

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE HUMANIDADES Y EDUCACIÓN
ESCUELA DE IDIOMAS MODERNOS

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO BASADO EN LA PASANTÍA REALIZADA EN EL CENTRO DE
ANÁLISIS DE IMÁGENES BIOMÉDICAS COMPUTARIZADAS (CAIBCO) DE LA UCV SOBRE LA
TRADUCCIÓN DE “SCALING UP ANTIRETROVIRAL THERAPY IN RESOURCE-LIMITED
SETTINGS”

Br. Mirialba González López

Caracas, julio de 2005

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE HUMANIDADES Y EDUCACIÓN
ESCUELA DE IDIOMAS MODERNOS

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO BASADO EN LA PASANTÍA REALIZADA EN EL CENTRO DE
ANÁLISIS DE IMÁGENES BIOMÉDICAS COMPUTARIZADAS (CAIBCO) DE LA UCV SOBRE LA
TRADUCCIÓN DE “SCALING UP ANTIRETROVIRAL THERAPY IN RESOURCE-LIMITED
SETTINGS”

Br. Mirialba González López
Trabajo que se presenta para
optar
a la Licenciatura en
Traducción

Tutor: Prof. Sancho Araujo

Tutor institucional: Dr. Hector Arrechedera

Caracas, julio de 2005

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE HUMANIDADES Y EDUCACIÓN
ESCUELA DE IDIOMAS MODERNOS

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO BASADO EN LA PASANTÍA REALIZADA EN EL CENTRO DE
ANÁLISIS DE IMÁGENES BIOMÉDICAS COMPUTARIZADAS (CAIBCO) DE LA UCV SOBRE LA
TRADUCCIÓN DE “SCALING UP ANTIRETROVIRAL THERAPY IN RESOURCE-LIMITED
SETTINGS”

Autor: Br. Mirialba González López

Trabajo Especial de Grado aprobado con Mención Sobresaliente, en nombre de la
Universidad Central de Venezuela, por el siguiente Jurado examinador:

Prof. Sancho Araujo
Coordinador

Prof. Mireya Fernández

Prof. Ramón Aparicio

Caracas, a los 21 días de julio de 2005

*Traduire est une opération qui modifie, coupe, mutile et aussi bien ajoute, greffe, compresse, qui altère par nature le tissu vivant. Un traducteur opère (...)
On dit que la qualité maîtresse du chirurgien est, à chaque instant, la décision. Décider, le traducteur ne fait que cela...*
J.-B. Pontalis

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, que me brindó un apoyo invaluable.

A mis tutores académico e institucional, por ofrecerme la oportunidad de realizar esta pasantía y presentar este trabajo especial de grado.

Al excelente grupo de compañeros de la Escuela de Idiomas, quienes mejoraron la calidad de estudio día a día.

A todos mis compañeros del CAIBCO, su compañía, asesoramiento y amistad que me ofrecieron es difícil de conseguir.

A mis compañeras de viaje, gracias mil por el asesoramiento técnico y la necesaria motivación.

A los profesores que dejaron en mí su marca indeleble.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE HUMANIDADES Y EDUCACIÓN
ESCUELA DE IDIOMAS MODERNOS
Licenciatura en Traducción

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO BASADO EN LA PASANTÍA REALIZADA EN EL CENTRO DE
ANÁLISIS DE IMÁGENES BIOMÉDICAS COMPUTARIZADAS (CAIBCO) DE LA UCV SOBRE LA
TRADUCCIÓN DE “SCALING UP ANTIRETROVIRAL THERAPY IN RESOURCE-LIMITED
SETTINGS”

Autor: Br.Mirialba
González

Tutor: Prof. Sancho Araujo
Fecha: julio 2005

RESUMEN

El presente Trabajo Especial de Grado para optar al título de Licenciado en Traducción está basado en la pasantía realizada en el Centro de Análisis de Imágenes Biomédicas Computarizadas (CAIBCO), sección del Instituto de Medicina Tropical de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela y en la traducción al español del texto “Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings” [Expansión del tratamiento antirretroviral en entornos de recursos limitados] de la Organización Mundial de la Salud (2003). En el primer capítulo, se exponen las nociones teóricas empleadas en la traducción y en su análisis: la teoría interpretativa, la teoría funcionalista y consideraciones teóricas de la traducción científico-técnica en el área de la medicina. El segundo capítulo corresponde a la descripción de la pasantía, donde se presentan sus objetivos y las actividades realizadas. También se incluye la descripción de la institución donde se desarrolló la pasantía, el CAIBCO, sus objetivos y organización. En el tercer y último capítulo se describe el texto origen y se establece su tipología textual y se expone el encargo de traducción. Se presenta además el texto término (formato PDF) y el comentario sobre los principales problemas de traducción encontrados, principalmente de carácter lingüístico y pragmático. A continuación, se incluyen las conclusiones, las recomendaciones y las fuentes bibliográficas consultadas, tanto impresas como electrónicas. Los anexos comprenden el texto origen, el texto término (formato HTML) y sendas listas de las técnicas de traducción y textos paralelos.

ÍNDICE

	pp.
INTRODUCCIÓN.....	8
I MARCO TEÓRICO.....	12
1.1 Teorías funcionalistas.....	13
1.1.1 Teoría del escopos (Skopostheorie).....	13
1.1.2 Tipología funcional de la traducción.....	15
1.1.3 Enfoque funcionalista de la Universidad Autónoma de Barcelona	18
1.2 Teoría interpretativa	21
1.3 Nociones de la traducción científico-técnica en el área de la	24
medicina.....	
II DESCRIPCIÓN DE LA PASANTÍA	26
2.1 Descripción de la institución	26
2.1.1 Objetivos específicos de la institución	27
2.1.2 Organigrama.....	28
2.1.3 Objetivos de la pasantía.....	29
2.1.4 Actividades desarrolladas.....	30
III PRESENTACIÓN DE LA TRADUCCIÓN REALIZADA.....	35
3.1 Descripción del texto.....	35
3.1.1 Análisis del texto origen.....	36
3.1.2 Tema de la traducción.....	36

3.2 Descripción del encargo de traducción.....	38
3.3 Texto término.....	39
3.4 Comentario de la traducción realizada.....	114
3.4.1 Problemas de traducción.....	114
3.4.1.1 Problemas lingüísticos.....	115
3.4.1.2 Problemas pragmáticos.....	138
CONCLUSIONES.....	149
RECOMENDACIONES.....	152
BIBLIOGRAFÍA.....	154
ANEXOS.....	157
A Texto origen	
B Texto término (formato HTML)	
C Técnicas de traducción	
D Lista de textos paralelos en español	
E Lista de textos paralelos en inglés	

INTRODUCCIÓN

La traducción es vista por las personas que en realidad no la conocen como una actividad simple, rápida, directa y frecuentemente estas mismas personas piensan que para traducir cualquier texto sólo es indispensable conocer una lengua. Otro pensamiento generalizado sobre la traducción es el de la panacea de los diccionarios bilingües, en ellos se puede conseguir todos los términos existentes, por lo que se traduce fácilmente empleándolos. Estos estereotipos de la traducción se multiplican y al parecer ninguna persona los desmiente.

El otro lado de la moneda, las personas que conocen muy bien la traducción saben perfectamente que la traducción es una actividad de una alta complejidad en los niveles cognitivo, lingüístico, pragmático, semántico. Los catedráticos de la traducción comprenden que la traducción es un proceso que involucra muchos factores de naturaleza diversa y no únicamente el diccionario bilingüe. Si se hace una revisión superficial a las teorías de traducción, por mencionar un ejemplo, podremos observar que existen muchos investigadores y académicos interesados en la traducción, y día a día se genera nueva información. Por otra parte si se realiza una documentación profunda de este mismo tema, las teorías de traducción, encontraremos que existen áreas muy especializadas en el estudio de la traducción; tal sería el caso de un catedrático que trabaja en la enseñanza de la traducción del inglés al español en el área de farmacología antirretroviral para niños.

Este esbozo de la realidad de la traducción, del conocimiento que tienen las personas en general con respecto a esta actividad, incluye a los propios estudiantes de traducción. En el caso de los estudiantes de traducción de la Escuela de Idiomas Modernos (EIM) de la Universidad Central de Venezuela, el primer contacto con la traducción tiene lugar en el cuarto año de estudios, a pesar que en el tercer año se incluye un curso de introducción a la traducción. Debido a este hecho, consideramos que la pasantía en traducción adquiere una mayor importancia en la preparación y entrenamiento de los futuros egresados de la EIM.

El presente trabajo especial de grado está basado en la pasantía en Centro de Análisis de Imágenes Biomédicas Computarizadas (CAIBCO), sección del Instituto de Medicina Tropical de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Durante esta pasantía realizamos traducciones de textos del área de medicina y editamos estas traducciones para ser publicadas en formato electrónico en la revista VITAE Academia Biomédica del CAIBCO.

La publicación en español de textos de telemedicina, que se encuentran generalmente en inglés, en la revista VITAE es determinante para la divulgación de temas actuales y brinda la oportunidad al usuario hispanohablante de estar al día con las últimas investigaciones médicas. En lo que se refiere a los pacientes de VIH/SIDA, la revista VITAE ofrece valiosa información en sus numerosos artículos sobre este tema, y en especial en “Expansión del tratamiento antirretroviral en entornos de recursos limitados”¹, publicado en VITAE 20.

La documentación realizada sobre el tema del VIH/SIDA y del tratamiento antirretroviral apoya aún más la realización de la traducción médica en español, y en especial, de la traducción de un texto reciente que expone las diferentes opciones de esta terapia, dado el hecho que los

¹ Aunque durante la pasantía tradujimos varios documentos, en el presente trabajo nos limitaremos a la traducción del texto “Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings” de la Organización Mundial de la Salud (2003).

textos paralelos existentes son escasos, presentan muchas incoherencias con respecto al léxico especializado y muestran numerosos ejemplos de calcos y neologismos.

Además, el comentario de traducción podría ser de utilidad para los estudiantes de la Escuela de Idiomas Modernos y traductores del área médica, debido a que se presentan aspectos importantes en la traducción del inglés al español de textos científico-técnicos (ver Capítulo III, sección 3.4). De igual forma, a estos colectivos les resultaría provechoso actualizarse en el uso de nuevas tecnologías en la traducción: programas de edición y montaje de páginas en Internet, documentación electrónica, y publicación digital. Esta es un área del mercado laboral que ofrece muchas oportunidades al traductor y sólo requiere el interés de este último y un buen asesoramiento.

Con respecto a la organización del presente trabajo, en el primer capítulo, se presenta el marco teórico utilizado en la traducción y en el comentario de la traducción realizada. En este capítulo se describen las teorías funcionalistas que comprenden la teoría del escopos, la tipología funcional de la traducción, el enfoque de la Universidad Autónoma de Barcelona (España). Igualmente se describe la teoría interpretativa o del sentido, y ciertas nociones teóricas de la traducción científico-técnica en el área de la medicina.

El segundo capítulo corresponde a la descripción de la pasantía, donde se encuentran sus objetivos y las actividades realizadas. También se incluye la descripción de la institución donde se desarrolló la pasantía, sus objetivos y organización.

Finalmente, en el tercer capítulo se describe el texto origen de acuerdo a su tipología textual y se expone el encargo de traducción. Se presenta además el texto término (formato PDF) y el comentario sobre los principales problemas de traducción encontrados según la clasificación

de Hurtado Albir (2001); los problemas de traducción de la traducción realizada son de naturaleza lingüística y pragmática.

Seguidamente, se incluyen las conclusiones, las recomendaciones y las fuentes bibliográficas citadas y consultadas, tanto impresas como electrónicas. En los anexos se pueden consultar el texto origen, el texto término (formato HTML) y sendas listas de las técnicas de traducción y textos paralelos, tanto en español como en inglés.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

El presente trabajo especial de grado se basa en la pasantía realizada en el Centro de Análisis de Imágenes Biomédicas Computarizadas (CAIBCO), del Instituto de Medicina Tropical de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV) y en la traducción del texto “Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings” de la Organización Mundial de la Salud. Durante la realización de esta pasantía en traducción y del presente trabajo aplicamos los principios de la teoría funcionalista, la teoría interpretativa o del sentido y ciertas nociones de la traducción científico-técnica en el área de medicina.

Esta selección de teorías y nociones de traducción responde al contexto de la pasantía, que va desde la tipología textual del texto origen (TO), a través de los signos lingüísticos de la lengua origen (LO), hasta la adaptación del texto término (TT) de acuerdo a su función, medio de

divulgación y destinatario². Igualmente, dada la diversidad y multifuncionalidad de los TT, resulta sumamente difícil aplicar una sola teoría de traducción, por lo que es necesario recurrir a diversas teorías o enfoques de traducción.

En el primer lugar, la teoría funcionalista plantea que la traducción cumple con un propósito comunicativo, y el traductor debe considerar la situación de comunicación y realizar los cambios necesarios en el TT. Por otra parte, la teoría interpretativa o del sentido expone que la traducción se realiza mediante la “interpretación” de los signos lingüísticos, transfiriendo el sentido de una lengua a otra. La premisa de la teoría de la interpretación es la traducción del sentido, no de palabras. En lo que respecta la traducción científico-técnica en el área de la medicina, existen numerosas nociones teóricas empleadas en este tipo de traducción y en su análisis.

1.1 Teorías funcionalistas

Las teorías funcionalistas, tal como su nombre lo indica, se basan en la función de la traducción, la función del TT. Existen varios representantes de esta teoría, quienes proponen enfoques funcionalistas que poseen pequeñas diferencias entre ellos, pero que a la vez se complementan. Debemos comenzar por el creador de esta teoría Vermeer, y nombrar los aportes de Reiss, Nord y Hurtado Albir.

1.1.1 Teoría del escopos (Skopostheorie)

Hans J. Vermeer propone el primer enfoque comunicativo funcional, su teoría del escopos (*Skopostheorie*)³; para Vermeer el TT debe cumplir una función comunicativa y tener una finalidad específica en la cultura de recepción. Este autor afirma que uno de los factores más

² Estos aspectos serán expuestos en los capítulos II y III del presente trabajo.

³ La teoría del escopos es presentada en la obra de Vermeer y Reiss: *Grundlegung einer allgemeinen Translatiostheorie*.

importantes para determinar la función del texto es el propio receptor, ya que el TT que será visto a través de la cultura, expectativas y necesidades comunicativas del destinatario (Citado por Nord, 1997, p. 12). Es por ello que esta teoría se podría catalogar de pragmática debido a que se encuentra dentro de una situación comunicativa determinada y debe tomarse en cuenta el receptor. También, la teoría del escopos está orientada culturalmente debido a que considera el comportamiento de las formas verbales y no verbales de la cultura del TT, a la vez que es una teoría coherente mediante la cual se dispone de un cuadro metodológico y teórico que justifica las decisiones del traductor, determinadas según la función del TT. Igualmente, la *Skopostheorie* es práctica al proporcionar formas de comunicación entre culturas necesarias para la traducción, y es normativa, puesto que establece las directrices para una específica función de traducción (op. cit., p. 124).

