsorción, tengan piel oscura o utilicen ciertas terapias como efavirenz o IP y suplementar si se encuentra con insuficiencia (< 20 ng/mL). Además, realización de densitometría (DXA) de columna lumbar y cabeza femoral en pacientes mujeres post menopáusicas, hombres mayores de 50 años, pacientes con alto riesgo de caídas, historia de fracturas de bajo impacto, usuarios de corticosteroides, hipogonadismo clínico o aquellos con > de 20% de riesgo de fracturas a 10 años según *score* de FRAX (<https://frax.shef.ac.uk/FRAX/>)³³. Se debe privilegiar esquemas de TAR sin tenofovir disoproxil o IP en pacientes con factores de riesgo de osteoporosis o alteraciones de la DMO ósea ya conocidas. Se deberá recomendar ejercicio, disminución en el consumo de alcohol y tabaco, así como una dieta rica en vitamina D y calcio⁵⁷. En caso de recomendar suplementos de calcio, será importante aconsejar al paciente que la ingesta de calcio sea seis horas antes o dos horas después de terapias basadas en inhibidores de integrasa. Dependiendo de los resultados de la DXA, otras intervenciones como uso de bisfosfonatos o denosumab podrían ser considerados, en apoyo con endocrinología.

Comorbilidades neuropsiquiátricas

Las patologías neuropsiquiátricas en PVVIH son frecuentes y generan importantes consecuencias psicosociales al comprometer la atención, concentración y memoria, lo que a su vez puede afectar la adherencia a la TAR^{89,90}. Su diagnóstico es clínico, a través de la búsqueda de signos neurológicos blandos^{89,91}, los cuales son importantes predictores de la función hipocámpal y prefrontal, apoyado por test neurocognitivos. Siempre deben realizarse diagnósticos diferenciales, descartando patologías neurológicas, con estudio de líquido cefalorraquídeo y neuroimágenes.

De particular relevancia es el desarrollo del trastorno neurocognitivo asociado a VIH (HAND, del inglés *HIV-associated neurocognitive disorder*), el cual incluye desde formas asintomáticas, detectables sólo en test neurocognitivos, hasta demencia asociada a VIH. Evidencia nacional e internacional sitúa la prevalencia de HAND en alrededor de 50% de los PVVIH^{89,92}.

Los trastornos del ánimo son el problema de salud mental más frecuente en esta población, particularmente en el caso de depresión, con una prevalencia promedio reportada en 31% de las PVVIH a nivel mundial, fluctuando entre 44% en Sudamérica y 22% en Europa⁹³. La prevalencia del trastorno afectivo bipolar también es mayor a la población general, el que fluctúa entre 2 y 9%⁹⁴. Si bien las características clínicas y herramientas diagnósticas para ambas patologías son similares a las de la población general, debe buscarse activamente y no asumir que los síntomas depresivos son esperables por la infección por VIH.

Tamizaje de neoplasias

- Cáncer cervico-uterino

Las mujeres que viven con VIH tienen mayor riesgo de presentar lesiones premalignas y estas pueden avanzar más rápida y tempranamente a cáncer. Su principal factor de riesgo es la presencia del virus papiloma humano (VPH). Se recomienda un control con citología líquida (Papanicolau-PAP) al momento del diagnóstico del VIH a todas las pacientes, y en mayores de 30 años agregar estudio de ADN de VPH en mucosa vaginal^{17,28,95}. El seguimiento se realiza con PAP anual por tres años y, en caso de mantenerse negativo, se disminuye su frecuencia a cada tres años. Alternativamente, puede iniciarse con seguimiento cada tres años si es que inició el tamizaje con reacción de polimerasa en cadena (RPC) para VPH negativa^{32,57}.

- Cáncer anal

La citología anal (PAP anal) no se encuentra recomendada en forma sistemática a todos los pacientes. No hay un algoritmo validado de manejo ante PAP anal alterado. La mejor alternativa diagnóstica en ese escenario es una anoscopia de alta resolución; sin embargo, el acceso a este es difícil y de alto costo. Actualmente la sugerencia es realizar inspección rectal y tacto rectal cada año con el fin de detectar áreas induradas, depresiones o elevaciones. En centros donde se encuentre disponible el PAP anal y derivación coloproctológica correspondiente, podría ofrecerse la citología^{32,57}.

- Cáncer de colon

No hay recomendaciones especiales para PVVIH. El tamizaje de cáncer de colon se recomienda en personas sin factores de riesgo desde los 50 años⁹⁶. Otros países recomiendan realizarlo desde los 45 años. Después de

los 75 años el beneficio del tamizaje depende de cada paciente⁹¹. El tamizaje se puede realizar con test de sangre oculta en deposiciones cada tres años o colonoscopia cada 10 años^{33,97}.

- **Cáncer pulmonar**

Es el tercer cáncer más frecuente en PVVIH y el más frecuente dentro de los no definatorios de SIDA. Si bien las guías chilenas no recomiendan tamizaje de cáncer pulmonar⁹⁷, sociedades internacionales sugieren TAC de tórax de alta resolución cada un año en personas de 50 a 80 años, fumadores (o ex fumadores por más de 15 años) de 20 paquete/año o más⁹⁹. Hay trabajos recientes que sugieren menor sensibilidad de estos criterios en PVVIH y proponen tamizar personas más jóvenes con menor carga tabáquica¹⁰⁰.

- **Cáncer de próstata**

No hay recomendaciones especiales para PVVIH. Considerando que el beneficio del tamizaje de cáncer prostático específico cada 1-4 años en hombres entre 55 y 69 años luego de discutir los riesgos y beneficios del tamizaje en cada caso particular¹⁰¹. Las guías chilenas recomiendan tamizaje entre los 50 y 70 años¹⁰².

- **Cáncer hepático**

No hay recomendaciones especiales para PVVIH. Se sugiere ecografía abdominal, y opcionalmente alfa feto

proteína, cada seis meses en pacientes con cirrosis de cualquier origen, o aquellos sin cirrosis coinfectados con VHB o VHC, incluso si VHB se encuentra con replicación suprimida^{32,103,104}.

Profilaxis antimicrobiana

Profilaxis primaria

En algunos casos de mayor inmunosupresión, las PVVIH deberán recibir quimioprofilaxis con antimicrobianos para prevenir reactivación de ciertas infecciones, según la Tabla 6.

Profilaxis secundaria

En el caso de pacientes en quienes se diagnosticó y trató una infección, se deberá mantener con profilaxis secundaria mientras se mantengan en situación de inmunosupresión para evitar recaída de la patología infecciosa (Refiérase a Tabla 7 para las recomendaciones).