Además, la teoría del escopos establece la base de la teoría de la translación que comprende tanto la traducción escrita y como la interpretación, y que según Vermeer corresponde a cualquier tipo de transferencia de signos comunicativos verbales y no verbales de una lengua a otra (op. cit., p. 11). Esta noción de translación se mantiene en el trabajo de Reiss y Vermeer (1991, p. 51): “la translación es un proceso global en que no sólo se transcodifican signos lingüísticos y en el que los signos lingüísticos se transcodifican”. Dicho en otras palabras, la translación no es un mero paso de los signos lingüísticos entre dos lenguas, la transcodificación está acompañada por otros factores determinantes en la traducción, la intención y la función del texto.

En este mismo orden de ideas, Reiss y Vermeer consideran que existen tres factores determinantes en la translación: la interpretación del TO realizada por el traductor, la función de la traducción y la distancia cultural, tanto de espacio como de tiempo, entre emisor y receptor (Reiss y Vermeer, 1991, p. 45). Cabe destacar que se distingue el aporte de Reiss a la teoría

funcionalista, al incluir como factor en la traducción al TO y su tipología textual. Sin embargo, la tipología de texto de TO es sólo relevante en los casos en que tanto este último y el TT posean la misma función (Citado por Nord, 1997, p. 10).

Por otra parte, Vermeer destaca que la función de la traducción puede ser idéntica a la función determinada por el emisor en el momento de la creación del TO, o pueden existir funciones diferentes del TO y el TT en casos donde la persona que encarga la traducción no corresponde al emisor del TO (op. cit., p. 29). De allí la importancia del encargo en la traducción, ya que el encargo determina la función del TT, estableciendo una función específica independientemente de la función inicial del TO.

1.1.2 Tipología funcional de la traducción

Dentro del marco de la teoría funcionalista, Reiss establece una tipología textual que corresponde a las formas que rigen la comunicación humana, estas formas comprenden textos de carácter informativo, expresivo y persuasivo (Reiss, 1996, p. 151). Los textos informativos emplean el lenguaje para transmitir la información, el contenido es el punto focal de la información, entre estos textos se encuentran, por ejemplo, los textos científicos y los textos técnicos. Por otra parte, los textos expresivos utilizan el lenguaje de una manera estética y en ellos es el autor el punto focal del mensaje, tal es el caso de los textos literarios. Y los textos persuasivos o apelativos emplean el lenguaje para persuadir al lector del texto de una manera precisa, entre los textos apelativos se encuentran los textos publicitarios. Por lo tanto la tipología textual se establece en relación con un determinado acto de habla y con determinadas intenciones del hablante (op. cit., p. 152).

Cristiane Nord retoma las tipologías de Reiss y propone una tipología de traducción mucho más elaborada que se basa estrictamente en términos funcionalistas. Nord propone dos tipos de traducción: la traducción documental y la traducción instrumental. Por un lado, la

traducción documental es aquella que funciona como un documento de comunicación entre un emisor y un receptor de la cultura origen, es decir, la interacción comunicativa se lleva a cabo bajo las condiciones de la cultura origen (Nord, 1997, p. 47). Algunos ejemplos de la traducción documental serían la traducción literal, la traducción palabra por palabra y la traducción exotizante. En estos casos mencionados, y en la traducción documental de manera general, se reconoce que el TT es una traducción. Por otro lado, la traducción instrumental o traducción instrumento permite la interacción comunicativa entre un emisor de la cultura origen y un receptor de la cultura de llegada; este tipo de traducción es el “instrumento” independiente de comunicación entre dos culturas. En consecuencia, el TT resulta natural para el receptor, como si fuese un TO de su propia lengua, no se reconoce que se trata de una traducción.

Adicionalmente, el resultado de la traducción instrumento podría ser que el TT posea la misma función que el TO, en este caso se habla de traducción equifuncional; a pesar de que se trata de dos lenguas diferentes, la LO y la LT, ambos textos cumplen con la misma función en sus respectivas lenguas. En el caso contrario, el TT podría tener una función diferente a la del TO, entonces se trata de traducción heterofuncional (op. cit., p. 50). Generalmente se presenta traducción equifuncional en textos técnicos, manuales y otros textos pragmáticos; la traducción heterofuncional se emplea cuando la función del TO no puede reproducirse en el TT por razones culturales de espacio y tiempo, por ejemplo, la traducción de Don Quijote de Cervantes para un libro infantil.

Además, Nord considera que estas tipologías son determinantes en el proceso de traducción, ya que el TO debe ser analizado y tomado en cuenta al igual que la función del TT (1997, p. 62-63). Luego de estudiar el TO, el traductor sería capaz de elegir los procedimientos más convenientes para realizar la traducción:

- La comparación de las funciones del TO y TT determina una traducción instrumento heterofuncional o equifuncional, así como la prevalencia de los elementos apelativos o informativos.
- La comparación de los receptores del TO y del TT establece una diferencia en el conocimiento cultural que podría requerir ajustes de la información explícita e implícita del texto, o una diferencia de las expectativas culturales específicas para el género de texto que podría requerir una adaptación de las convenciones estilísticas y textuales de la cultura de llegada.
- La razón de la producción y la recepción del texto es la misma en los TO y TT. Este hecho justifica la prioridad de la función informativa sobre la apelativa.

No obstante, no sólo se debe considerar el TO, las funciones del TO y TT, y las tipologías de texto en la traducción. Es sumamente importante estudiar también el encargo de traducción. Nord (1997, p. 59) afirma que: “Toda tarea de traducción debe estar acompañada de las especificaciones del encargo que definan las condiciones de la particular función del TT”⁴. De nuevo es necesario que el traductor compare los aspectos comunes y divergentes entre el TO y TT según el encargo. El encargo deberá establecer para ambos textos:

- Las funciones
- Los destinatarios
- El momento y lugar de la recepción del texto
- El medio de transmisión del texto
- La razón de producción y recepción del texto

⁴ Traducción nuestra. Original: “Every translation task should thus be accompanied by a brief that defines the conditions under which the target text should carry out its particular function”.

1.1.3 Enfoque funcionalista de la Universidad Autónoma de Barcelona (España)

Amparo Hurtado Albir ha sido uno de los autores que recientemente ha intentado estandarizar la numerosa y heteróclita terminología de traducción⁵ (Hurtado Albir, 2001; Molina y Hurtado Albir, 2002). Hurtado Albir propone la definición de método, estrategia y técnica de traducción que se incluyen en un enfoque funcional de la traducción.

En primer lugar, el método de traducción se refiere a la forma particular en la cual se realiza la traducción con respecto al objetivo del traductor y/o la función de la traducción. Tenemos entonces un método interpretativo-comunicativo, basado en la traslación del sentido, un método literal, que corresponde a la transcodificación lingüística, un método libre, donde se modifican las categorías semióticas y comunicativas, y finalmente un método filológico que corresponde a la traducción académica o crítica (op. cit., p. 508). Este enfoque de método de traducción, que también depende de la finalidad de traducción, es compartido por Gamero (2001, p. 25), aunque esta autora omite el método filológico. Cada solución que el traductor elige durante la traducción del texto responde a una elección general que afecta al texto por entero y depende de la función de la traducción.

En segundo lugar, la estrategia de traducción corresponde a la manera de solucionar los problemas de traducción, independientemente del método de traducción escogido. La estrategia de traducción engloba procedimientos conscientes o inconscientes, verbales y no verbales, que son empleados por el traductor a medida que traduce. Adicionalmente, estas estrategias de traducción se emplean generalmente para la comprensión, tal es el caso de la identificación de ideas principales y secundarias, relaciones entre nociones, documentación, etc. En cuanto a la reformulación, algunas estrategias de traducción pueden ser utilizar perífrasis, hablar en voz alta,

⁵ Sería recomendable consultar también en este respecto: Hurtado Albir, A. (2001). *Traducción y traductología: Iniciación a la traducción*. Madrid: Cátedra.

etc. En algunos casos la solución de un problema llega en la forma de una técnica de traducción, por lo que la técnica sería a la vez una estrategia de traducción, por ejemplo la perífrasis empleada como estrategia de reformulación puede ser considerada también como una amplificación (Molina y Hurtado Albir, 2002, p. 508).

En tercer lugar, Molina y Hurtado Albir proponen una lista de técnicas de traducción, que recogen y estandarizan los múltiples términos empleados por autoridades en la traducción: Vinay y Darbelnet, Nida, Taber, Margot, Vazquez Ayora, Delisle, Newmark. (ver Anexo C, técnicas de traducción).

De igual manera, siguiendo la misma idea de la estandarización de términos empleados para las técnicas de traducción, Hurtado Albir realiza una revisión de la clasificación de problemas de traducción de diferentes autores y determina que existe una inmensa variedad de categorías (2001, pp. 279-288), por lo que propone su propia clasificación de problemas de traducción:

1. Lingüísticos. Son problemas de carácter normativo, que recogen sobre todo discrepancias entre las dos lenguas en sus diferentes planos: léxico, morfosintáctico, estilístico y textual (cohesión, coherencia, progresión temática, tipologías textuales e intertextualidad).
2. Extralingüísticos. Son problemas que remiten a cuestiones de tipo temático, cultural o enciclopédico.
3. Instrumentales. Son problemas que derivan de la dificultad en la documentación (por requerir muchas búsquedas o búsquedas no usuales).
4. Pragmáticos. Son problemas relacionados con los actos de habla presentes en el texto original, la intencionalidad del autor, las presuposiciones y las implicaturas, así como

los derivados del encargo de traducción, de las características del destinatario y del contexto en que se efectúa la traducción.

Utilizaremos esta clasificación de los problemas de traducción en el presente trabajo dentro del comentario de la traducción realizada (ver Capítulo III, sección 3.4). Consideramos que esta propuesta simplifica el análisis de traducción, dado que la clasificación empleada de manera generalizada por los estudiantes de la Escuela de Idiomas Modernos de la UCV, la clasificación de problemas y dificultades de Cristiane Nord presenta ciertos problemas. Nord establece que la diferencia entre los problemas y las dificultades de traducción radica en que los primeros son objetivos y los segundos subjetivos. Es decir, los problemas son independientes de la competencia y habilidades del traductor, un problema de traducción es el mismo tanto para el traductor experimentado como para el estudiante de traducción. Al contrario, la dificultad depende por completo del traductor, es personal. Resulta evidente que los límites de la objetividad y la subjetividad, de los problemas y las dificultades no son nada claros. Por estas razones decidimos trabajar con la propuesta de problemas de traducción de Hurtado Albir.

1.2 Teoría del sentido

La teoría del sentido o teoría interpretativa nace en la *École Supérieure d'Interprètes et de Traducteurs* (ESIT) de Paris. Danica Seleskovitch y Marianne Lederer, principales representantes de esta teoría, preconizan la comprensión del texto y la transmisión del sentido a la LT. Además, el aporte de la teoría interpretativa a la práctica y al aprendizaje de la traducción es significativo, ya que hasta su aparición, lo importante era la palabra, el signo lingüístico. Con la teoría interpretativa, lo importante es el mensaje contenido en el TO, que debe ser comprendido por el traductor y luego transmitido en la LT. Es por ello que Seleskovitch afirma que si el

traductor resiste la tentación de traducir las frases y palabras aislándolas del discurso, y se consagra a la traducción del sentido, creará una traducción que, al compararla con el TO, pone en evidencia los mecanismos de comprensión de lenguaje (Seleskovitch, 1982, p. 301).

Para Seleskovitch y Lederer el éxito de una traducción es el producto de la interpretación del texto y el uso de conocimientos extralingüísticos (Lederer, 1994, p. 9). Si bien es cierto que la teoría interpretativa se genera luego de años de experiencia en la práctica y didáctica de la interpretación de conferencias, cuando se dice que se debe “interpretar” el texto, se habla de una comprensión profunda y una restitución del mensaje de un texto en la LT (op. cit., p. 16). En otras palabras, la teoría interpretativa establece un proceso de traducción comprender el TO, desverbalizar su forma lingüística y expresar en otra lengua las ideas y sentimientos presentes en el TO, es decir, el sentido. Durante la comprensión, el traductor debe incorporar sus conocimientos lingüísticos y extralingüísticos; durante la reexpresión del sentido, sus conocimientos de la LT y del tema tratado y su habilidad en la escritura (op.cit., p. 13). En cuanto a los conocimientos de la lengua y del tema de la traducción, Lederer (1984, pp. 20-21) indica que son factores sumamente importantes para la aprehensión del sentido:

“Todos los conocimientos extralingüísticos que poseemos son útiles para interpretar el significado de las palabras articuladas en las frases, para extraer su sentido. Mientras los conocimientos sean más vastos, mayor precisión tendrá el sentido del enunciado.”⁶

No obstante, la comprensión del mensaje, es decir, del sentido del TO no está determinada únicamente por la competencia y los conocimientos del traductor, existen otros factores que se deben tomar en cuenta, como se observa en un consejo de los profesores de la ESIT a sus estudiantes:

⁶ Traducción nuestra. Original : « Toutes les connaissances extra-linguistiques que l'on possède servent à interpréter la signification des mots articulés en phrases, pour en retirer un sens. Plus les connaissances sont étendues, plus le sens de l'énoncé prend de précision. »

« No intenten traducir, digan lo que comprenden; para comprender correctamente, piensen en la calidad de la expresión del orador, piensen en sus destinatarios, en las circunstancias en las que habla [...] »⁷ (Lederer, 1994, p. 19)

Otro de los representantes de la teoría del sentido, que también ha realizado grandes aportes a la enseñanza de la traducción es Jean Delisle. Al igual que Seleskovitch y Lederer, Delisle mantiene que para traducir eficazmente hay que alejarse de las palabras e identificar y transmitir el sentido contenido en el TO, así como considerar los conocimientos extralingüísticos y el contexto dado.

Con respecto a los recursos que el traductor puede emplear en su tarea, Delisle retoma y amplía las nociones expuestas por Lederer⁸ de equivalencia y correspondencia (Delisle, 1993, pp. 131-142). La traducción de palabras y frases se puede realizar mediante equivalencias y correspondencias.

Por una parte, las equivalencias las determina el propio discurso, el contexto de aparición del término, en resumidas cuentas, el texto. Por otra parte, las correspondencias se limitan al nivel lingüístico, a las palabras, a los sintagmas. Para expresarlo de una manera más ilustrativa, imaginemos que tenemos un término en especial que queremos traducir y que no conocemos. Al buscar este término en los diccionarios bilingües, obtendremos una lista de sus correspondencias. Si observamos cuidadosamente el texto e intentamos comprender el sentido que comprende este término en su contexto de aparición, dentro del discurso, obtendremos su equivalencia.

1.3 Nociones de la traducción científico-técnica en el área de la medicina

⁷ Traducción nuestra. Original: « Ne cherchez pas à traduire, dites ce que vous comprenez; pour comprendre correctement, pensez à la qualité en laquelle s'exprime l'orateur, pensez aux interlocuteurs auxquels il s'adresse, aux circonstances dans lesquelles il parle [...] »

⁸ Lederer explica los conceptos de equivalencia y correspondencia en "*La traduction aujourd'hui: Le modèle interprétatif*" (1994), Paris: Hachette, pp. 49-83.

Gamero (2001) expone los rasgos importantes y ciertas particularidades de este tipo de traducción. Si bien en la traducción científico-técnica el traductor debe tener en cuenta consideraciones básicas para cualquier traducción, por ejemplo, ubicación espacio-temporal de la emisión y recepción del mensaje, función del texto, tipo de destinatario, etc., la traducción de textos técnicos se destaca de otras traducciones.