Inmunizaciones

Las PVVIH están expuestas a diversas infecciones dependiendo de su estatus inmuno-virológico, siendo algunas de ellas inmunoprevenibles. En general, las vacunas son seguras en individuos con VIH, con excepción de las

Tabla 6. Profilaxis primaria

Microorganismo	Indicación de inicio	Esquema preferido	Esquemas Alternativos	Indicación de suspensión
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	1. Recuento CD4 < 200 céls/mm ³ 2. CD4 < 14% 3. Inmunosupresión concomitante relevante*	Trimetoprim/Sulfametoxazol 1. (800/160) 1 dosis diaria VO 2. (400/80) 1 dosis diaria VO 3. (800/160) 3 veces por semana VO	1. Dapsona 100 mg al día VO o 50 mg dos veces al día VO 2. Pentamidina 300 mg: Nebulización 1 vez al mes 3. Atovacuona 1500 mg al día VO (con comida)	1. Recuento de CD4 > 200 céls/mm ³ por más de 3 meses 2. Recuento CD4 100-200 céls/mm ³ con carga viral indetectable por más de 3 meses
Encefalitis por <i>Toxoplasma gondii</i>	1. IgG <i>Toxoplasma gondii</i> positiva + Recuento CD4 < 100 céls/mm ³	Trimetoprim/Sulfametoxazol 1. (800/160) 3 veces por semana VO 2. (400/80) 1 dosis diaria VO 3. (800/160) 1 dosis diaria VO	1. Dapsona 200 mg + pirimetamina 75 mg + ácido fólico 30 mg, 1 vez a la semana VO. 2. Atovacuona 1.500 mg al día VO (con comida) + pirimetamina 75 mg + ácido fólico 30 mg, 1 vez a la semana VO.	1. Recuento de CD4 200 céls/mm ³ por más de 6 meses. 2. Recuento CD4 100-200 céls/mm ³ con carga viral indetectable por más de 3 meses.
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	PPD positivo (≥ 5 mm), IGRA positivo y/o radiografía de tórax con evidencia de secuelas de tuberculosis activa no tratada SIN evidencia de TB activa	Rifapentina 750 mg (< 50 kg) o 900 mg (> 50 kg) semanal + isoniacida 15 mg/kg (máximo 900 mg) semanal + piridoxina 50 mg semanal	Isoniazida 300 mg/día + piridoxina 50 mg/día	Esquema HIN+RPT 12 semanas Esquema HIN 9 meses

*Inmunosupresión concomitante relevante, entendida como usuario de prednisona 20mg al día VO o su equivalente.

VO = vía oral, PPD = prueba de tuberculina, IGRA = test de liberación de interferón gamma, RPT = rifapentina, HIN = isoniacida, TB = tuberculosis.

Tabla 7. Profilaxis secundaria

Microorganismo	Esquema preferido	Esquemas Alternativos	Indicación de suspensión
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Trimetoprim/Sulfametoxazol 1. (800/160) 1 dosis diaria VO 2. (400/80) 1 dosis diaria VO 3. (800/160) 3 veces por semana VO	1. Dapsona 100 mg al día VO o 50 mg dos veces al día VO 2. Pentamidina 300 mg; Nebulización 1 vez al mes 3. Atovacuona 1500 mg al día VO (con comida)	1. Recuento de CD4 > 200 céls/mm ³ por más de 3 meses 2. Recuento CD4 100-200 céls/mm ³ con carga viral indetectable por más de 3 meses
Encefalitis por <i>Toxoplasma gondii</i>	1. Trimetoprim/Sulfametoxazol (800/160) 2 veces al día VO.	1. Sulfadiazina 2-3 g al día VO (en 2-4 dosis) + pirimetamina 25-50 mg + ácido fólnico 15 mg, 1 vez al día VO 2. Clindamicina 600 mg, 3 veces al día VO + pirimetamina 25-50 mg + ácido fólnico 15 mg, 1 vez al día VO 3. Atovacuona 1500 mg al día VO (con comida) + pirimetamina 25-50 mg + ácido fólnico 15 mg, 1 vez al día VO 4. Atovacuona en suspensión 1.500 mg al día VO (con comida)	1. Recuento de CD4 > 200 céls/mm ³ por más de 6 meses 2. Recuento CD4 100-200 céls/mm ³ con carga viral indetectable por más de 3 meses
Meningitis por <i>Criptococcus neoformans</i>	1. Fluconazol 200 mg al día VO por 12 meses.		
Retinitis por citomegalovirus	1. Valganciclovir 900 mg al día VO (con comida)	1. Ganciclovir 5 mg/kg/día EV (5 veces por semana) 2. Foscarnet 90-120 mg/kg/día EV (5 veces por semana) 3. Cidofovir 5 mg/kg EV cada 2 semanas, asociado a probenecid e hidratación con NaCl 0,9%	1. Recuento de CD4 > 200 céls/mm ³ y carga viral VIH indetectable durante más de 3 meses

VO= vía oral.

vacunas a virus vivos donde se podrían observar infecciones diseminadas graves a causa de la vacunación. En general, la respuesta inmune es mayor cuando la vacuna es administrada en pacientes con recuentos de linfocitos T-CD4 más altos, ya sea por encontrarse en una etapa precoz de la enfermedad o posterior a la reconstitución inmune tras el inicio de la TAR.

Influenza

Las vacunas contra influenza pueden clasificarse en base a la forma de presentación antigénica (inactivadas o vivas atenuadas) o la cantidad de cepas incluidas (trivalente o tetravalente dado que se incluyen dos cepas de influenza A y una o dos cepas de influenza B)¹⁰⁵. En Chile, la campaña de vacunación contempla la vacuna trivalente inactivada en base a las variantes antigénicas predominantes en el hemisferio norte de los meses previos¹⁰⁶.

Si bien en PVVIH no hay evidencia de mayor riesgo de infección por influenza, se ha descrito mayor tasa de desenlaces adversos (complicaciones, hospitalización y muerte), especialmente en pacientes con recuentos bajos de linfocitos T-CD4¹⁰⁷. La respuesta serológica a la inmunización contra influenza depende en gran medida del grado de inmunocompromiso, logrando respuestas similares a inmunocompetentes en aquellos con recuentos

de linfocitos T-CD4 > 300 céls/mm^{3,32}. Estrategias para aumentar inmunogenicidad incluyen la vacunación con dosis altas de antígeno y las dosis de refuerzo. La vacunación de altas dosis ha demostrado un aumento leve de la tasa de seroconversión en adultos con VIH bien controlados sin aumento en efectos adversos. Una segunda dosis de refuerzo no ha tenido impacto en la respuesta serológica. El impacto clínico de ambas medidas no ha sido estudiado.

La vacuna viva-atenuada intranasal está contraindicada en PVVIH dado la ausencia de datos de seguridad y el riesgo teórico de enfermar (aunque reportes de administración incidental de vacunas vivas han mostrado buena tolerancia y solo se ha demostrado prolongación de la diseminación viral)^{105,107}. Por lo tanto, tanto en el medio nacional como internacional, se recomienda la vacunación anual con vacuna inactivada en todas las PVVIH, independiente de la edad^{32,108,109}.