Podríamos empezar mencionando su léxico especializado, que llega a ser un código indescifrable para las personas que no conocen el área de conocimiento en cuestión. No obstante, este léxico es fácil de traducir ya que tiene correspondencias que aparecen en numerosos diccionarios y glosarios. Al igual que su léxico, su destinatario es especializado. El discurso científico-técnico carece de metáforas, imágenes, es puntual y concreto. Cabe mencionar que estas particularidades de la traducción científico-técnica, más que realidades, corresponden a hipótesis, tal como se constatará en el comentario de traducción (ver Capítulo 3, sección 3.4).

Igualmente, existe numerosa información y datos precisos sobre la traducción en el área de medicina, y la enseñanza de la traducción especializada en artículos obtenidos de la revista de traducción Meta⁹. Dado el alto grado de diversidad de la información de esta última fuente, los datos puntuales y la información precisa con respecto a determinadas características se incluirán directamente en el comentario de traducción acompañando los ejemplos respectivos. No obstante, podemos adelantar que los textos científico-técnicos son notables en el uso de abreviaturas, sobre todo en el área de la farmacología, presentan léxico muy reciente producto de las innovaciones tecnológicas, y son textos que deben respetar las convenciones de la lengua y de sus autores, en especial si estos autores son organizaciones reconocidas internacionalmente.

Para concluir, estas teorías y nociones fueron empleadas durante la pasantía y resultaron, igualmente, sumamente útiles para realizar el comentario de la traducción. Este marco teórico

⁹ Disponible en: <http://www.erudit.org/revue/meta/>

que presenta una combinación de teorías de traducción constituye el “sistema nervioso central” de nuestra traducción y del presente trabajo. Por lo tanto, los enfoques teóricos expuestos justifican y verifican las soluciones de los problemas de traducción encontrados durante la pasantía.

CAPÍTULO II

DESCRIPCIÓN DE LA PASANTÍA

La pasantía consistió en la traducción al español de textos de telemedicina en inglés y su conversión en lenguaje HTML para ser publicados en la revista VITAE Academia Biomédica Digital del Centro de Imágenes Biomédicas Computarizadas (CAIBCO) del Instituto de Medicina Tropical de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV). La pasantía se realizó entre el 2 de febrero y el 16 de julio de 2004.

2.1 Descripción de la institución

El Centro de Análisis de Imágenes Biomédicas Computarizadas (CAIBCO), sección del Instituto de Medicina Tropical de la Facultad de Medicina de la UCV, fue fundado en 1996 y tiene como objetivo fundamental la incorporación de tecnologías de punta en sistemas de información como herramientas de apoyo al proceso de almacenamiento, recuperación y difusión del conocimiento biomédico generado en las universidades y centros de investigación nacionales

A partir de 1999, el CAIBCO emprende la publicación trimestral de la revista VITAE Academia Biomédica Digital, esperando, como lo indica su director, el Dr. Arrechdera, en la editorial inaugural¹⁰, que se convierta en “sitio de referencia obligada para la consulta, discusión y divulgación del dinámico mundo del conocimiento médico”.

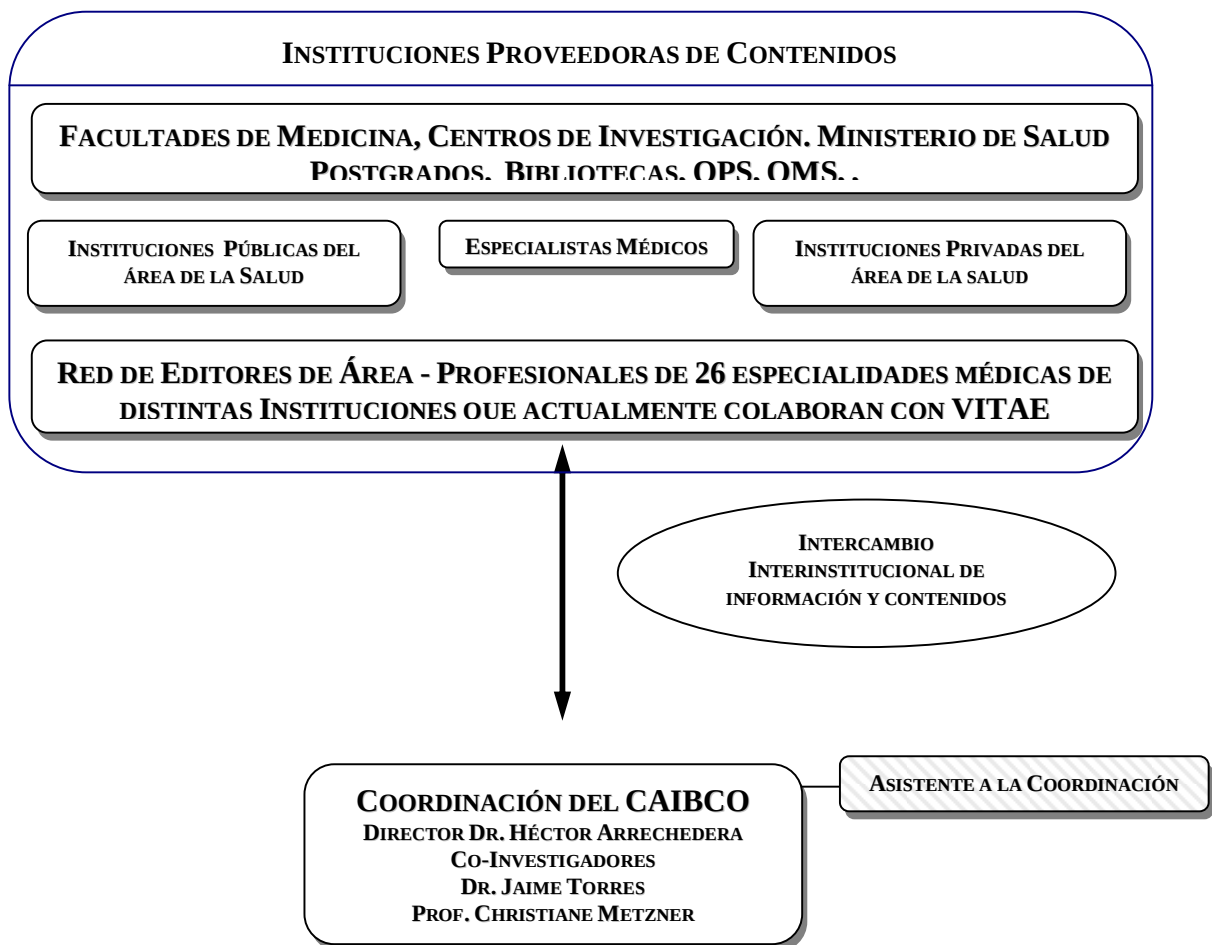
2.1.1 Objetivos específicos de la institución

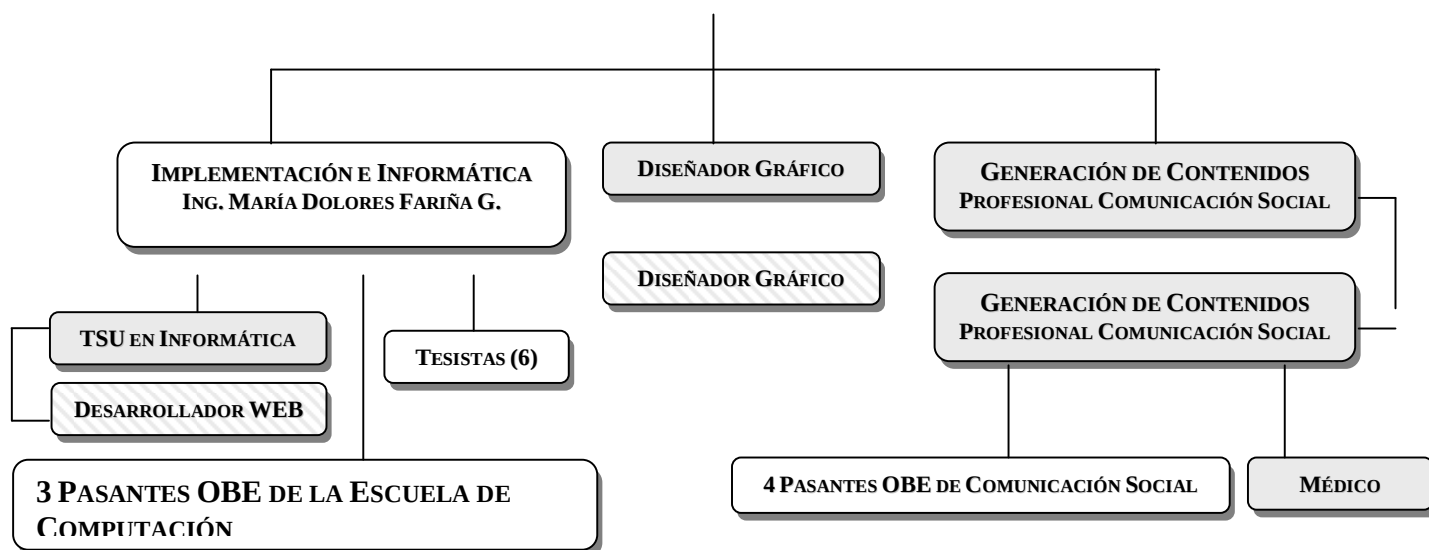
- Desarrollar e incorporar técnicas de computación que contribuyan a la creación, acceso, uso, interconexión y difusión del conocimiento médico de la Universidad Central de Venezuela y de otras universidades nacionales.

¹⁰ Disponible en: <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeUno/editorial.htm>

- Recuperar y clasificar, con las herramientas desarrolladas, en formato digital el patrimonio de imágenes médicas de importancia básica y aplicada de la Facultad de Medicina de la UCV.
- Fomentar el uso de las redes académicas como vía de difusión del conocimiento generado en nuestras universidades a través de aplicaciones de fácil acceso.

2.1.2 ORGANIGRAMA DE LA INSTITUCIÓN





Como se observa en el organigrama de la institución, el CAIBCO, bajo la dirección del Dr. Héctor Arrechdera Zamorano, está constituido por un equipo multidisciplinario que tiene como objetivo la divulgación de importante y pertinente información biomédica computarizada a estudiantes, investigadores, docentes, clínicos y público en general, a través de medios electrónicos.

Cabe mencionar que en el área de idiomas, la institución no cuenta con un departamento de traducción; los estudiantes de la Escuela de Idiomas Modernos (EIM) realizan pasantías de traducción de determinados textos que son publicados en VITAE o en páginas Web, como “Malaria en Venezuela”¹¹, “Serpientes de Venezuela”¹², “Escorpiones de Venezuela”¹³. Se puede conocer más del CAIBCO, de congresos médicos, de la historia de la medicina en Venezuela y de la vida Ucevista, entre otros, en su sitio Web¹⁴.

¹¹ Disponible en: <http://caibco.ucv.ve/caibco/MALARIA/Malaria.htm>

¹² Disponible en: <http://serpientesdevenezuela.ucv.ve/ArchivosHTML/home.htm>

¹³ Disponible en: <http://caibco.ucv.ve/caibco/ESCORPIO/Escorpio.htm>

¹⁴ Disponible en: <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/caibco.htm>

2.1.3. Objetivos de la pasantía

Objetivo general

Traducir al español textos de telemedicina en inglés y luego realizar su conversión a lenguaje HTML para ser publicados en formato digital en la revista VITAE del CAIBCO.

Objetivos específicos

- Realizar documentación sobre el tema: documentación bibliográfica tanto en bibliotecas especializadas y como en fuentes de Internet, revisión de textos paralelos publicados en VITAE, consultas a expertos en el área.
- Traducir al español los textos seleccionados.
- Editar y montar los textos traducidos en lenguaje HTML, para ser publicados como páginas Web en la revista VITAE.
- Editar los textos en formato PDF, para que los usuarios de VITAE que lo requieran puedan imprimirlos.

2.1.4 Actividades desarrolladas

Documentación y traducción

En primer lugar, leímos el texto de origen (TO) y buscamos información especializada en el área en ambos idiomas para poder tener mayor conocimiento del tema, y de la terminología específica utilizada en ambas lenguas. La etapa de documentación fue determinante para la comprensión de la información, como lo indican algunos autores (Gamero, 2001; Lederer, 1994). Notamos que la frecuencia de publicación de textos en español sobre tratamiento antirretroviral para el VIH/SIDA es sumamente inferior a la publicación en inglés, hecho que justifica aún más la traducción de “*Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource Limited Settings*”, por lo que resultó importante el uso de textos paralelos, tanto de fuentes impresas como de fuentes digitales (Gamero, 2001, p. 46). También consultamos diccionarios y glosarios electrónicos especializados. Cabe mencionar que la documentación en Internet y la traducción se realizó en gran parte durante las horas diarias de pasantía en el CAIBCO, donde siempre contamos con un computador y programas de punta; la ayuda brindada por el personal del CAIBCO resultó igualmente invaluable.

Una vez que nos sentimos con la información suficiente y con una comprensión del tema de traducción, iniciamos la etapa de traducción. Creamos archivos en formato de Microsoft Word para la traducción y algunos textos paralelos que consideramos referencias importantes¹⁵. Realizamos consultas con el asesor institucional y con especialistas en farmacología, inmunología y planificación familiar. Finalmente, el texto termino (TT) fue revisado y corregido meticulosamente con el tutor académico.

Edición y montaje de las páginas Web

¹⁵ En los Anexos D y E se presentan las listas de los textos paralelos en español y en inglés.

Para la edición y montaje de la traducción en la revista VITAE utilizamos los siguientes programas: el editor de páginas Web Macromedia Dreamweaver MX y el editor de imágenes Adobe Photoshop 7.0.

El editor de páginas Web Macromedia Dreamweaver MX permite convertir el TT que se encuentra en formato de Microsoft Word a formato HTML para ser publicado en Internet. El TT, “*Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource Limited Settings*”, aparecería como un artículo en la revista VITAE, por lo que sus secciones se dividieron en páginas. Estas páginas se crearon en el programa Macromedia Dreamweaver MX, en este momento se realizan cambios de formato del texto: el tamaño y el color de la fuente utilizada en los títulos, en los subtítulos, en los párrafos, en las tablas; espacio entre los párrafos, entre títulos y párrafos, etc.

Para cada título de página, creamos una barra que se graba en los formatos PSD¹⁶ en el programa Adobe Photoshop 7.0 y en formato GIF¹⁷, para su posterior montaje en Internet (Microsoft, 2003) (Ver Anexo B). Estas barras, que son imágenes, se insertan y se alinean correctamente en la página, al igual que el título de la sección/artículo que aparece en la barra superior de la página, al lado del nombre de la revista. En cada página, al inicio y al final, aparecen todas las barras que muestran el contenido del artículo, y la barra correspondiente a la página abierta, debe tener un color diferente para ubicar al usuario durante su navegación en VITAE. Al finalizar de leer una página, el usuario hace clic en la barra siguiente o la que le interese, y para poder hacerlo se establecen los enlaces durante la edición de la página. Este

¹⁶ PSD: Extensión de los archivos generados en el programa Adobe Photoshop 7.0, que pueden ser modificados con mayor facilidad. Ejemplo: Xaño95-01.PSD. No se permite publicar imágenes que contengan dicha extensión en Internet.

¹⁷ GIF: Acrónimo de *Graphics Interchange Format*. Extensión de los archivos creados en el programa Adobe Photoshop 7.0 una vez que las figuras han sido indexadas. Esta extensión se requiere para poder publicar una imagen en Internet debido a que estos archivos son menos pesados que los archivos .PSD

enlace de las barras es un enlace desde imágenes, donde las barras contienen los indicadores de posición del sitio Web para la ubicación del usuario en la navegación por el sitio Web. El otro enlace que se crea, es el enlace con el icono “Descargar documento”, que permite al usuario imprimir el documento completo en formato PDF de Adobe Acrobat.

Este documento que aparece en VITAE en formato PDF que puede ser impreso por los usuarios que lo requieran, es el texto completo de la traducción y presenta, al igual que las páginas del artículo de VITAE, un formato determinado: título, autor y resúmenes en español y en inglés en la primera página, interlineado, espacio entre párrafos, títulos, subtítulos, tamaño y tipo de fuente, etc. Este documento se edita en Microsoft Word, y recoge todas las secciones del artículo, que en VITAE aparecen en páginas diferentes. Es decir, que al hacer clic en el icono de “Descargar documento”, independientemente de la sección del artículo que el usuario de VITAE consulte, se podrá imprimir el documento completo. Una vez que se edita el documento completo en Microsoft Word, se graba en formato PDF.

El proceso de edición y montaje es relativamente sencillo, sobre todo al observar su descripción en esta sección de trabajo, pero para los neófitos del área es una tarea meticulosa que sin el asesoramiento necesario, como el brindado por todo el personal de CAIBCO, se tornaría pesada y difícil.

Cabe mencionar que reconocemos la importancia de la realización de una pasantía en traducción por los estudiantes de la Escuela de Idiomas Modernos, la pasantía es el primer contacto con lo que será la futura vida laboral y profesional del egresado. Este primer esbozo de la práctica de la traducción es útil para ganar experiencia, establecer contacto con otros profesionales de distintas áreas y para poner en práctica los conocimientos y destrezas adquiridos los últimos años de estudio. Es por estas razones que consideramos importante el desarrollo de la

pasantía y esta pasantía adquiere mucha mayor significación si el estudiante la realiza dentro de algún organismo, facultad o escuela de la UCV, de esta forma se retribuye lo que nuestra Alma Mater nos ha brindado.

Por otro lado, realizar una pasantía que incorpore a la traducción el uso de las tecnologías de punta resulta completamente pertinente. La publicación de documentos en formatos electrónicos, sobre todo en Internet, ofrece múltiples posibilidades de desarrollo y trabajo para el egresado de la EIM. Es un área que el traductor debe explotar y que es relativamente nueva en el mercado de trabajo.

CAPÍTULO III

PRESENTACIÓN DE LA TRADUCCIÓN REALIZADA

Durante la pasantía realizada en el Centro de Análisis de Imágenes Biomédicas Computarizadas (CAIBCO), sección del Instituto de Medicina Tropical de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela tradujimos al español el texto “Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings” de la Organización Mundial de la Salud (2003).

A continuación describimos este TO, lo analizamos, estableciendo su tipología y sus funciones textuales. Seguidamente presentamos el TT de formato PDF y realizamos un comentario de la traducción realizada, enfocándonos en los problemas de traducción clasificados por Hurtado Albir (2001).

3.1 Descripción del texto origen

El texto “Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings” de la Organización Mundial de Salud (OMS) es un informe que se incluye en el marco del Plan “3 millones para el 2005”, estrategia de la lucha contra el VIH/SIDA. Este TO corresponde a la versión del 2003, ya desde el 2001 la OMS lo ha publicado anualmente incorporando la nueva información generada por los grupos de trabajo, congresos, reuniones e investigaciones clínicas con respecto al tratamiento antirretroviral, sus diferentes regímenes, y su aplicación a diferentes grupos de pacientes.

3.1.1 Análisis del texto origen

Analizamos el TO y determinamos según la tipología textual de Reiss que corresponde a los textos informativos (1996, p. 151). Esta tipología de textos, tal como su propia denominación lo indica, transmite información a través del lenguaje y es una tipología característica de los textos científicos y textos técnicos. Además el punto focal de los textos informativos es la información.

Igualmente, según las tipologías de traducción establecidas por Nord bajo un enfoque funcionalista, el TO pertenece a la clasificación de traducción instrumento (1997, p. 47). La traducción de este texto debe ser instrumento de comunicación entre dos lenguas, y el receptor del TT no debe notar que se trata de una traducción, el destinatario debe considerar el TT como un texto producido directamente en su LT. Para lograr esta meta, se deben respetar ciertas convenciones de la LT como se evidencia en el comentario de traducción (sección 3.4 del presente capítulo).

Por otra parte, luego de observar las funciones de los TO y TT, determinamos que nuestra traducción, corresponde a una traducción equifuncional. Tanto el TO, como el TT, poseen una función informativa.

3.1.2 Tema de la traducción

Para los fines del presente trabajo nos limitaremos a la traducción de “*Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings*” de la Organización Mundial de la Salud

(2003). El síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) y su retrovirus, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), han sido considerados desde su aparición como unos terribles e incontrolables azotes para la humanidad. En las últimas décadas las investigaciones médicas han rendido frutos y día a día se conoce mucho mejor el VIH, sobre todo su comportamiento ante los fármacos, y se cuenta con mayor información en cuanto a la elección del mejor fármaco de acuerdo al cuadro e historia clínica del paciente. Además, se han desarrollado técnicas de pesquisa y diagnóstico de la infección por VIH (Pérez, 2002, p. 29). Recientemente, a finales del siglo XX; se ha considerado la administración de una combinación de fármacos antirretrovirales que pertenecen a diferentes clases de fármacos (inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa, etc.) y se han obtenido resultados prometedores: estabilización del nivel de células CD4, disminución de la carga viral, mejor cumplimiento del tratamiento, mejor calidad de vida del paciente, etc. No obstante, persisten los efectos secundarios, la ineficacia del tratamiento, la toxicidad farmacológica, y la aparición de resistencia en el virus (Sepúlveda, 2002, p. 631).

Sin embargo, el tratamiento antirretroviral no se encuentra a disposición de la gran mayoría de personas con VIH/SIDA en el mundo que lo requieren y que viven en países no desarrollados o en vías de desarrollo. Es por esta razón que la Organización Mundial de la Salud (OMS) intenta promover la terapia antirretroviral de manera generalizada en el mundo, establecer tratamientos de primera y segunda línea para determinados grupos de pacientes (niños, adultos, mujeres, enfermos de tuberculosis, etc.), y brindar el apoyo necesario para cumplir con la meta de su plan “3 millones para el 2005”.

3.2 Descripción del encargo de traducción

Tal como se expuso en el Capítulo II Descripción de la Pasantía, en la sección 2.1.4 Actividades desarrolladas, la traducción realizada de “Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings” fue editada para su publicación en la revista VITAE Academia Biomédica. Por lo tanto, el encargo era realizar una traducción que se ajustara a lector de mencionada publicación digital, médicos especialistas, investigadores clínicos, estudiantes de medicina, entre otros, y que cumpliera con sus normas de publicación. Entre estas normas de publicación se destaca la inclusión de un resumen del TT en español y en inglés. Vale mencionar que estos resúmenes no aparecen en el TO y respetando de igual manera las convenciones de la OMS¹⁸ como los de la revista VITAE, los resúmenes que incluimos en los TT fueron obtenidos en la página Web de la OMS. Esta modificación del TT con respecto al TO está completamente justificada por la función de la traducción, según la teoría funcionalista.

Además, dado el hecho que iniciamos la pasantía en febrero de 2004, contamos con un período que se prolongó hasta agosto de 2004 para cumplir con los objetivos establecidos en la pasantía y ser capaces de publicar nuestra traducción en el número 20 de VITAE.

La edición y montaje de la traducción la realizamos en dos formatos. Por una parte, tenemos un TT en formato HTML, que corresponde al artículo digital separado en diferentes

¹⁸ Las convenciones de la OMS también se respetaron en cuanto al título en español de la traducción, ya que se trata de un documento que posee versiones anteriores a su fecha de aparición. Este caso se discutirá en el comentario de traducción.

páginas¹⁹. Cabe destacar que para fines de este trabajo en el Apéndice B presentamos únicamente la portada de la revista VITAE 20 y la primera sección del artículo en formato electrónico. Invitamos cordialmente al lector a consultar el TT (formato HTML) en línea. De esta manera cumplimos con un doble propósito, promovemos las iniciativas de nuestra universidad, en particular la del CAIBCO, y actuamos de manera ecológica, reduciendo el uso de papel.

El segundo TT en formato PDF está disponible en línea para que los usuarios puedan imprimirlo.

El encargo de traducción también comprendía el entrenamiento en el uso de los programas requeridos para la edición y montaje de páginas Web, la documentación electrónica empleando los equipos y recursos disponibles en el CAIBCO y la colaboración en otras tareas de traducción, por ejemplo, revisar o traducir resúmenes.

3.3 Texto término (formato PDF)

A continuación se presenta el TT en formato PDF “Expansión del tratamiento antirretroviral en entornos de recursos limitados”. Para los fines de una lectura legible y una corrección mucho más fácil, cambiamos el espaciado de exacto a doble. Tenemos que destacar que la numeración de las páginas del TT corresponde a la misma del presente trabajo, puesto que el TT (formato PDF), disponible en VITAE 20 carece de ella.

¹⁹ Disponible en VITAE 20:
<http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeVeinte/DeInteres/ArchivoHTML/introduccion.php>

Expansión del tratamiento antirretroviral en entornos de recursos limitados

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Resumen

Estas directrices tienen la finalidad de facilitar y ampliar el tratamiento antirretroviral, en un marco de calidad, y proponen un enfoque de salud pública para alcanzar esos objetivos. Los principios de este enfoque son: 1) Ampliar los programas de tratamiento antirretroviral para satisfacer las necesidades de las personas que viven con el VIH/SIDA en entornos con recursos limitados. 2) Normalizar y simplificar las pautas de tratamiento antirretroviral para imprimir eficacia a la aplicación de los programas de tratamiento. 3) Asegurar que los programas de tratamiento antirretroviral se basen en las mejores evidencias científicas evitando el uso de protocolos deficientes que comprometan el resultado terapéutico y que favorezcan la aparición de virus resistentes a los fármacos.

Palabras clave: tratamiento antirretroviral, VIH, SIDA, antirretrovirales, países en desarrollo.

Title

Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings (WHO, 2003)

Abstract

These guidelines are intended to support and facilitate the proper management and scale-up of ART in the years to come by means of a public health approach, the key tenets of which are: 1) scaling up antiretroviral treatment programmes to meet the needs of people living with HIV/AIDS in resource-limited

settings; 2) standardization and simplification of ARV regimens to support the efficient implementation of treatment programmes; 3) ensuring that ARV treatment programmes are based on the best scientific evidence, in order to avoid the use of substandard treatment protocols that compromise the outcome of treatment in individual clients and create the potential for the emergence

Key words: antiretroviral therapy, HIV, AIDS, antiretrovirals, developing countries.

Abreviaturas

ABC	Abacavir
ATV	Atazanavir
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
EFV	Efavirenz; también se abrevia EFZ
ENF (T-20)	Emtricitabina
FTC	Emtricitabina
HAART	Terapia antirretroviral altamente activa
HIVab	Anticuerpo al VIH
IDV	Indinavir
IP	Inhibidor de la proteasa
LPV	Lopinavir
NFV	Nelfinavir
NNRTI	Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa
NsRTI	Análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa
NtRTI	Análogo nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa
NVP	Nevirapina
RCP	Reacción en cadena de la polimerasa

RTV, r	Ritonavir
RTV-IP	Inhibidor de la proteasa reforzado por el ritonavir
SQV	Saquinavir
TDF	Tenofovir o Fumarato de disoproxilo de tenofovir
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de las Naciones Unidas
ONUSIDA	Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TAR	Tratamiento antirretroviral
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
ZDV	Zidovudina, conocida también como AZT
3TC	Lamivudina

I. Introducción

La aparición de la potente terapia antirretroviral, en 1996, produjo una revolución en el tratamiento de pacientes con VIH/SIDA en países del mundo desarrollado. Si bien estos tratamientos no representan una cura y plantean nuevos desafíos con respecto a los efectos secundarios y la resistencia de los fármacos, han reducido drásticamente las tasas de mortalidad y morbilidad, mejorado la calidad de vida, revitalizado las comunidades y transformado la percepción sobre este mal de azote a una enfermedad crónica controlable¹.

Desafortunadamente, la mayoría de las 40 millones de personas que en el mundo padecen de VIH/SIDA residen en países en desarrollo y están excluidas de los beneficios del tratamiento antirretroviral³⁵. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima, de manera conservadora, que para finales de 2003 unas 6 millones de personas del mundo en desarrollo requieren sin dilación terapia antirretroviral para seguir con vida. Sin embargo, sólo alrededor de 400.000 personas han recibido tratamiento, y más de una tercera parte de estas personas viven en un mismo país, Brasil.

Durante la Asamblea General de la ONU sobre el VIH/SIDA (*UNGASS*, según sus siglas en inglés) del 22 de septiembre de 2003, la OMS declaró que la falta de acceso al tratamiento de VIH constituye una emergencia de salubridad a nivel global. La OMS exige acciones sin precedente para asegurar que para finales de 2005 al menos 3 millones de personas que necesiten tratamiento antirretroviral puedan tener acceso a él.

Para lograr el objetivo del Plan “3 millones para el 2005”, la OMS aplica un marco estratégico basado en:

- Liderazgo mundial, con alto nivel de cohesión y compromiso
- Apoyo urgente y continuo a los países
- Herramientas estandarizadas y simplificadas para brindar acceso al tratamiento antirretroviral
- Suministro efectivo y confiable de medicinas y diagnóstico

Las presentes directrices de tratamiento, actualizadas y simplificadas constituyen la piedra angular del Plan de “3 millones para el 2005”, y abundan más en los detalles que las anteriores respecto a las terapias de primera y segunda línea. Estas directrices toman en cuenta no sólo la evidencia generada por los ensayos clínicos y estudios donde se observa la eficacia y los efectos colaterales de los regímenes de tratamiento discutidos, sino también la experiencia con los programas de tratamiento antirretroviral en entornos de recursos limitados y el costo y la disponibilidad de los fármacos en dichos entornos. Con este enfoque la OMS busca ayudar a países y regiones con el enorme pero crucial desafío de proporcionar una efectiva terapia antirretroviral a los millones de individuos que necesitan de forma inmediata o inminente este tratamiento. Este documento aborda las recomendaciones para el tratamiento antirretroviral y su seguimiento, aunque se concibe como parte integral del amplio paquete asistencial a nivel nacional que incluye la prevención y tratamiento de infecciones oportunistas, programas nutricionales, y apoyo psicológico para las personas infectadas. El tratamiento del VIH preconizado en este documento complementa la amplia gama de esfuerzos en la prevención del VIH dentro de la población sana a nivel nacional.