Hepatitis A

La vacuna contra VHA es una vacuna inactivada que puede ser administrada como componente único o asociada a antígeno de superficie de hepatitis B. En Chile están disponibles Havrix®, Vaqta® y, asociada a hepatitis B, Twinrix®. La vacuna es segura y se puede administrar

durante el embarazo. Se ha descrito seroconversión de 94% en PVVIH contra 100% en pacientes sin VIH^{110,111}. La Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2023 recomienda la vacunación contra hepatitis A en todos los pacientes que viven con VIH mayores de un año¹⁰⁹. Si es posible, se recomienda solicitar estudio de IgG VHA previo a la vacunación en los pacientes sin historia conocida de infección por VHA. La vacuna debe ser administrada independientemente del recuento de linfocitos T-CD4. Havrix[®] o Vaqta[®] se administran en dos dosis (0 y 6 meses) y Twinrix[®] en tres dosis (0, 1 y 6 meses). La vacuna contra VHA se encuentra cubierta en Chile por el Ministerio de Salud para los hombres que tienen sexo con hombres que viven con VIH¹⁰⁸.

Hepatitis B

La vacuna contra VHB contiene HBsAg recombinante (Engerix[®], Recombivax[®]), y eventualmente puede asociarse a antígeno de virus hepatitis A (Twinrix[®]). La vacuna es segura y se puede administrar durante el embarazo. La respuesta a la vacuna en PVVIH es menor que en adultos inmunocompetentes, 18-71% vs sobre 90%, respectivamente¹¹².

La ACIP y el Department of Health and Human Services (DHHS) recomiendan vacunar a todos los PVVIH que no tienen una infección por VHB activa o evidencia de inmunidad, ya sea por anticuerpo anticore VHB negativo o anticuerpo anti antígeno de superficie de hepatitis B (anti-HBs) < 10 UI/mL, independiente del recuento de linfocitos T-CD4^{32,109}. Sin embargo, en pacientes con bajo recuento de linfocitos T-CD4 al diagnóstico, algunos expertos recomiendan postergar el inicio de la vacunación hasta que el paciente alcance linfocitos T-CD4 > 200 céls/mm³³². Se recomienda esquema de tres dosis (0, 1 y 6 meses) con Engerix[®], Recombivax[®] o Twinrix[®]. Si las condiciones lo permiten, se recomienda testear 1-2 meses tras finalizar el esquema de vacunación con anticuerpos anti-HBs. Si se han alcanzado títulos < 10 UI/mL se considera no respondedor y se recomienda repetir el esquema de inmunización, con nueva serie de tres dosis con doble dosis³². La revacunación se realizará cuando el paciente ha logrado indetectabilidad viral y ha mejorado su inmunidad⁵⁷.

En centros de atención donde los estudios de anticuerpos para VHB no estén disponibles, la inmunización se debe recomendar de igual forma¹¹³. En Chile, el MINSAL cubre un primer esquema de vacunación para VHB con tres dosis en todos los pacientes con VIH seronegativos para VHB¹⁰⁸.

Virus del papiloma humano (VPH)

La relevancia de la prevención de infección de VPH se justifica en su potencial de generar cáncer cervico-uterino, anal, vulvar, peneano, faríngeo, entre otros. Las PVVIH tienen mayor riesgo de infección con VPH dado su me-

canismo de transmisión común, más riesgo de lesiones premalignas y de cáncer. Dicho riesgo es inversamente proporcional al recuento de linfocitos T-CD4^{32,114}.

Para ello, se cuentan con tres vacunas, según la cantidad de serotipos incluidos: bivalente (Cervarix[®]), tetravalente (Gardasil[®]) y nonavalente (Gardasil 9[®]). Todas ellas incluyen los serotipos de mayor riesgo oncogénico (16 y 18)¹¹⁴. En Chile, la tetravalente es la ofrecida por el Programa Nacional de Inmunizaciones, en personas menores de 26 años, aunque se puede acceder a la nonavalente de forma particular¹¹⁵. Bajo los 15 años el esquema de vacunación incluye dos dosis (0 y 6 meses) y tres dosis (0, 1 y 6 meses) sobre los 15 años.

En Chile, la vacuna contra VPH se agregó al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) en cuarto básico para niñas el año 2014 y niños el 2017, lo que habrá que considerar para indicación de vacuna en adultos de próximas generaciones.

Datos de inmunogenicidad con tres dosis de vacuna cuadrivalente en hombres PVVIH (entre 22 y 61 años) sin presencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL), células escamosas atípicas, carcinoma invasor en citología o RPC VPH (+) de hisopado anal, mostraron 98% de seroconversión para el serotipo 6, 99% para 11, 100% para 16 y 95% para el serotipo 18¹¹⁶. Por otro lado, un estudio randomizado de vacuna cuadrivalente versus placebo en mujeres y hombres PVVIH > 27 años con historia de infección previa por VPH, no encontró evidencia de eficacia para prevenir infección anal o prevenir progresión de HSIL¹¹⁷. En general, independiente del tipo de vacuna, la respuesta serológica a la inmunización también depende del recuento de linfocitos T-CD4, pero en menor medida que en otras vacunas. Dicha diferencia se observa en los títulos de anticuerpos neutralizantes, pero no en la proporción de pacientes que desarrollan respuesta serológica¹¹⁴.

Se recomienda vacunar antes de iniciar actividad sexual, tanto en personas seropositivas como seronegativas para VIH, idealmente con vacuna tetra o nonavalente. Los estudios apoyan la inmunización entre los 9 y 26 años dado la menor efectividad desde los 27 años en adelante, en cuyo caso la decisión debe ser tomada de forma individualizada considerando los costos y potenciales beneficios³². En caso de haber recibido previamente un esquema con bi o tetravalente, no hay evidencia de costo-efectividad de revacunar con nonavalente; sin embargo, algunos expertos recomiendan completar con Gardasil 9[®] dado que 5 serotipos no cubiertos por Gardasil[®] causan entre 5 y 20% de los cánceres asociados a VPH en estudios internacionales³².

Mpox

Para la prevención de mpox en Chile se ha instaurado la vacunación universal sin costo para todas las PVVIH.

Esta se realiza con una vacuna a virus vivo inactivado derivado del virus de la viruela (JYNNEOS®) sin capacidad replicativa, por lo que puede indicarse con cualquier recuento de linfocitos T-CD4¹⁰⁹. En personas inmunocompetentes tiene una efectividad entre un 70 y 90%¹¹⁸. En PVVIH con linfocitos T-CD4 sobre 200 céls/mm³ mantiene su potencia inmunogénica^{119,120}, mientras que bajo ese recuento no hay estudios de efectividad. Sin embargo, en receptores de progenitores hematopoyéticos hay evidencia de inmunogenicidad¹²¹. Requiere dos dosis espaciadas por un mes y, hasta el momento, se ha indicado su administración por separado de cualquier otra vacuna. Esta vacuna se puede ocupar previo o post exposición. En este último caso, se indica durante los cuatro días post contacto de riesgo para prevenir la ocurrencia de la enfermedad, y hasta dos semanas para disminuir la intensidad de la enfermedad¹²².