Los recientes avances en el área de terapia antirretroviral considerados en la preparación de la presente versión son:

- La nueva información de ensayos clínicos que incluye datos recientes que sugieren que la combinación nucleósida triple, zidovudina, lamivudina y abacavir (ZDV/3TC/ABC), presenta una eficiencia virológica inferior comparada con el tratamiento de 3 ó 4 fármacos basado en efavirenz (EFV);
- La disponibilidad del análogo de nucleótido, fumarato de disoproxilico de tenofovir (TDF);
- La preocupación por la toxicidad del componente nucleósido dual de estavudina (d4T) y didanosina (ddI);
- El mayor reconocimiento del alcance de la resistencia cruzada de la clase de fármaco en cuanto a los análogos de nucleósido y de nucleótido;
- La aprobación del nuevo análogo de nucleósido, emtricitabina (FTC), del inhibidor de proteasa, atazanavir (ATV), del inhibidor de fusión, enfuvirtida (ENF, T-20) y la mayor disponibilidad y experiencia clínica con preparaciones genéricas antirretrovirales, particularmente con combinaciones de dosis fija y empaques burbuja (Enfuvirtida no se contemplará en este documento debido a que requiere administración parenteral y a su costo, lo que lo convierte un fármaco no práctico en entornos de recursos limitados).

Las presentes directrices de tratamiento forman parte del actual compromiso de la OMS para el tratamiento de personas que padecen de VIH/SIDA. La primera edición de estas recomendaciones se publicó y se dio a conocer en abril de 2002 y reflejó las mejores prácticas para ese momento con base en la revisión de la evidencia existente. En esta área de rápida evolución, la OMS reconoció desde un comienzo que estas recomendaciones necesitarían ser actualizadas regularmente. La presente actualización surge como producto de los avances científicos y el aumento de la terapia antirretroviral en muchos países.

II. Objetivos

Actualmente, menos de 5% de las personas que requieren tratamiento antirretroviral pueden tener acceso a los fármacos necesarios en los países en desarrollo. La OMS considera que al menos 3

millones de personas que necesitan asistencia médica para el VIH/SIDA deben de obtener estos medicamentos para el 2005, esta cifra decuplica la existente actualmente.

Las presentes pautas de tratamiento tienen como objetivo apoyar y facilitar el manejo y aumento adecuados de tratamiento antirretroviral en los años venideros mediante la propuesta de un enfoque de salud pública que logre alcanzar estos objetivos. Los principios clave de este enfoque son:

1. Aumentar los programas de tratamiento antirretroviral, para lograr “acceso universal”, es decir, que todos los que requieran tratamiento, de acuerdo a criterios médicos, puedan tener acceso a éste.
2. Estandarizar y simplificar los tratamientos antirretrovirales para apoyar la eficacia de la ejecución de los programas de tratamiento en entornos de recursos limitados.
3. Asegurar que los programas de tratamiento antirretroviral se basen en evidencia científica, con el propósito de evitar el uso de protocolos de tratamiento de baja calidad, lo que comprometería el resultado del tratamiento de pacientes individuales y propiciaría la aparición potencial de virus resistentes a los medicamentos. Sin embargo, es también importante considerar la realidad con respecto a la disponibilidad de recursos humanos, infraestructura del sistema de salud, y el contexto socioeconómico, para formular recomendaciones claras y realistas.

Aunque se espera que este documento sea una herramienta útil para los médicos tratantes en entornos de recursos limitados, se pretende ante todo que sea empleado por Consejos de Tratamiento, directores de programas nacionales para el SIDA, y otros altos funcionarios, encargados de la formulación de estrategias de cuidado de VIH a nivel nacional e internacional en países en desarrollo. Las pautas de tratamiento sirven de marco de trabajo para la elección de los tratamientos antirretrovirales más potentes y factibles como un componente de una respuesta nacional expandida para el cuidado de personas infectadas con VIH. Este marco tiene como objetivo estandarizar y simplificar la terapia antirretroviral, del mismo modo en que se contempla el tratamiento de la tuberculosis en los respectivos programas de control nacionales, y reconociendo la complejidad relativa del tratamiento de VIH. Por consiguiente, se presentan opciones de tratamientos de primera y segunda línea, teniendo presente la necesidad de

fortalecer los sistemas de salud que con frecuencia carecen de personal competente y de instalaciones de seguimiento, y tratando de maximizar la calidad y el resultado de los tratamientos ofrecidos.

Los temas tratados en estas pautas de tratamiento incluyen cuándo iniciar la terapia antirretroviral, cuáles tratamientos antirretrovirales se van a iniciar, las razones para cambiar de tratamiento antirretroviral, y cuáles tratamientos se van a adoptar si se necesita variar el régimen terapéutico. De igual manera, se incluye cómo se debe realizar el seguimiento del tratamiento, con referencia específica a los efectos colaterales del tratamiento antirretroviral y cumplimiento del tratamiento, y se ofrecen recomendaciones específicas para ciertos subgrupos de pacientes.

III. Cuándo iniciar la terapia antirretroviral en adultos y adolescentes

La OMS recomienda que los programas de tratamiento antirretroviral para adolescentes y adultos infectados por el VIH/SIDA en entornos de recursos limitados deben iniciar la terapia antirretroviral cuando se confirme la infección por VIH y se presente una de las condiciones siguientes:

- Enfermedad de VIH en etapa avanzada clínicamente
 - Estadío IV del VIH de la OMS, independiente del nivel de células CD4.
 - Estadío III del VIH de la OMS, teniendo en cuenta el nivel de células CD4 $<350/\text{mm}^3$ para contribuir con la toma de decisión.
- Estadíos I y II del VIH de la OMS, con nivel de células CD4 $<200/\text{mm}^3$ (Ver Tabla A).

Las razones fundamentales de las presentes recomendaciones son: el tratamiento de pacientes del Estadío IV de la OMS, de la enfermedad (SIDA clínico) no debe depender de una determinación del nivel de células CD4, pero, cuando esta prueba esté disponible, puede ser una útil herramienta para catalogar pacientes con condiciones del Estadío III y determinar la necesidad de terapia inmediata. Por ejemplo, se puede producir tuberculosis pulmonar con cualquier nivel de células CD4 y si el nivel de células CD4 se mantiene en niveles aceptables ($>350/\text{mm}^3$) sería razonable diferir la terapia y continuar con el seguimiento del paciente. Para los casos de Estadío III, se ha elegido un umbral de $350/\text{mm}^3$ como un nivel por debajo del cual la falla inmunológica está claramente presente, por lo que los pacientes podrían

optar al tratamiento cuando el estado clínico permite esperar una rápida progresión clínica. Este nivel de $350/\text{mm}^3$ está acorde con otras pautas que estandarizan los procedimientos^{2,3}.

Para pacientes del Estadío I o II del VIH, un nivel de células CD4 $<200/\text{mm}^3$ indica la necesidad de tratamiento.

Para casos en los que no se puede estimar el nivel de células CD4, se puede utilizar el nivel total de linfocitos de $\leq 1200/\text{mm}^3$ como una indicación alternativa de tratamiento en caso de enfermedad sintomática de VIH, es decir, los Estadíos II o III de la OMS. Si bien el nivel total de linfocitos presenta una relativamente pobre correlación con el nivel de células CD4 en pacientes asintomáticos, cuando se relaciona con el Estadío clínica de la enfermedad, el nivel total de linfocitos representa un indicador útil del pronóstico y sobrevivencia⁴⁻⁹. No se considera necesaria una estimación de la carga viral, por ejemplo mediante los niveles de ARN de VIH-1 en plasma, para iniciar la terapia. Debido al costo y complejidad actuales de las pruebas de carga viral, la OMS no recomienda en estos momentos su uso como prueba de rutina que permita establecer cuando iniciar el tratamiento en entornos que seriamente limitados de recursos. Sin embargo, cabe esperar un acceso más amplio a métodos determinación de carga viral, lo que incidirá favorablemente al seguimiento del paciente en estos países de recursos limitados.

Es pertinente destacar que el actual Sistema de Clasificación de los Estadíos de la Infección y la Enfermedad de VIH en Adultos y Adolescentes de la OMS se diseñó hace varios años, por lo que presenta limitaciones. Por tanto, podría ser conveniente adaptar estos estadíos a los programas de nivel nacional. Con todo, los estadíos de la OMS continúan siendo una útil herramienta que proporcionan parámetros definidos para el inicio de la terapia en entornos de recursos limitados; y por lo que estos estadíos seguirán siendo aplicados en esta revisión.

Tabla A. Recomendaciones para el inicio de la terapia antirretroviral en adultos y adolescentes con infección de VIH documentada

Si la prueba del nivel de células CD4 está disponible:

- Estadío IV del VIH de la OMS independientemente del nivel de células CD4.
- Estadío III del VIH de la OMS (que incluye entre otros el consumo y desgaste corporal del VIH, diarrea crónica de etiología desconocida, fiebre prolongada de etiología desconocida, tuberculosis pulmonar, infecciones bacterianas invasivas recurrentes, o candidiasis mucosal persistente o recurrente) en combinación con el nivel de células CD4 $<350/\text{mm}^3$ para determinar el inicio del tratamiento ⁽¹⁾.
- Estadíos I o II del VIH de la OMS con un nivel de células CD4 $\geq 200/\text{mm}^3$ ⁽²⁾

Si la prueba del nivel de células CD4 no está disponible:

- Estadío IV del VIH de la OMS independientemente del nivel de linfocitos totales.
- Estadío III del VIH de la OMS (que incluye, entre otros, el consumo y desgaste corporal del VIH, diarrea crónica de etiología desconocida, fiebre prolongada de etiología desconocida, tuberculosis pulmonar, infecciones bacterianas invasivas recurrentes, o candidiasis mucosal persistente o recurrente) en combinación con el nivel total de linfocitos.
- Estadío II del VIH de la OMS con un nivel total de linfocitos $\geq 1200/\text{mm}^3$ ⁽³⁾

⁽¹⁾ Se aconseja emplear el nivel de células CD4 para determinar la necesidad de terapia inmediata. Por ejemplo, debido a que se puede presentar tuberculosis pulmonar en pacientes con cualquier nivel de células CD4, etiologías no relacionadas con el VIH (por ejemplo, diarrea crónica, fiebre prolongada) se pueden prestar a confusión.

⁽²⁾ No se ha establecido un nivel exacto de células CD4 sobre $200/\text{mm}^3$ para iniciar el tratamiento antirretroviral.

⁽³⁾ Cuando el nivel de células CD4 no está disponible, se le puede remplazar por el nivel total de linfocitos $\geq 1200/\text{mm}^3$ para iniciar el tratamiento antirretroviral, siempre y cuando el paciente presente síntomas relacionados con el VIH (Estadíos II o III). Esta prueba resulta inútil en pacientes asintomáticos. Por lo tanto, ante la ausencia de la prueba de células CD4, pacientes asintomáticos infectados con VIH (Estadío I) no deben recibir tratamiento debido a que no existe ningún otro indicador disponible en entornos severamente limitados de recursos.

IV. Tratamientos antirretrovirales de primera línea recomendados para adultos y adolescentes

Se alienta a los países para que empleen un enfoque de salud pública que permita facilitar y aumentar el uso del tratamiento antirretroviral en entornos de recursos limitados, según se esboza en la estrategia de la OMS “3 millones para el 2005”. Ello implica el desarrollo de programas de tratamiento antirretroviral que puedan estar al alcance de la mayoría de los pacientes que los requieran, en la medida de lo posible, y para lo que resulta necesaria la estandarización del es tratamiento antirretroviral. Se sugiere especialmente que los países elijan un tratamiento de primera línea y un número limitado de tratamientos de segunda línea, tomando en cuenta que se tendría que referir a tratamiento individual con especialistas médicos a los pacientes que no toleren los tratamientos de primera o de segunda línea o que no presenten mejoría con ellos. El uso de tratamientos estandarizados constituye un componente esencial del plan “3 millones para el 2005” y facilitará los esfuerzos de la OMS para asistir a los países miembros en el logro de este objetivo. Este es el enfoque para la selección de la terapia antirretroviral que preconiza este documento.

Las consideraciones para la selección del tratamiento antirretroviral, tanto a nivel del programa, como a nivel de cada paciente, deben incluir la potencia, el perfil de los efectos secundarios, los requerimientos de laboratorio para el seguimiento del paciente, el potencial para el mantenimiento de opciones de tratamientos futuros, el anticipado cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, las afecciones coexistentes (por ejemplo coinfecciones, anormalidades metabólicas), embarazo o el riesgo del mismo, el uso de medicamentos concomitantes (es decir, potenciales interacciones de fármacos), el potencial de infección con una cepa de virus que presente una susceptibilidad disminuida a uno o más tratamientos antirretrovirales, producto de una exposición previa a los antirretrovirales, ya sea durante la profilaxia o durante el propio tratamiento, y de manera muy importante, la disponibilidad y costo.

El uso de antirretrovirales de calidad garantizada[§] en combinaciones de dosis fija[#] (*FDCs*, sus siglas en inglés) o en empaques burbuja[¶] (*coblistar pack*, según su denominación en inglés) es otra importante

[§] Los medicamentos reunidos en las combinaciones de dosis fija, dentro del contexto de este documento, incluyen productos individuales que han sido creados para cumplir o superar los estándares internacionales de calidad, seguridad y eficacia. En el caso de combinaciones de fármacos cuyos componentes provienen de diferentes laboratorios, los estándares internacionales requieren estudios de bioequivalencia clínica para determinar que estos

consideración ya que se propicia un mayor cumplimiento del tratamiento y lo que puede, a su vez, limitar la aparición de resistencia al fármaco. Este uso también facilita el almacenamiento de los medicamentos antirretrovirales y la logística para su distribución. Consideraciones adicionales pertinentes en países en desarrollo incluyen el acceso a un número limitado de fármacos antirretrovirales, infraestructura médico asistencial limitada que incluya personal de recursos humanos, la necesidad de llevar fármacos a áreas rurales, una alta incidencia de tuberculosis y hepatitis B y/o C en la población, y la presencia de diversos tipos, grupos o subtipos de virus de VIH.

En la versión previa de estas pautas de tratamiento (abril de 2002) la OMS recomendó que los países deben de seleccionar un tratamiento de primera línea, e identificó los tratamientos compuestos por 2 nucleósidos y un no nucleósido, ya sea abacavir, o un inhibidor de proteasa. Desde que se publicaron las directrices de abril de 2002, muchos países han iniciado los programas de tratamiento antirretroviral, y han elegido su tratamiento de primera línea tomando en cuenta el modo en que se aplican los factores anteriormente mencionados en sus entornos específicos. Se ha optado en la mayoría de los programas de tratamiento en países en desarrollo por un régimen compuesto por dos nucleósidos y un no nucleósido inhibidor de transcriptasa inversa.

Los tratamientos de nucleósidos triples que incluyen abacavir (ABC) no fueron casi nunca seleccionados debido a su costo y a la preocupación por reacciones de hipersensibilidad; los tratamientos que incluyen un inhibidor de proteasa se consideraron la segunda opción, principalmente debido a su costo, a pesar de que han disminuido de precio últimamente. Se consideró también la administración de una gran cantidad de píldoras así como su perfil de efectos secundarios y su difícil logística que requiere en ocasiones mantener los fármacos bajo refrigeración.

componentes pueden intercambiarse. Más información sobre la precalificación de antirretrovirales de la OMS en la página de Internet: <http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/pilotproc/proc.shtml>

Las combinaciones de dosis fija se basan en el principio de incluir dos o más productos farmacológicamente activos en la misma píldora, cápsula, comprimido o solución.

¶ Los empaques burbuja son un grupo de dos o más píldoras, cápsulas o comprimidos que se incluyen en un mismo empaque de plástico o aluminio.

Durante la revisión de los tratamientos basados en no nucleósidos, el comité de redacción que preparó las presentes directrices consideró, tomando en cuenta la experiencia clínica con respecto a la eficacia y toxicidad de los componentes NRTI y NNRTI, la disponibilidad de combinaciones de dosis fija (Ver Apéndice D), el hecho de que no se requiera refrigerar los fármacos, la disponibilidad del fármaco y su costo, y concluyó que los cuatro regímenes que aparecen en la Tabla B son apropiados para tratamientos antirretrovirales de primera línea en adultos y adolescentes. Estos regímenes consisten en un NRTI de timidina [estaduvina (d4T) o zidovudina (ZDV)], un NRTI de tiacitidina [lamivudina (3TC)] y un NNRTI [nevirapina (NVP) o efavirenz (EFV)].

La elección entre la estaduvina (d4T) y la zidovudina (ZDV) debe realizarse según el país conforme a consideraciones locales, aunque se recomienda tener ambos fármacos a disposición. Al inicio del tratamiento se tolera mejor la d4T y no se requiere seguimiento de la hemoglobina. En países desarrollados, no obstante, de entre los NRTI, la d4T se ha asociado constantemente con lipoatrofia y otras anormalidades metabólicas que incluyen acidosis láctica, particularmente cuando se combina con didanosina (ddI). También puede causar neuropatía periférica y pancreatitis. La ZDV se ha implicado con complicaciones metabólicas de la terapia, aunque en una menor medida que la d4T. Los efectos secundarios en la fase inicial del tratamiento son frecuentes con ZDV (cefalea, náuseas) y puede provocar anemia severa y neutropenia, lo que requiere, al menos, realizar un seguimiento del nivel de hemoglobina antes y durante el tratamiento con ZDV. La estaduvina (d4T) y la zidovudina (ZDV) pueden remplazarse mutuamente en caso de intolerancia, excepto en casos en que se sospeche acidosis láctica en los que ninguno de estos fármacos debe ser prescrito. Sin embargo, la necesidad inicial de un seguimiento menos exhaustivo de laboratorio puede contribuir con la elección de d4T como el nucleósido para la mayoría de los pacientes en programas antirretrovirales en entornos con limitaciones severas de recursos que tienen como objetivo aumentar la terapia rápidamente.

La lamiduvina (3TC) es un potente NRTI con un excelente historial de eficacia, seguridad y tolerancia. Puede administrarse una o dos veces al día y ha sido incorporada a varias combinaciones de dosis fija. La emtricitabina (FTC) es un análogo de nucleósido recientemente aprobado y está estructuralmente

relacionado con la lamiduvina (3TC), comparte su perfil de resistencia, y se puede administrar una vez al día¹⁰. Actualmente está siendo sometida a pruebas donde la consideran como un producto coformulado con fumarato disoproxil tenofovir (TDF). Debido a la relativamente reciente aprobación de FTC en un limitado número de países, éste no se incluye en las recomendaciones de tratamientos de primera línea de la OMS; esta situación podría cambiar con base en futuras experiencias con el fármaco, su disponibilidad y costo.

El componente dual de los nucleósidos d4T/ddI ya no se recomienda como parte de tratamientos de primera línea debido a su perfil de toxicidad, particularmente en mujeres embarazadas¹¹. Cabe insistir que no se deben usar juntos los fármacos ZDV y d4T ya que se ha comprobado el antagonismo entre ellos¹².

El fumarato disoproxil tenofovir (TDF) tiene una larga vida media intracelular y por tanto puede ser usado como parte de tratamientos compuestos por tres fármacos con una administración diaria. Se ha observado que el TDF es un efectivo componente de tratamientos de primera línea en combinación con lamiduvina (3TC) y efavirenz (EFV)^{13,14}. Generalmente se tolera bien el TDF a pesar de algunos informes de insuficiencia renal en pacientes que lo han recibido¹⁵⁻¹⁷. No obstante, la experiencia a nivel mundial con este fármaco es aún relativamente limitada. Además, aun existe el problema en países en desarrollo de su limitada disponibilidad y su relativamente alto costo. En consecuencia, en lo que respecta al propósito de estas directrices, la discusión de su uso quedará restringida a terapias de segunda línea. A medida que aumente la experiencia con el uso de TDF, la disponibilidad y se resuelvan los problemas de costo en entornos de recursos limitados, se podría considerar su inclusión en los tratamientos de primera línea recomendados por la OMS.

Los tratamientos basados en NNRTI son actualmente las combinaciones más comúnmente prescritas para la terapia inicial a nivel mundial. Estos tratamientos son potentes y relativamente sencillos pero son inactivos contra el VIH-2 y el grupo O de VIH-1. El efavirenz (EFV) y la nevirapina (NVP) son potentes NNRTI con eficacia clínica comprobada cuando son administrados en los tratamientos de combinación

apropiadas. Sin embargo, las diferencias en los perfiles de toxicidad, el potencial de interactuar con otros tratamientos, y el costo, conducen a la formulación de recomendaciones positivas y negativas para su uso^{13,18-24}. La NVP tiene una alta incidencia de erupción cutánea que puede ser severa y un alto riesgo de hepatotoxicidad que pueden poner en peligro la vida del paciente. Por lo tanto, la NVP se torna menos indicada para tratar pacientes que utilizan otros medicamentos hepatotóxicos, o que puedan causar tanto erupción cutánea como hepatotoxicidad, como la rifampicina.

Los principales efectos tóxicos asociados al EFV están relacionados con el sistema nervioso central, teratogénesis y erupción cutánea; este último signo es más frecuente en niños que en adultos, es leve, y por lo general no requiere que se abandone el tratamiento. Los síntomas del sistema nervioso central típicamente disminuyen luego de 10 a 14 días a lo sumo, pero no sucede en todos los pacientes. Se debe evitar la administración de EFV a pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica severa y cuando se pueda presentar embarazo o durante el embarazo. Se debe considerar el EFV como el NNRTI más indicado para pacientes con tuberculosis y la NVP debe ser la mejor opción para mujeres en edad fértil o que estén embarazadas. No se debe administrar EFV a mujeres en edad fértil, a menos que se garantice el uso de anticonceptivos orales efectivos. Sin embargo, es importante resaltar que el EFV podría interactuar con métodos contraceptivos orales.

Se dispone de la NVP como parte de una combinación de dosis fija de tres medicamentos y puede ser utilizado cuando estén disponibles formulaciones de calidad garantizada y de bioequivalencia comprobada. El uso del enfoque del “formulario” de 5 medicamentos (d4T o ZDV) + 3TC + (NVP o EFV) aquí expuesto, se traduce prácticamente en cuatro posibles tratamientos (Tabla B) y ofrece las opciones para sustituir un medicamento en caso de que presente toxicidad (Tabla C). Se considera con respecto a la eficacia de los regímenes de tratamiento estandarizados, que cada uno de estos tratamientos posee la potencia, por lo tanto la elección de un régimen como tratamiento principal por parte de un país debe estar determinada por otros factores. En la Tabla B se presentan algunos de los factores que deben ser tomados en cuenta para la elección del tratamiento principal.

Los antirretrovirales en combinaciones de dosis fija o en empaques burbuja poseen ventaja con respecto a las presentaciones convencionales de medicamentos: son herramientas útiles que simplifican el tratamiento y promueven su cumplimiento. Además, este tipo de presentación de medicamentos reduce considerablemente los errores de prescripción, mejora el acatamiento de los trabajadores de salud pública de los estándares de tratamiento, reduce los errores de administración, y mejora el manejo de los medicamentos, también, debido a un menor número de fármacos y a una fecha de vencimiento única, simplifican los planes de compra, adquisición, distribución y almacenamiento de los medicamentos, ya que se necesita un menor número de fármacos y en volúmenes menores, y reduce el riesgo de un uso inapropiado de los medicamentos individuales. Las combinaciones de dosis fija presentan dificultades cuando se trata de dosis individualizadas de los componentes, en el tratamiento de niños y la vida media diferencial de los medicamentos cuando se interrumpe el tratamiento. En el momento de elección también se deben tomar en cuenta los requerimientos de seguimiento mediante pruebas de laboratorio (Vea Sección VI).

Cuando se elige como tratamiento de primera línea al régimen d4T/3TC/NVP o al régimen ZDV/3TC/NVP, también es importante considerar la disponibilidad de la combinación de los dos fármacos (d4T/3TC o ZDV/3TC) para el uso de dosis iniciales de nevirapina (NVP) durante las dos primeras semanas de tratamiento y para tratar la toxicidad asociada con la NVP (Ver Apéndice D). Se debe disponer de otros fármacos a nivel de hospitales de distrito (nivel 2) y de región (nivel 3). Este enfoque jerárquico de la disponibilidad del tratamiento antirretroviral se puede comparar a la estrategia de seguimiento del sistema de salud (Ver Sección VI).

Tabla B. Regímenes antirretrovirales de primera línea para adultos y adolescentes y consideraciones para la elección de tratamiento

Régimen antirretroviral	Principales toxicidades posibles	Uso en mujeres en edad fértil o embarazadas	Uso con infección concomitante de tuberculosis ⁽¹⁾	Disponibilidad como combinación de dosis fija de tres fármacos	Requerimientos para el seguimiento de laboratorio	Precio en países menos adelantados para junio 2003 (US\$/año) ⁽⁴⁾

d4T/3TC/NVP	Neuropatía, pancreatitis y lipoatrofia relacionados con d4T. Hepatotoxicidad y erupción severa relacionadas con NVP.	Sí	Sí, durante fases no iniciales del tratamiento de la tuberculosis, que no incluyan rifampicina. Usar cautelosamente en tratamientos basados en rifampicina ⁽¹⁾	Sí	No	281-358
ZDV/3TC/NVP	Intolerancia gastrointestinal, anemia y neutropenia, relacionadas con ZDV. Hepatotoxicidad y erupción severa relacionadas con NVP.	Sí	Sí, durante fases no iniciales del tratamiento de la tuberculosis, que no incluyan rifampicina. Usar cautelosamente en tratamientos basados en rifampicina ⁽¹⁾	Sí ⁽³⁾	Sí	383-418
d4T/3TC/EFV	Neuropatía, pancreatitis y lipoatrofia relacionados con d4T. Toxicidad del SNC y posible teratogénesis relacionadas con EFV.	No ⁽²⁾	Sí, aunque no se debe administrar EFV a mujeres embarazadas o en edad fértil, a menos de que se garantice una contracepción efectiva.	No. EFV no disponible en combinaciones de dosis fija. No obstante, existe una disponibilidad parcial para ZDV y 3TC ⁽³⁾ .	No	350-1.086
ZDV/3TC/EFV	Intolerancia gastrointestinal, anemia y neutropenia, relacionadas con ZDV. Toxicidad del SNC y posible teratogénesis relacionadas con EFV.	No ⁽²⁾	Sí, aunque no se debe administrar EFV a mujeres embarazadas o en edad fértil, a menos de que se garantice una contracepción efectiva.	No. EFV no disponible en combinaciones de dosis fija. No obstante, existe una disponibilidad parcial para ZDV y 3TC.	Sí	611-986

- (1) Ver Sección VIII.C (Enfermos de tuberculosis con infección concomitante por VIH).
- (2) Ver Sección VIII.A (Mujeres en edad fértil o embarazadas).
- (3) Estas combinaciones no han sido evaluadas por la OMS, pero pueden ser empleadas si se encuentran disponibles formulaciones de calidad garantizada y bioequivalencia comprobada.
- (4) Fuente: *Sources and prices of selected medicines and diagnostics for people living with HIV/AIDS, June 2003* (www.who.int/HIV_AIDS)

Consideraciones adicionales para la terapia de primera línea que incluyen el tratamiento de VIH-2 e infecciones VIH-1 del Grupo O

Tratamientos basados en inhibidores de proteasa (IP)

Si bien los regímenes basados en inhibidores de proteasa son aceptados como parte de los estándares de tratamientos iniciales, su alto costo con respecto a los regímenes basados en NNRTI hace difícil su uso en países de recursos limitados que buscan aumentar este tratamiento. Las ventajas de los tratamientos que se basan en inhibidores de proteasa (por ejemplo, un inhibidor de proteasa y dos NRTI) son su eficacia clínica comprobada y una completa descripción de su toxicidad. Como desventajas, se deben administrar un gran número de pastillas, en algunos casos deben administrarse acompañados de agua y alimento, presentan interacciones significativas con otros fármacos (que excluyen o complican su uso conjunto con tratamientos para la tuberculosis que emplean rifampicina), se pueden presentar anormalidades metabólicas, existe la necesidad de mantener bajo refrigeración los fármacos estimulados por ritonavir, y no disponen de coformulaciones con NRTI. Por lo tanto, en las presentes pautas, los tratamientos basados en inhibidores de proteasa se reservan para la terapia de segunda línea (Ver Sección VII).

Sin embargo, los tratamientos basados en inhibidores de proteasa deben ser también considerados como terapias de primera línea en casos donde exista la preocupación por presencia de resistencia de NNRTI (por ejemplo, prevalencia en la comunidad de >5-10%)²⁵, tipos virales con insensibilidad conocida hacia los NNRTI (por ejemplo, grupo O de VIH-2 o VIH-1) o intolerancia de agentes de la clase NNRTI. Entre las consideraciones se incluye además (d4T o ZDV) + 3TC combinados ya sea con lopinavir/ritonavir (LPV/r), saquinavir/ritonavir (SQV/r), indinavir/ritonavir (IDV/r), o nelfinavir (NFV) según la o las opciones establecidas por las prioridades de los programas nacionales. Los inhibidores de proteasa estimulados por ritonavir se han convertido en primera opción debido a su alta potencia²⁶ y a que implican

relativamente pocos problemas con respecto al número de píldoras; sin embargo, en muchos países con escasos recursos plantean problemas debido a que requieren mantenerse bajo refrigeración y un frecuente seguimiento de laboratorio. El lopinavir/ritonavir (LPV/r) se administra dos veces al día y se tolera relativamente bien, pero produce frecuentemente un aumento de los niveles de lípidos en plasma. El saquinavir/ritonavir (SQV/r) puede administrarse una vez al día, es conocido por alcanzar niveles adecuados de sangre durante el embarazo, y es compatible con la administración paralela de rifampicina. No obstante, existe una ciertos problemas en lo que respecta al número de píldoras en las formulaciones que se encuentran disponibles actualmente y los efectos secundarios gastrointestinales son frecuentes.

Por otra parte, a pesar de que el nelfinavir (NFV) es considerado menos potente que lopinavir/ritonavir (LPV/r), resulta una alternativa aceptable, ha sido utilizado ampliamente durante el embarazo y no requiere refrigeración. No obstante, el nelfinavir es menos efectivo contra la infección de VIH-2 que otros inhibidores de la proteasa³⁶. El indinavir/ritonavir (IDV/r) se puede considerar también como una alternativa aunque se le asocie con incidencia moderada de efectos renales adversos, particularmente nefrolitiasis, y requiere hidratación intensa.

El papel del atazanavir (ATV), inhibidor de proteasa recientemente aprobado en entornos de recursos limitados es incierto actualmente. Este fármaco posee la ventaja de una administración diaria y no induce hiperlipidemia cuando se administra sin estimulación de ritonavir. Puede administrarse incluso con bajas dosis de ritonavir para aumentar su potencia^{27,29}. El ATV es una alternativa razonable, aunque se conozca más de los otros inhibidores de proteasa anteriormente mencionados; a medida que se aclare el panorama del ATV en cuanto al costo, experiencia clínica y disponibilidad, se podrán realizar recomendaciones más firmes.