Varicela

Dado el riesgo de generar enfermedad inducida por inmunización al tratarse de una vacuna viva atenuada, solo está recomendada en pacientes seronegativos para virus varicela zoster y linfocitos T-CD4 > 200 o > 500 céls/mm³, según recomendaciones internacionales y nacionales, respectivamente^{32,108}.

Herpes zoster

Existen dos vacunas que disminuyen la incidencia de herpes zoster y de neuralgia post herpética. Una vacuna viva-atenuada dosis única (Zostavax®) y la vacuna inactivada recombinante de dos dosis (Shingrix®)¹²³. Esta última es más efectiva y no tiene contraindicación por inmunocompromiso, aunque se recomienda vacunar con linfocitos T-CD4 > 200 células/mm³ para maximizar la respuesta³². Considerando que el riesgo de reactivación aumenta con la edad, se recomienda en PVVIH de 50 años o más, independiente de historia previa de herpes zoster. En el caso de la vacuna viva atenuada, se recomienda usar con recuento de linfocitos T-CD4 > 200 o 500 céls/mm³ según recomendaciones internacionales o nacionales, respectivamente^{32,108}. A la fecha de preparar esta guía, la vacuna recombinante aún no se encuentra disponible en Chile.

Trivírica o sarampión, rubéola y parotiditis (SRP)

La vacuna trivírica es una vacuna que contiene los mencionados tres virus, vivos y atenuados. El esquema son dos dosis separadas por cuatro semanas. Está contraindicada en embarazo o cuatro semanas previo a este, dado su riesgo de infección congénita. Se recomienda inmunizar a PVVIH sin evidencia de inmunidad conocida y que presenten linfocitos T-CD4 > 200 céls/mm³, dado el riesgo de sarampión inducida por vacuna en persona con inmunosupresión³². Se consideran sin evidencia de

inmunidad a aquellos nacidos en Chile entre 1971 y 1981, sin antecedentes de enfermedad ni de vacunación de refuerzo posterior a ese período.

Streptococcus pneumoniae

La enfermedad neumocócica tiene un riesgo 10 a 25 veces mayor en PVVIH sobre la población general, incluyendo bacteriemia en caso de enfermedad avanzada^{124,125}. En Chile, para su prevención están disponibles vacunas polisacáridas con 23 serotipos (Pneumo 23®) y conjugada con 13 serotipos (Prevenar 13®). La primera de ellas posee una cobertura más amplia de serotipos, mientras que la segunda es más inmunogénica y estimula memoria inmune específica.

La respuesta inmune a la vacunación es inversamente proporcional al recuento de linfocitos T-CD4 y a la carga viral. Para optimizar dicha respuesta se ha demostrado que un esquema con vacunación inicial con vacuna conjugada seguido por vacuna polisacárida (“priming”) induce una respuesta serológica de mayor magnitud y duración^{32,126}. Invertir el orden de vacunación o usar dos dosis de vacuna conjugada no ha demostrado beneficios sobre una sola dosis de esta¹²⁶. A diferencia de población no inmunocomprometida donde se recomienda una diferencia de un año entre ambas dosis por el riesgo de reacciones locales a la segunda dosis, en PVVIH se recomienda una primera dosis de vacuna conjugada seguida por una segunda dosis de vacuna polisacárida separadas por ocho semanas, con el objetivo de disminuir el tiempo en riesgo de enfermedad neumocócica¹²⁷. En pacientes con linfocitos T-CD4 < 200 céls/mm³ pudiera diferirse la segunda dosis en caso de no poder iniciar TAR al corto plazo³². La duración de la inmunidad es desconocida, pero se recomienda repetir una dosis de vacuna polisacárida luego de 5 años, sin necesidad de nuevas inmunizaciones antineumocócicas en el resto de su vida^{108,124}.

Neisseria meningitidis

Cinco serotipos de *Neisseria meningitidis* causan la mayoría de las enfermedades meningocócicas: A, C, W, Y y B¹²⁸. Los primeros cuatro están incluidos en tres vacunas conjugadas tetravalentes (Menactra®, Menveo® y Nimenrix®), mientras que el serotipo B está incluido en dos vacunas de forma separada (Trumenba® y Bexsero®) dado que su indicación está restringida a situaciones de muy alto riesgo (ej. brotes) por su protección a corto plazo.

El riesgo de enfermedad meningocócica en PVVIH es entre 10 y 20 veces mayor comparado con personas que no viven con el virus^{129,130}, siendo mayor el riesgo con menor recuento de linfocitos T-CD4 y mayor carga viral VIH. Existe escasa evidencia de inmunogenicidad en PVVIH adultos. Un estudio en adolescentes mostró menor respuesta inmunogénica en aquellos que viven con VIH comparado con seronegativos, siendo peor en

aquellos con enfermedad clínica más avanzada, menores recuentos de linfocitos T-CD4 y mayores cargas virales¹³¹. Sin embargo, hay evidencia de mayor eficacia en niños PVVIH¹³². Ambos estudios evidenciaron seguridad de la vacuna en esta población. Se recomienda inmunizar con dos dosis separadas por ocho semanas con vacunas conjugadas tetravalentes a las PVVIH. En caso de mantener un grado de inmunosupresión relevante, debe repetirse cada cinco años^{32,133}. En Chile, el Ministerio de Salud cubre la vacunación contra *N. meningitidis* en PVVIH y permite revacunar a los 3 a 5 años¹⁰⁸.

Situaciones especiales en el seguimiento

Infeción por VIH en adultos mayores

El resultado de las estrategias de tamizaje poblacional más amplias de VIH, asociado con el aumento de sobrevida asociado al uso de la TAR, es que la prevalencia de PVVIH también se ha incrementado. Proporcionalmente, el grupo etario de pacientes mayores también ha aumentado, dando cuenta en algunas series de más de 40% de los pacientes en seguimiento.

Además de las consideraciones generales propias planteadas por la infección por VIH, este grupo etario representa desafíos adicionales, tales como: subdiagnóstico y retraso en diagnóstico, polifarmacia e interacciones medicamentosas con TAR, respuesta inmune alterada por la edad (inmunosenescencia) y comorbilidades no SIDA-asociadas.

Infeción por VIH en mujeres

Las mujeres que viven con VIH tienen las mismas necesidades de cuidado y seguimiento del punto de vista

ginecológico que las mujeres que no viven con el virus. Tal como se mencionó en historia anamnésica en el primer apartado de esta guía, será importante consultar detalles de su historia ginecológica, incluido métodos anticonceptivos, deseo de embarazo, fecha de última menstruación, otras infecciones de transmisión sexual, historia de violencia sexual, entre otros.