Tratamientos basados en tres NRTI

En la edición de 2002 de las presentes directrices, se consideró el régimen ZDV/3TC/abacavir (ABC) como el más fácil de cumplir tanto del punto de vista del paciente como del programa. Se administran dos píldoras diarias sin interacción significativa de los fármacos. Las principales desventajas fueron la falta

de certeza acerca de su potencia ante la presencia de altas cargas virales en pacientes con enfermedad en estadios avanzados, falta de certeza que los fármacos, en especial ABC, estarían disponibles en un precio asequible y el potencial de reacciones fatales de hipersensibilidad al ABC.

Datos recientemente publicados en el Estudio A5095 del Grupo de Ensayos Clínicos de SIDA (*AIDS Clinical Trials Group*, según su denominación en inglés) demuestran que el tratamiento de zidovudina (ZDV), lamiduvina (3TC) y abacavir (ABC) tiene una tasa de falla virológica significativamente más alta que cualquiera de los otros dos tratamientos del estudio, 21% y 10% respectivamente con un seguimiento promedio de 32 semanas³⁰. Los otros dos tratamientos del estudio fueron ZDV/3TC/efavirenz o ZDV/3TC/ABC/EFV. Es importante resaltar que se observaron diferencias significativas en la respuesta virológica en pacientes con cargas virales superiores a y menores de 100.000 copias de ARN VIH/ml. Fue un estudio ciego con respecto a los otros dos tratamientos que contenían efavirenz (EFV). La incorporación de estos hallazgos a la práctica clínica y a la política de procedimientos plantea un reto debido a las ventajas observadas en el régimen de tres nucleósidos, en particular el atractivo que supone su uso en el caso de presentarse también infección de tuberculosis.

Cabe observar que la eficacia del tratamiento ZDV/3TC/ABC del estudio A5095 resultó similar a la de ensayos previos del mismo tratamiento con pacientes que no han recibido tratamiento anteriormente^{85,86}. De igual manera, resultan semejantes las respuestas de las células CD4 al tratamiento ZDV/3TC/ABC y del tratamiento de efavirenz (EFV). Sin embargo, la inferioridad virológica de tratamiento ZDV/3TC/ABC con respecto a los tratamientos basados en EFV en pruebas de comparación directa coloca esta combinación triple de nucleósidos en un nivel de consideración más bajo aunque no se descarta considerarlo seriamente como opción de tratamiento. Podría resultar útil, por ejemplo, cuando no se puede emplear NNRTI debido a intolerancia o resistencia farmacológica o cuando tratamientos a base de inhibidores de proteasa no se encuentren disponibles.

Particularmente, el tratamiento ZDV/3TC/ABC es una alternativa viable para pacientes que presenten también tuberculosis, cuando se administre al mismo tiempo terapia antirretroviral y terapia para la

tuberculosis. A los fines de las presentes directrices, se considera al tratamiento de tres nucleósidos, ZDV/3TC/ABC, como una segunda opción para la terapia inicial en situaciones específicas, por ejemplo, infección activa y simultánea de tuberculosis e infección por VIH-2. También es importante resaltar que la prueba DART que se realiza actualmente, en el tratamiento de 3000 pacientes africanos que nunca han recibido tratamiento antirretroviral, aportará información adicional vital sobre la eficacia del tratamiento ZDV/3TC/ABC, en comparación con los tratamientos ZDV/3TC/TDF y ZDV/3TC/NVP⁸⁴.

No se debe dar por sentado que todos los tratamientos de 3 NRTI son equiparables, cada combinación triple de NRTI debe ser considerada individualmente. Este aspecto se puede ilustrar mediante el estudio recientemente publicado de la combinación de tenofovir (TDF), lamiduvina (3TC) y abacavir (ABC) que se administró una vez al día y que presentó una alta tasa de falla virológica (49%) y una alta incidencia de mutación K65R; esta mutación le otorga resistencia cruzada a los análogos de nucleósido, que no sean zidovudina (ZDV)³¹. De acuerdo con estos datos, se debe evitar esta combinación en específico. De manera similar, en un estudio piloto de 24 pacientes, la combinación tenofovir (TDF), didanosina (ddI) y lamiduvina (3TC) administrada una vez al día produjo una tasa de falla virológica de 91% y una alta incidencia de mutación K65R³². Otro estudio reciente arrojó como resultados una baja eficacia y alta frecuencia de reacciones adversas con el tratamiento estaduvina (d4T), didanosina (ddI) y abacavir (ABC)³³. Por tanto, debe evitarse estas combinaciones.

V. Razones para cambiar el tratamiento antirretroviral en adultos y adolescentes

Se podrían necesitar cambios en el tratamiento antirretroviral debido a que se presente toxicidad o a la falta de respuesta al tratamiento.

Toxicidad. Se relaciona la toxicidad con la ausencia de capacidad de tolerar los efectos secundarios de la medicación y con la posible significativa disergia de un órgano. Se puede realizar un seguimiento clínico de la toxicidad con base en la información proporcionada continuamente por el paciente y los exámenes físicos; se podría incluir un número limitado de pruebas de laboratorio según el específico

tratamiento de combinación que es empleado y a las posibilidades de cada entorno de atención sanitaria.

Si se requiere de un cambio de régimen debido a que no existe respuesta al tratamiento, se utilizará un tratamiento de segunda línea. Cuando se identifica la relación de la toxicidad con un fármaco en específico del tratamiento, este último puede ser remplazado con otro fármaco que no tenga los mismos efectos secundarios, por ejemplo, sustituir d4T por ZDV, en caso de anemia; o NVP por EFV, debido a toxicidad del sistema nervioso central o en caso de embarazo.

Dado el limitado número de opciones para las combinaciones de tratamiento antirretroviral disponibles en ambientes de recursos limitados, se recomienda elegir sustituciones de fármacos viables de tal forma que se reduce al mínimo el cambio temprano a nuevos tratamientos alternativos. La Tabla C presenta las opciones de cambio de medicación de primer nivel debido a toxicidad para las cuatro combinaciones de tratamiento que aparecen en la Tabla B. Se recomienda referir al paciente a centros hospitalarios distritales o regionales en caso de que se ponga en peligro su vida o en situaciones clínicas más complejas.

Tabla C. Principales toxicidades potenciales de los tratamientos antirretrovirales de primera línea y recomendaciones para la sustitución de fármacos

Régimen	Toxicidad	Substitución de fármaco
d4T/3TC/NVP	- Neuropatía o pancreatitis relacionada con d4T - Lipoatrofia relacionada a d4T - Severa hepatotoxicidad relacionada con NVP - Exantema severo (aunque no amenaza la vida del paciente) relacionado con NVP - Exantema que amenaza la vida del paciente (síndrome Stevens-Johnson o epidermolisis bulosa)	- Cambio de d4T por ZDV - Cambio de d4T por TDF o ABC ⁽²⁾ - Cambio de NVP por EFV (excepto durante embarazo) - Cambio de NVP por EFV - Cambio de NVP por IP ⁽¹⁾

ZDV/3TC/NVP	• Intolerancia gastrointestinal persistente o severa toxicidad hematológica relacionada con ZDV • Severa hepatotoxicidad relacionada con NVP • Exantema severo (aunque no amenaza la vida del paciente) relacionado con NVP • Exantema que amenaza la vida del paciente (síndrome Stevens-Johnson o epidermolisis bulosa)	• Cambio de ZDV por EFV • Cambio de NVP por EFV (excepto durante embarazo. En este caso, cambiar por NFV, LPV/r o ABC) • Cambio de NVP por EFV • Cambio de NVP por IP⁽¹⁾
d4T/3TC/EFV	• Neuropatía o pancreatitis relacionada con d4T • Lipoatrofia relacionada con d4T • Toxicidad persistente del sistema nervioso central relacionada con EFV	• Cambio de d4T por ZDV • Cambio de d4T por TDF o ABC ⁽²⁾ • Cambio de EFV por NVP
ZDV/3TC/EFV	• Intolerancia gastrointestinal persistente o severa toxicidad hematológica relacionada con ZDV • Toxicidad persistente del sistema nervioso central relacionada con EFV	• Cambio de ZDV por d4T • Cambio de EFV por NVP
⁽¹⁾ Inhibidores de proteasa (IP) pueden ser LPV/r o SQV/r. Se pueden considerar como alternativas IDV/r o NFV (Ver texto). ⁽²⁾ La sustitución de d4T generalmente no revierte la lipoatrofia, aunque puede tornar más lenta su progresión. Se puede considerar a TDF y ABC como alternativas, aunque su disponibilidad se encuentra actualmente limitada en entornos de recursos limitados. Si no se encuentran disponibles TDF o ABC, se pueden considerar como alternativas adicionales ddI o ZDV.		

Falta de respuesta al tratamiento. La falta de respuesta al tratamiento puede ser establecida clínicamente con la evaluación del desarrollo de la enfermedad, inmunológicamente mediante el nivel de células CD4, y/o virológicamente a través de la carga viral. Es necesario establecer la diferencia entre la

evolución clínica de la enfermedad y el síndrome de reconstitución inmune, este último puede ser observado en las primeras etapas del tratamiento antirretroviral. Este síndrome se caracteriza por la aparición de síntomas de una enfermedad oportunista unas pocas semanas luego de iniciar la potente terapia antirretroviral en el marco de una inmunodeficiencia avanzada, como una respuesta inflamatoria a una previa infección oportunista subclínica. También es posible que esta reconstitución inmunológica pueda conducir a apariciones atípicas de algunas infecciones oportunistas.

En la Tabla D se presentan los criterios clínicos y del nivel de células CD4 relacionados con la falta de respuesta al tratamiento. Ya que las pruebas de carga viral generalmente no se encuentran disponibles en entornos de recursos limitados, se recomienda que los programas empleen, en primer lugar criterios clínicos, y cuando se encuentren disponibles, criterios de acuerdo con el nivel de células CD4 para establecer que no se ha presentado respuesta al tratamiento.

Igualmente, las pruebas de resistencia al fármaco no formarán parte de la rutina del cuidado clínico en ambientes de recursos limitados en el futuro cercano, es por ello que no se les incluye en las presentes recomendaciones. Sin embargo, se debe reconocer posteriormente que en los países en desarrollo, la falta de respuesta al tratamiento podría ser detectada únicamente mediante criterios clínicos y/o basados en el nivel de células CD4. Ello ofrece una mayor oportunidad para que las mutaciones resistentes a los fármacos evolucionen antes de que se realice el cambio en el régimen de tratamiento. De esta manera puede comprometerse el componente NRTI del tratamiento alternativo mediante la resistencia cruzada del tipo de fármaco (Ver Sección VII).

Tabla D. Consideraciones clínicas y del nivel de células CD4 para determinar la falta de respuesta al tratamiento en adultos y adolescentes seropositivos

Signos clínicos de la falta de respuesta al tratamiento	Criterios del nivel de células CD4 que indican la falta de respuesta al tratamiento
Aparición de nuevas infecciones oportunistas o de malignidad, lo que se traduce como una evolución clínica de la enfermedad. Estos síntomas deben diferenciarse del síndrome de	Regresión del nivel de células CD4 al nivel inicial antes de administrar el tratamiento o a un nivel mucho menor, sin que exista una infección concomitante que explique

reconstitución inmunológica que puede presentarse en los primeros 3 meses del tratamiento antirretroviral ⁽¹⁾. Este síndrome no indica la falta de respuesta al tratamiento y la infección oportunista debe ser tratada según lo acostumbrado, sin realizar cambios en el régimen antirretroviral. • Reaparición de infección oportunista ⁽²⁾. • Inicio o reaparición de las condiciones del Estadio III de la OMS, que incluyen entre otros consumo y desgaste corporal, diarrea crónica de etiología desconocida, fiebre prolongada de etiología desconocida, infecciones bacterianas invasivas recurrentes, o candidiasis mucosal recurrente/persistente.	esta disminución transitoria del nivel de células CD4. • Descenso mayor del 50% del nivel de células CD4 con respecto al nivel máximo alcanzado durante el tratamiento, sin que exista una infección concomitante que explique esta disminución transitoria del nivel de células CD4⁽³⁾.
(1) El síndrome de reconstitución inmunológica se caracteriza por la aparición de síntomas de enfermedades oportunistas unas pocas semanas después de iniciar la potente terapia antirretroviral en el caso de inmunodeficiencia avanzada, como una respuesta inflamatoria a una infección oportunista subclínica previa. También es posible que esta reconstitución inmunológica pueda producir apariciones atípicas de infecciones oportunistas. (2) La reaparición de tuberculosis no es evidencia de la progresión de la enfermedad de VIH, ya que se puede presentar la infección nuevamente. Es necesario realizar evaluaciones clínicas. (3) Si el paciente es asintomático y la falta de respuesta al tratamiento se determinó sólo mediante los criterios del nivel de células CD4, se debe considerar si se dispone de los recursos necesarios realizar una nueva prueba del nivel de células CD4 para confirmar que no existe respuesta al tratamiento.	

VI. Seguimiento clínico y de laboratorio

La OMS recomienda que en entornos de recursos limitados la evaluación clínica básica antes de iniciar la terapia antirretroviral que incluya documentación de la historia médica del paciente, identificación de enfermedades presentes o pasadas relacionadas con el VIH y de condiciones médicas que se presenten al mismo tiempo que la infección del VIH, tales como tuberculosis o embarazo, que pueden influir en el momento de inicio y en la elección del tratamiento antirretroviral, y en los síntomas y signos físicos presentes. La tuberculosis activa debe ser tratada de acuerdo a los programas nacionales de control de esta enfermedad.

Con el propósito de promover el uso de la terapia antirretroviral en entornos de recursos limitados, la OMS ha jerarquizado recomendaciones de seguimiento conforme a los niveles hospitalarios de centros primarios de salud (nivel 1), hospitales distritales (nivel 2), y centros regionales de referencia de pacientes (nivel 3) (Tabla E). La OMS reconoce la importancia del seguimiento de laboratorio para la eficacia y seguridad del tratamiento, pero no desea establecer restricciones en la infraestructura con respecto a la realización de estas pruebas que limiten inapropiadamente el esfuerzo de promoción del tratamiento antirretroviral.