Al momento del diagnóstico, a toda mujer en edad fértil se le deberá realizar un test de embarazo. Toda mujer en edad fértil que no desee embarazarse deberá recibir consejería sobre métodos de anticoncepción efectiva, siempre considerando evitar interacciones farmacocinéticas entre anticonceptivos y TAR. En el caso de pacientes que desean embarazarse, se requerirá orientación a la mujer sobre los protocolos de prevención de transmisión vertical. Independiente de su estado inmunológico o virológico, la TAR deberá iniciarse cuanto antes, en lo preferible, antes de la concepción si esta ha sido programada. Será fundamental para la mujer mantener indetectabilidad viral durante todo el embarazo, con antirretrovirales aptos para el uso en este escenario. Se recomienda ver guías de prevención de transmisión vertical y guías de TAR para orientación sobre los fármacos permitidas en este escenario.

El estudio y seguimiento de tamizaje de cáncer de mama se realizará de la misma forma que a pacientes no portadoras de VIH. Para el caso del tamizaje de cáncer cervicouterino, ver capítulo tamizaje de neoplasias.

El cuidado de mujeres menopáusicas será similar al de pacientes que no viven con VIH.

Agradecimientos. A la Dra. Valentina Serrano, especialista en Nutrición y Diabetes de la Pontificia Universidad Católica de Chile, por su revisión de la sección sobre enfermedad cardiovascular y manejo de los lípidos.

Referencias bibliográficas

- 1.- Belaunzarán-Zamudio PF, Caro-Vega YN, Shepherd BE, Rebeiro P, Crabtree-Ramírez B, Cortes C, et al. The population impact of late presentation with advanced HIV disease and delayed antiretroviral therapy in adults receiving HIV care in Latin America. *Am J Epidemiol* 2020; 189: 564-72. doi: 10.1093/aje/kwz252.
- 2.- UNAIDS. The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. Geneva, 2023 <http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules>.
- 3.- Hess K, Johnson S, Hu X, Li Jianmin, Wu Baohua, Yu Chenchen, et al. Diagnoses of HIV infection in the United States and Dependent Areas, 2017. <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>. Published November 2018. Acceso 1 Marzo 2023. <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html><http://www.cdc.gov/dcs/ContactUs/Form>.
- 4.- Vigilancia VIH SIDA 2022, ISP MINSAL. <https://www.ispch.gob.cl/biomedico/vigilancia-de-laboratorio/ambitos-de-vigilancia/vigilancia-vih-sida/>
- 5.- Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA. Acceso 5 enero 2024. <http://auge.minsal.cl/problemasdesalud/index/18>
- 6.- Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett P, Schumacher R, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003; 17(13): 1871-9. doi: 10.1097/01.aids.0000076308.76477.b8.
- 7.- Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. Available at <http://dx.doi.org/10.15620/cdc.23447>. Published June 27, 2014. Acceso 3 Abril 2022.
- 8.- Yerly S, Hirschel B. Diagnosing acute HIV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012; 10: 31-41. doi: 10.1586/eri.11.154.
- 9.- Richey LE, Halperin J. Acute human immunodeficiency virus infection. *Am J Med Sci*. 2013; 345: 136-42. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31825d4b88.
- 10.- Crowell TA, Colby DJ, Pinyakorn S, Fletcher J, Kroon E, Schuetz A, et al. Acute retroviral syndrome is associated with high viral burden, CD4 depletion, and immune activation in systemic and tissue compartments. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1540-9. doi: 10.1093/cid/cix1063.

- 11.- Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2008; 3: 10-5. doi: 10.1097/COH.0b013e3282f2e295.
- 12.- Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 33-9. doi: 10.1056/NEJM199807023390107.
- 13.- Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, and Haynes B. Acute HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1943-54. doi: 10.1056/NEJMra1011874.
- 14.- Delaney KP, Hanson DL, Masciotra S, Ethridge S, Wesolowski L, Owen S. Time until emergence of HIV test reactivity following infection with HIV-1: implications for interpreting test results and retesting after exposure. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 53-9. doi: 10.1093/cid/ciw666. Epub 2016 Oct 12.
- 15.- Hurt CB, Nelson JAE, Hightow-Weidman LB, Miller W. Selecting an HIV test: a narrative review for clinicians and researchers. *Sex Transm Dis* 2017; 44: 739-46. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000719.
- 16.- Ministerio de Salud de Chile. Directrices para detección del VIH a través de test visual-rápido en acciones intra y extramuro. 2018. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/10/vih-sida-resolucion-1427-2018.pdf>
- 17.- Lineamientos técnicos operativos para la implementación de la Estrategia de Autotesteo de VIH, 2023. Acceso 5 enero 2023 en <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/10/DECRETO-EXENTO-N%C2%B0-25-SSP-2023-LINAMIENTOS-.pdf>
- 18.- Ficha técnica VIH adulto Confirmación. <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/prestaciones/774/2150006%20V2%2024.03.22%20VIH%20ADULTO.pdf> Título
- 19.- Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. 2023 <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Acceso Octubre 31, 2023.
- 20.- MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA. Santiago: MINSAL, 2010. http://www.bibliotecaminsal.cl/wp-content/uploads/2016/01/chile_sida-guia.pdf
- 21.- Palma P V, Leiva B I, Durán P M, Ramos V V, Sánchez C, Beltrán B C, et al Prevalencia de resistencia transmitida a drogas antirretrovirales en pacientes con infección por VIH en Chile (2014-2018). *Rev Méd Chile* 2020; 148: 1550-1557. doi: 10.4067/S0034-98872020001101550.
- 22.- Poggi H, Vera A, Lagos M, Solari S, Rodríguez P L, Pérez CM. HLA-B*5701 frequency n Chilean HIV-infected patients and in general population. *Braz J Infect Dis* 2010; 14: 510-2. doi.org/10.1016/S1413-8670(10)70102-1
- 23.- Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Eng J Med* 2008; 358(6): 568-79. doi: 10.1056/NEJMoa0706135.
- 24.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm Rep* 2014; 63: 1-10. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm>
- 25.- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. Emery S, Neuhaus J, Phillips A, Babiker A, Cohen C, Gatell J, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving art at baseline in the SMART Study. *J Infect Dis* 2008; 197: 1133-44. doi: 10.1086/586713.
- 26.- D'Arminio Monforte A, Abrams D, Weber R, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008; 22: 2143-53. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283112b77.
- 27.- Cortés C, Beltrán C, Muñoz R, Daube E y Marcelo Wolff M. Impacto de la inmunodepresión basal y su grado de recuperación al año de terapia antirretroviral en sobrevida, complicaciones oportunistas y reacción de recuperación inmune. *Rev Med Chil* 2008; 136(12):1503-10. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872008001200001>
- 28.- Phillips A, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman W, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: Exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther* 2008; 13(2): 177-87. doi: 10.1177/135965350801300215
- 29.- INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Eng J Med* 2015; 373: 795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816
- 30.- Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag M, Justice A, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Eng J Med* 2009; 360: 1815-26. doi: 10.1056/NEJMoa0807252.
- 31.- TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Eng J Med* 2015; 373: 808-22. doi: 10.1056/NEJMoa1507198
- 32.- Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. 2023 Acceso 3 Noviembre 2022. <https://clinicalinfo.hiv.gov/>
- 33.- European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 12.0. 2023; published online Oct 18. doi:10.1111/hiv.13542.
- 34.- Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy J, Landovitz R, Mugavero M, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. In: *JAMA - J Am Med Assoc* 2018: 379-96. doi: 10.1001/jama.2018.8431.
- 35.- World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549684>
- 36.- Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz R, Thompson M, Sax P, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA - J Amer Med Assoc.* 2020; 324: 1651-69. doi: 10.1001/jama.2020.17025
- 37.- The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Eng J Med* 2006; 355: 2283-96. doi: 10.1056/NEJMoa062360
- 38.- Milburn J, Jones R, Levy JB. Renal effects of novel antiretroviral drugs. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32: 434-9. doi: 10.1093/ndt/gfw064.
- 39.- Bissio E, Lopardo GD. Incidence of hyperbilirubinemia and jaundice due to atazanavir in a cohort of hispanic patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013; 29: 415-7. doi: 10.1089/AID.2012.0233
- 40.- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston C, Muzny C, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Recommendations and Reports* 2021; 70: 1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1
- 41.- Ministerio de Salud de Chile. Boletín epidemiológico trimestral: Sífilis. 2019. http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/06/BET_SIFILIS_MARZO_2019.pdf
- 42.- Ceballos ME, Rojas Á, Donato P, Huilcamán M, Rivera G, López T, et al. Respuesta virológica e inmunológica a la terapia anti-retroviral en pacientes portadores de infección por VIH atendidos en una red de salud académica de Chile. *Rev Chil Infectol* 2016; 33: 531-6. doi: 10.4067/S0716-10182016000500007
- 43.- Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart S, Rompalo A, Eaton M, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis:

- association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004; 189(3): 369-76. doi: 10.1086/381227.
- 44.- Libois A, De Wit S, Poll B, Garcia F, Florence E, Del Rio A, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 141-4. doi: 10.1097/01.olq.0000230481.28936.e5.
- 45.- Ministerio de Salud de Chile. Norma de profilaxis, diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (ITS). 2016. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2014/11/NORMA-GRAL.-TECNICA-N%C2%B0-187-DE-PROFILAXIS-DIAGNOSTICO-Y-TRATAMIENTO-DE-LAS-ITS.pdf
- 46.- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. 2014. 63(RR02);1-19 <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6302a1.htm>
- 47.- Ministerio de Salud de Chile. Vigilancia de *Neisseria gonorrhoeae* Chile, 2010 - 2018. 2019. https://www.ispch.gob.cl/sites/default/files/Bolet%C3%ADnGonorra-27402020B_FINAL_web.pdf
- 48.- CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/gonorrhea-adults.htm>. Descargado 11 noviembre 2023.
- 49.- Helen Fifer, John Saunders, Suneeta Soni, Sadiq S, FitzGerald M. 2018 UK national guideline for the management of infection with *Neisseria gonorrhoeae*. Updated 11 March 2020. *Int J STD & AIDS* 2020, Vol.31(1)4-15. <https://www.bashh.org/guidelines>
- 50.- Ministerio de Salud de Chile. Vigilancia y monitoreo de las hepatitis virales B y C, exploración y análisis de datos. 2015. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/07/INFORME-HEPATITIS-B-Y-C-2015.pdf>
- 51.- Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1763-71. Doi: 10.1086/599110
- 52.- Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19: 593-601. doi: 10.1097/01.aids.0000163936.99401.fe.
- 53.- Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor L, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: A U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 2007; 47: 527-37. doi: 10.1016/j.jhep.2007.06.010
- 54.- Ministerio de Salud de Chile. Manejo y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B (VHB). 2021. <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/OT-HEPATITIS-B-MINSAL-2021.pdf>
- 55.- French AL, Operskalski E, Peters M, Strickler H, Tien P, Sharp G, et al. Isolated hepatitis B core antibody is associated with HIV and ongoing but not resolved hepatitis C virus infection in a cohort of US women. *J Infect Dis* 2007; 195: 1437-42. doi: 10.1086/51557.
- 56.- Hernandez MD, Sherman KE. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6: 478-82. doi: 10.1097/COH.0b013e32834bd365.
- 57.- Thompson MA, Horberg MA, Agwu AL, Colasanti J, Jain M, Short W, et al. Primary care guidance for persons with human immunodeficiency virus: 2020 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2021; 73: E3572-605. doi: 10.1093/cid/ciaa1391.
- 58.- Latash J, Dorsinville M, Del Rosso P, Antwi M, Reddy V, Waechter H, et al. Increase in reported hepatitis A infections among men who have sex with men - New York City, January-August 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 999-1000. doi: 10.15585/mmwr.mm6637a7.
- 59.- Rivas V, Barrera A, Pino K, Núñez R, Caceres C, Lopez-Lastra M, et al. Hepatitis A outbreak since November 2016 affecting men who have sex with men (MSM) in Chile connected to the current outbreak in MSM in Europe, situation up to October 2017. *Eurosurveillance* 2018; 23. doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00060.
- 60.- Villena R, Wilhelm J, Calvo X, Cerda J, Escobar C, Moreno G, et al. Opinión del Comité Consultivo de Inmunizaciones de la Sociedad Chilena de Infectología en relación a los brotes de hepatitis A en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34: 371-3. doi: 10.4067/s0716-10182017000400371.
- 61.- Ministerio de Salud de Chile. Boletín epidemiológico trimestral: Hepatitis A. 2019. http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/01/BET_HEPATITIS_2019.pdf
- 62.- Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, Daikoku M, Yano M, Kikuchi Y, et al. Influence of Human Immunodeficiency Virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34(3):379-85. doi: 10.1086/338152
- 63.- Lee YL, Chen GJ, Chen NY, Liou B, Wang N, Lee Y et al. Less severe but prolonged course of acute hepatitis a in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients compared with HIV-uninfected patients during an outbreak: A multicenter observational study. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1595-602. doi: 10.1093/cid/ciy328.
- 64.- Ministerio de Salud de Chile. Informe de situación epidemiológica y operacional del programa de control y eliminación de la tuberculosis. 2021. <http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/01/INFORME-TUBERCULOSIS-2021.pdf>
- 65.- Ministerio de Salud de Chile. Norma técnica para el control y la eliminación de la tuberculosis, Actualización 2021. <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/01/NORMA-TECNICA-TUBERCULOSIS-2022.pdf>
- 66.- Ministerio de Salud de Chile. Manual de Procedimiento para la atención de pacientes con enfermedad de Chagas. 2017. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/01/2018.01.18_ENFERMEDAD-DE-CHAGAS-2017.pdf
- 67.- Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison L, et al. Monkeypox virus infection in humans across 16 countries - April-June 2022. *N Eng J Med* 2022; 387: 679-91. doi: 10.1056/NEJMoa2207323
- 68.- Mitjà O, Alemany A, Marks M, Lezama Mora J, Rodríguez-Aldama J, Torres Silva M, et al. Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series. *The Lancet* 2023; 401: 939-49. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00273-8.
- 69.- Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck E, Alam S, Clifford S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV. *Circulation* 2018; 138: 1100-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369
- 70.- Fragkou PC, Moschopoulos CD, Dimopoulou D, Triantafyllidi H, Birmpa D, Benas D, et al. Cardiovascular disease and risk assessment in people living with HIV: current practices and novel perspectives. *Hellenic J Cardiol* 2023; 71: 42-54. doi: 10.1016/j.hjc.2022.12.013.
- 71.- Sokoya T, Steel HC, Nieuwoudt M, Rossouw TM. HIV as a cause of immune activation and immunosenescence. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 1-16. doi: 10.1155/2017/6825493
- 72.- Ntsekhe M, Baker J V. Cardiovascular disease among persons living with HIV: new insights into pathogenesis and clinical manifestations in a global context. *Circulation* 2023; 147: 83-100. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057443.
- 73.- Stein JH, Hadigan CM, Brown TT, Chadwick E, Feinberg J, Friis-Møller N, et al. Prevention strategies for cardiovascular diseases in HIV-infected patients. *Circulation* 2008; 118. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189628.
- 74.- Aygun S, Tokgozoglul L. Comparison of

- current international guidelines for the management of dyslipidemia. *J Clin Med* 2022; 11: 7249. doi: 10.3390/jcm11237249.
- 75.- BHIVA rapid guidance on the use of statins for primary prevention of cardiovascular disease in people living with HIV. <https://www.bhiva.org/BHIVA-rapid-guidance-on-the-use-of-statin-for-primary-prevention-of-cardiovascular-disease>. Descargado 23 noviembre 2023
- 76.- Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum C, Umbleja T, Aberg J, et al. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med*. 2023 Aug 24; 389(8): 687-99. doi: 10.1056/NEJMoa2304146. Epub 2023 Jul 23.
- 77.- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas K, Böck M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab
- 78.- Bailin SS, Koethe JR. Diabetes in HIV: the link to weight gain. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2023; 20: 9-18. doi: 10.1007/s11904-022-00642-w.
- 79.- Rivera AS, Rusie L, Plank M, Siddique J, Beach L, M Lloyd-Jones D, et al. Association of cumulative viral load with the incidence of hypertension and diabetes in people with HIV. *Hypertension* 2022; 79: E135-42. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19302.
- 80.- Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023; 46: S19-40. doi: 10.2337/dc23-S002.
- 81.- Kousignian I, Sautereau A, Vigouroux C, Cros A, Kretz S, Viard JP, Slama L, et al. Diagnosis, risk factors and management of diabetes mellitus in HIV-infected persons in France: A real-life setting study. *PLoS One* 2021; 16. doi:10.1371/journal.pone.0250676.
- 82.- Kim PS, Woods C, Georgoff P, Crum D, Rosenberg A, Smith M, et al. A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care* 2009; 32: 1591-3. doi: 10.2337/dc09-0177
- 83.- Cattaneo D, Gidaro A, Rossi A, Merlo A, Formenti T, Meraviglia P, et al. Management of diabetes mellitus in people living with HIV: a single-center experience. *Front Pharmacol* 2023; 13. doi: 10.3389/fphar.2022.1082992.
- 84.- O'Halloran JA, Sahrman J, Parra-Rodríguez L, Vo DT, Butler AM, Olsen MA, et al. Integrase strand transfer inhibitors are associated with incident diabetes mellitus in people with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2022 Dec 19; 75(12): 2060-5. doi: 10.1093/cid/ciac355.
- 85.- Calmy A, Fux CA, Norris R, Vallier N, Delhumeau C, Samaras K, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis* 2009; 200: 1746-54. doi: 10.1086/644785.
- 86.- Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3499-504. doi: 10.1210/jc.2008-0828
- 87.- Ceballos ME, Carvajal C, Jaramillo J, Dominguez A, González G. Vitamin D and bone mineral density in HIV newly diagnosed therapy-naïve patients without any secondary causes of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2019; 104: 42-9. doi: 10.1007/s00223-018-0474-5
- 88.- Cotter AG, Sabin CA, Simelane S, Macken A, Kavanagh E, Brady J, et al. Relative contribution of HIV infection, demographics and body mass index to bone mineral density. *AIDS* 2014; 28: 2051-60. doi: 10.1097/QAD.0000000000000353
- 89.- Toro P, Ceballos ME, Pesenti J, Inostroza M, Valenzuela D, Henriquez F, et al. Neurological soft signs as a marker of cognitive impairment severity in people living with HIV. *Psychiatry Res* 2018; 266: 138-42. doi: 10.1016/j.psychres.2018.04.062
- 90.- Forno G, Henriquez F, Ceballos ME, Gonzalez M, Schröder J, Toro P. Neurological soft signs (NSS) and cognitive deficits in HIV associated neurocognitive disorder. *Neuropsychologia* 2020; 146: 107545. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2020.107545
- 91.- Gannon P, Khan MZ, Kolson DL. Current understanding of HIV-associated neurocognitive disorders pathogenesis. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 275-83. doi: 10.1097/WCO.0b013e32834695fb.
- 92.- Eggers C, Arendt G, Hahn K, Husstedt I, Maschke M, Neuen-Jacob E, et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol* 2017; 264: 1715-27. doi: 10.1007/s00415-017-8503-2.
- 93.- Rezaei S, Ahmadi S, Rahmati J, Hosseini-fard H, Dehnad A, Aryankhesal A, et al. Global prevalence of depression in HIV/AIDS: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2019. doi:10.1136/bmjspcare-2019-001952.
- 94.- Moore DJ, Posada C, Parikh M, Arce M, Vaida F, Riggs P, et al. HIV-infected individuals with co-occurring bipolar disorder evidence poor antiretroviral and psychiatric medication adherence. *AIDS Behav* 2012; 16: 2257-66. doi: 10.1007/s10461-011-0072-2.
- 95.- Informe de detalle de Programas Sociales. Test Virus Papiloma Humano. Ministerio de Salud. https://www.dipres.gob.cl/597/articulos-212540_doc_pdf1.pdf
- 96.- Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica AUGE Cáncer colorectal en personas de 15 años y más. 2013. https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/05/RE_GPC-C%C3%A1ncer-Colorectal-en-personas-de-15-a%C3%B1os-y-m%C3%A1s_2018.pdf
- 97.- US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey A, Davis E, et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2021; 325: 1965-77. doi: 10.1001/jama.2021.6238.
- 98.- Ministerio de Salud de Chile. Guía de Práctica Clínica Cáncer de Pulmón. 2018. https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/05/RE_GPC-C%C3%A1ncer-de-Pulm%C3%B3n_2018.pdf
- 99.- US Preventive Services Task Force; Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for lung cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2021; 325: 962-70. doi: 10.1001/jama.2021.1117.
- 100.- Sellers SA, Edmonds A, Ramirez C, Cribbs S, Ofotokun I, Huang L, et al. Optimal lung cancer screening criteria among persons living with HIV. *JAIDS* 2022; 90: 184-92. doi: 10.1097/QAI.0000000000002930
- 101.- US Preventive Services Task Force; Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey A, Davidson K, et al. Screening for prostate cancer. *JAMA* 2018; 319: 1901. doi: 10.1001/jama.2018.3710.
- 102.- Ministerio de Salud de Chile. Guía de Práctica Clínica Cáncer de Próstata en personas de 15 años y más. 2020. https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/10/08.-RE_GPC-Ca-prostata_FINAL-2.pdf
- 103.- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-99. doi: 10.1002/hep.29800.
- 104.- Sociedad Chilena de Gastroenterología. Guías para el tamizaje, diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma. *Gastroenterol Latinoam* 2019; 30 (2): 64-106. <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2019n2000.01.pdf>
- 105.- Treanor JJ. Influenza viruses, including avian influenza and swine influenza. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier, 9th ed. 2019: 2147-68.
- 106.- Ministerio de Salud de Chile. Lineamientos técnicos operativos vacunación antiinfluenza. 2023. <https://www.minsal.cl/plan-vacunacion-influenza/>
- 107.- Sheth AN, Althoff KN, Brooks JT. Influenza

- susceptibility, severity, and shedding in HIV-infected adults: a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 219-27. doi: 10.1093/cid/ciq110.
- 108.- Ministerio de Salud de Chile. Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo. 2018. https://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2019/MANUAL_VACUNAS_ESPECIALES.pdf
- 109.- Advisory Committee on Immunization Practices. Adult immunization schedule by medical condition and other indication. 2023. Acceso Nov 1, 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions.html>.
- 110.- Wallace MR, Brandt CJ, Earhart KC, Kuter B, Grosso A, Lakkis H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1207-13. doi: 10.1086/424666
- 111.- Freedman MS, Ault K, Bernstein; Henry. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Advisory Committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older-United States, 2021. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7006a2.htm>
- 112.- Whitaker JA, Roupael NG, Edupuganti S, Lai L, Mulligan MJ. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 966-76. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70243-8.
- 113.- Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A; Haber P, Ward J, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2018; 67: 1-31. doi: 10.15585/mmwr.rr6701a1
- 114.- William Bonnez. Papillomaviruses. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Elsevier, 9th ed. 2019. Pages 2035-2046
- 115.- Schilling A. Preguntas frecuentes respecto a la vacuna contra el virus papiloma humano. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35: 581-6. doi: 10.4067/s0716-10182018000500581.
- 116.- Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier E, Goldstone S, Berry M, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis* 2010; 202: 1246-53. doi: 10.1086/656320.
- 117.- Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, Leon-Cruz JT, Godfrey C, Chiao EY, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in human immunodeficiency virus-infected adults aged 27 years or older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1339-46. doi: 10.1093/cid/ciy274.
- 118.- Xu M, Liu C, Du Z, Bai Y, Wang Z, Gao C. Real-world effectiveness of monkeypox vaccines: a systematic review. *J Travel Med* 2023; 30. doi:10.1093/jtm/taad048.
- 119.- Overton ET, Lawrence SJ, Stapleton JT, Weidenthaler H, Schmidt D, Koenen B, et al. A randomized phase II trial to compare safety and immunogenicity of the MVA-BN smallpox vaccine at various doses in adults with a history of AIDS. *Vaccine* 2020; 38: 2600-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.01.058.
- 120.- Overton ET, Stapleton J, Frank I, Hassler S, Goepfert P, Barker D, et al. Safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara-Bavarian Nordic smallpox vaccine in vaccinia-naïve and experienced human immunodeficiency virus-infected individuals: An open-label, controlled clinical phase II trial. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2. doi:10.1093/ofid/ofv040.
- 121.- Walsh SR, Wilck MB, Dominguez DJ, Zablosky E, Bajimaya S, Gagne L, et al. Safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara in hematopoietic stem cell transplant recipients: A randomized, controlled trial. *J Infect Dis* 2013; 207: 1888-97. doi: 10.1093/infdis/jit105
- 122.- Saldana CS, Kelley CF, Aldred BM, Cantos VD. Mpox and HIV: a narrative review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2023; published online Aug 1. doi:10.1007/s11904-023-00661-1.
- 123.- Richard J. Whitley. Chickenpox and herpes zoster (varicella-zoster virus). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Elsevier 9th ed. 2019. Pages 1963-1968
- 124.- Edward N. Janoff, Daniel M. Musher. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Elsevier, 9th ed. 2019. Pages 2623-2642
- 125.- Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333: 845-51. doi: 10.1056/NEJM199509283331305
- 126.- Klugman KP, Dagan R, Malley R, Whitney CG. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin's Vaccines, 8th ed. 2018: 773-815.
- 127.- Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore M, Whitney C, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 944-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6434a4
- 128.- David S. Stephens. *Neisseria meningitidis*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Elsevier, 9th ed. 2019. Pages 2737-2752
- 129.- Harris CM, Wu HM, Li J, Hall H I, Lee A, Zell E, et al. Meningococcal disease in patients with human immunodeficiency virus infection: a review of cases reported through active surveillance in the United States, 2000-2008. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3(4). doi:10.1093/ofid/ofw226.
- 130.- Miller L, Arakaki L, Ramautar A, Bodach S, Braunstein S L, Kennedy J, et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Ann Intern Med* 2014; 160: 30-7. doi: 10.7326/0003-4819-160-1-201401070-00731.
- 131.- Siberry GK, Williams PL, Lujan-Zilbermann J, Warshaw M, Spector S A, Decker M D, et al. Phase I/II, open-label trial of safety and immunogenicity of meningococcal (Groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 391-6. doi: 10.1097/INF.0b013e3181c38f3b.
- 132.- Siberry GK, Warshaw MG, Williams PL, Spector S, Decker M D, Jean-Philippe P, et al. Safety and immunogenicity of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in 2- to 10-year-old human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 47-52. doi: 10.1097/INF.0b013e318236c67b.
- 133.- Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin L, Hariri S, Stephens D S, et al. Meningococcal vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020; 69: 1-41. doi: 10.15585/mmwr.rr6909a1