Tabla E. Pruebas de laboratorio recomendadas para los diferentes niveles asistenciales durante el seguimiento del tratamiento antirretroviral en entornos de recursos limitados ⁽¹⁾

Nivel de centros asistenciales primarios (nivel 1)	Nivel de hospitales distritales (nivel 2)	Nivel de centros asistenciales regionales de referencia de pacientes (nivel 3)
Prueba rápida de anticuerpos al VIH	Prueba rápida de anticuerpos al VIH	Prueba rápida de anticuerpos al VIH
Hemoglobina (si se considera el uso de ZDV) ⁽²⁾	Alternativa de prueba rápida de anticuerpos al VIH basada en segundo procedimiento serológico.	Hematología completa y diferencial
Prueba de embarazo ⁽⁴⁾	Hematología completa y diferencial	Nivel de células CD4+ ⁽³⁾
Frotis de esputo para detectar tuberculosis (si no se dispone de microscopia)	Nivel de células CD4+ ⁽³⁾	Química completa serológica (que incluyendo entre otros electrolitos, función renal, enzimas hepáticas, lípidos)
	Alanina aminotransferasa	Prueba de embarazo ⁽⁴⁾
	Prueba de embarazo ⁽⁴⁾	Frotis de esputo para detectar tuberculosis
	Frotis de esputo para detectar tuberculosis	Prueba de carga viral ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ En esta tabla sólo se consideran las pruebas apropiadas para el adecuado seguimiento de la toxicidad, la eficacia y las dos condiciones concomitantes predominantes de la terapia antirretroviral (embarazo y tuberculosis). No se plantea que este seguimiento sea exhaustivo si se le compara con otras pruebas de diagnóstico que son importantes para la atención integral de pacientes con VIH y para los que existen otros recursos. ⁽²⁾ En centros asistenciales primarios donde no se disponga de laboratorios o donde no exista una hemoglobinometría de laboratorio, se puede usar la escala de color de hemoglobina de la OMS conjuntamente con los signos clínicos para evaluar la anemia (Más detalles en la página de Internet www.who.int/bct/). ⁽³⁾ La promoción de la terapia antirretroviral, según la estrategia de la OMS “3 millones para el 2005” (Ver estas pautas también), no requiere que exista uniformidad en las pruebas de células CD4 pero la OMS trabajará con los Estados miembros para hacerlo realidad debido a la utilidad de esta prueba en el seguimiento del paciente. ⁽⁴⁾ No se debe administrar efavirenz (EFV) a mujeres en edad fértil a menos de que se asegure una adecuada contracepción, ni a mujeres en el primer o segundo trimestre de embarazo. ⁽⁵⁾ Debido a los problemas técnicos y de costo de la prueba de carga viral, esta evaluación no se recomienda como parte de las presentes pautas de tratamiento. Sin embargo, gracias a tecnologías eficaces en función de los costos, los centros regionales de referencia de pacientes podrían contar con esta útil prueba de determinación de falta de tratamiento.		

Esta sección trata el seguimiento clínico básico y de laboratorio indicado para las recomendaciones de tratamientos de primera línea de la OMS que aparecen en la Tabla B. Estas recomendaciones están diseñadas para ser aplicadas en los niveles correspondientes a centros asistenciales de la comunidad y/o hospitales distritales que trabajen con el respaldo de centros regionales de referencia de pacientes. Es necesario que los gerentes de los programas nacionales colaboren con la OMS para aplicar la estrategia de “3 millones para el 2005” establezcan políticas nacionales específicas con respecto a cómo y dónde se va a tomar la decisión de iniciar el tratamiento individualmente en pacientes. De igual manera, las interacciones específicas de los niveles de sistema de asistencia médica que sirvan para llevar a niveles máximos la eficacia y la seguridad de la terapia antirretroviral deben decidirse a nivel de los programas nacionales.

La evaluación clínica y de laboratorio debe considerarse en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral y durante el tratamiento. Muchos estudios clínicos realizados en países desarrollados y en países en desarrollo han demostrado una significativa relación entre el nivel total de linfocitos y el nivel de células CD4 en pacientes sintomáticos⁴⁻⁹. Por lo tanto, aunque no se cuente con la prueba de células

CD4, se pueden emplear otras pruebas sencillas como la de la hemoglobina y la del nivel total de linfocitos como indicadores de laboratorio para iniciar la terapia altamente activa (*Highly Active Antirretroviral Therapy*, HAART) en entornos de recursos limitados. Para las cuatro recomendaciones de tratamiento de primera línea, la evaluación clínica inicial es la misma y debe incluir:

- Determinación del estadio de la enfermedad del VIH.
- Establecimiento de la existencia de condiciones médicas concomitantes (por ejemplo, tuberculosis, embarazo, enfermedades psiquiátricas importantes).
- Descripción de las medicaciones concomitantes, incluidos los tratamientos tradicionales.
- Peso del paciente.
- Evaluación del paciente, para determinar que se encuentra en condiciones de iniciar el tratamiento.

La evaluación clínica, una vez iniciado el tratamiento, debe incluir:

- Evaluación de los signos de toxicidad posible a los fármacos (Ver Tabla D)
- Evaluación del cumplimiento del tratamiento.
- Evaluación de la respuesta del paciente al tratamiento.
- Peso del paciente.
- Consideraciones de seguimiento básico de laboratorio (Ver Tabla F).

Tabla F. Seguimiento básico de laboratorio para los tratamientos antirretrovirales de primera línea recomendados en centros asistenciales primarios (nivel 1) y en hospitales distritales (nivel 2)

Tratamiento	Evaluación de laboratorio al iniciar el tratamiento	Evaluación durante el tratamiento
d4T/3TC/NVP	Nivel de células CD4 deseable pero no obligatorio	Determinación directa de síntomas de toxicidad mediante alanina aminotransferasa Nivel de células CD4 cada 6 a 12 meses para determinar eficacia, si se dispone de esta prueba

ZDV/3TC/NVP	Hemoglobina recomendable Hematología completa, nivel de células CD4 deseables pero no obligatorios	Determinación directa de síntomas de toxicidad mediante hemoglobina, linfocitos, alanina aminotransferasa Nivel de células CD4 cada 6 a 12 meses para determinar eficacia, si se dispone de esta prueba
d4T/3TC/EFV	Prueba de embarazo obligatoria Nivel de células CD4 deseable pero no obligatorio	Prueba directa de síntomas de toxicidad que no se requiere de manera rutinaria Nivel de células CD4 cada 6 a 12 meses para determinar eficacia, si se dispone de esta prueba
ZDV/3TC/EFV	Prueba de embarazo obligatoria Hemoglobina recomendable Hematología completa, nivel de células CD4 deseables pero no obligatorios	Determinación directa de síntomas toxicidad mediante hemoglobina, linfocitos Nivel de células CD4 cada 6 a 12 meses para determinar eficacia, si se dispone de esta prueba

Necesidad de aumentar las pruebas de laboratorio

La OMS reconoce las restricciones actuales en las pruebas de laboratorio en entornos de recursos limitados, y la estrategia "3 millones para el 2005" está diseñada para realizar progresos con los recursos de que se dispone en cada entorno. La OMS trabajará con los estados miembros y con los fabricantes de pruebas diagnósticas para promover la infraestructura de laboratorio a nivel nacional de modo que se disponga de manera generalizada de la prueba de células CD4, que exista una mayor disponibilidad de pruebas automáticas de hematología y química de sangre, y que se disponga a nivel regional de la prueba de carga viral. Para lograr estos objetivos se requieren metodologías uniformes y eficaces en función de los costos a nivel nacional así como asegurar el suministro de reactivos y mantenimiento de equipos.

VII. Opciones de tratamiento antirretroviral en caso de ineficacia de las combinaciones de tratamiento de primera línea en adultos y adolescentes

La OMS recomienda que se cambie el régimen antirretroviral por completo de una combinación de tratamiento de primera línea a otra de segunda línea en caso de ineficacia de tratamiento. El nuevo tratamiento de segunda línea deberá utilizar fármacos que continúen combatiendo la cepa del virus correspondiente y que incluya, de manera ideal, al menos tres fármacos nuevos, con por lo menos uno de ellos de una nueva clase de fármacos, para aumentar las probabilidades de éxito del tratamiento y reducir al mínimo el riesgo de resistencia cruzada.

La Tabla G presenta los regímenes de segunda línea que se podrían considerar en adolescentes y adultos para los tratamientos de primera línea identificados en la Tabla B. Cuando se utilice (d4T o ZDV) + 3TC como parte del tratamiento de primera línea, la resistencia cruzada del nucleósido podría comprometer la potencia de los componentes duales de nucleósido alternativos del tratamiento de segunda línea, en particular cuando se presente falla virológica prolongada. En este caso se debe contar con opciones alternativas prácticas concebidas para brindar la mayor actividad antiviral posible. Dada la resistencia cruzada que existe entre d4T y ZDV, los tratamientos de segunda línea que podrían ofrecer una mayor actividad antiviral incluyen TDF/ddI o ABC/ddI. Sin embargo, los problemas de costo y de hipersensibilidad al fármaco ABC persisten, y el alto nivel de resistencia simultánea para ZDV/3TC también le confiere una susceptibilidad menor al ABC.

Por otra parte, el efecto del TDF puede ser afectado por mutaciones múltiples de análogo de nucleósido, aunque con frecuencia mantiene actividad contra cepas virales resistentes a nucleósido. El TDF se administra una vez al día, como el ddI, lo que presenta un punto a su favor. El TDF eleva los niveles de ddI en la sangre, por lo que la dosis de este último debe ser reducida cuando estos dos fármacos, TDF y ddI, se administren conjuntamente para reducir el riesgo de toxicidad asociada al ddI (por ejemplo, neuropatía y pancreatitis).

Dado que casi cualquier componente nucleósido de segunda línea posee un potencial disminuido, se prefiere el uso de inhibidores de proteasa estimulados por ritonavir (RTV-IP), lopinavir (LPV)/r, saquinavir (SQV)/r, o indinavir (IDV)/r, antes que el uso de nelfinavir (NFV) en tratamientos de segunda línea debido a la potencia de los primeros ²⁶.

El nelfinavir (NFV) puede ser considerado como una alternativa para el componente de inhibidor de proteasa (IP), si no se dispone de un IP estimulado por ritonavir, no se dispone de instalaciones de refrigeración de fármacos, o si existe alguna contraindicación clínica para el uso de otro IP. A pesar de que se considera una opción potente, indinavir estimulado por ritonavir (IDV)/r está asociado con importantes efectos secundarios renales y debe ser también considerado como una alternativa. Como se mencionó anteriormente, el papel y la disponibilidad de ATV/r en los países en desarrollo no puede ser detallado completamente en este momento.

Tabla G. Tratamientos de segunda línea recomendados en adultos y adolescentes ante ineficacia de los tratamientos antirretrovirales de primera línea

Ante ineficacia del tratamiento con:	Cambiar a:
d4T o ZDV + 3TC + NVP o EFV	TDF o ABC + ddI ⁽¹⁾ + LVP/r o SQV/r ⁽²⁾
(1) La dosis de ddI debe ser reducida de 400 mg a 250 mg cuando se administre conjuntamente con TDF. (2) Se requiere absolutamente mantener bajo refrigeración a LPV/r y SQV/r. Se puede considerar a NFV como alternativa en entornos de recursos limitados cuando no se puedan mantener los fármacos refrigerados.	

Si se presenta ineficacia de un tratamiento de primera línea basado en inhibidores de proteasa (IP), la selección del tratamiento alternativo dependerá de las mismas razones por las cuales se eligió el tratamiento inicial del basado en IP, en lugar de un tratamiento basado en un NNRTI. Si esta razón era la sospecha de resistencia al NNRTI o de infección por VIH-2, entonces la elección del tratamiento alternativo no es automática. Por tanto, las opciones dependen de las restricciones impuestas por las circunstancias específicas del paciente, la falta de prueba de resistencia al fármaco para tratamiento

individualizado, y el limitado número de formulaciones antirretrovirales disponibles que un determinado país pueda tener.

La elección de un tratamiento alternativo resulta mucho más sencilla cuando existe ineficacia con un tratamiento de primera línea basado en tres NRTI, debido a que se ha prescindido de dos importantes tipos de fármacos, los NNRTI y los inhibidores de proteasa (IP). En consecuencia, se puede considerar un tratamiento RTV-IP + NNRTI +/- alternativo NRTI (por ejemplo, ddI y/o TDF de acuerdo a la disponibilidad de los fármacos).

VIII. Consideraciones para categorías específicas de pacientes

A. Mujeres en edad fértil o embarazadas

El principio guía para el tratamiento de mujeres en edad fértil o embarazadas es que las decisiones terapéuticas se deben basar únicamente en la necesidad e idoneidad de la terapia antirretroviral como se señala en la Sección III (Cuándo iniciar la terapia antirretroviral). Las especiales circunstancias del embarazo y/o de la lactancia materna plantean problemas adicionales con respecto a la toxicidad tanto para la madre como el niño, la elección del fármaco antirretroviral, y la prevención de la transmisión del VIH de madre a hijo. Se deben resolver estos problemas para garantizar el óptimo tratamiento que preserve la salud de la madre.

Por tanto, la recomendación como tratamiento de primera línea de la OMS para este subgrupo de pacientes es:

(d4T o ZDV) + 3TC + NVP

La selección de la terapia antirretroviral para mujeres en edad fértil debe tomar en consideración la posibilidad de que los fármacos antirretrovirales puedan ser administrados durante el primer trimestre de embarazo, antes de la detección del mismo y durante el periodo más importante de desarrollo de los

órganos del feto. De esta manera, se debe evitar el uso de EFV en este tipo de mujeres debido a su potencial teratogénico.

Las mujeres que reciben tratamiento antirretroviral y no desean quedar embarazadas deben emplear métodos contraceptivos efectivos y apropiados para reducir las posibilidades de embarazo no deseado. Si se garantiza el uso de una contracepción efectiva, EFV puede ser una opción viable como componente NNRTI del tratamiento. Si las mujeres se encuentran bajo tratamiento antirretroviral que incluye a EFV como parte del régimen y resultan embarazadas, deben continuar el tratamiento, aunque deben discontinuar el uso de EFV y reemplazarlo por NVP si la mujer se encuentra en el primer o segundo trimestre de embarazo.

Se recomienda iniciar la terapia antirretroviral en mujeres embarazadas luego del primer trimestre, no obstante, si la paciente embarazada se encuentra gravemente enferma, el beneficio de un temprano tratamiento se superpone a cualquier posible riesgo para el feto; por ende, en estos casos, el tratamiento antirretroviral debe ser iniciado de inmediato.

Además, se debe evitar la combinación de los dos NRTI d4T y ddl durante el embarazo y emplearla únicamente cuando no exista otra alternativa, debido a que existe un mayor riesgo potencial de acidosis láctica de esta combinación en mujeres embarazadas. La toxicidad sintomática hepática asociada al NVP o una grave toxicidad evidenciada a través de exantema, a pesar de no ser frecuentes, se observan más en mujeres que en hombres, y presentan una mayor probabilidad de aparecer en mujeres con un alto nivel de células CD4 ($>250/\text{ml}$)⁵⁴⁻⁵⁷. Aunque se han registrado casos de este tipo de toxicidad en mujeres embarazadas^{58,59}, se desconoce si en realidad el embarazo aumenta la predisposición a estas clases de toxicidad.

Un aspecto importante que se ha evidenciado en los últimos dos años es el impacto potencial de la profilaxis de nevirapina (NVP) en la prevención de la transmisión de VIH de madre a hijo durante el posterior tratamiento de la madre y el infante afectado. Este hecho ha surgido debido a que la mutación

puntual sencilla está asociada con la resistencia al NVP. Se han detectado en plasma viral mutaciones asociadas a la resistencia al fármaco NNRTI en aproximadamente 20% de las mujeres que recibieron una dosis profiláctica sencilla de NVP durante la sexta semana posparto. Se han observado tasas mucho más altas de virus mutante (67%) durante la sexta semana posparto en mujeres que recibieron dos dosis de NVP, en lugar de una dosis sencilla, para prevenir la transmisión de VIH de madre a hijo ^{60,62}. Más aun, la resistencia al NVP puede desarrollarse incluso en mujeres que reciben fármacos antirretrovirales adicionales en el caso de que en ellas se detecte replicación viral en el momento de la administración de la dosis sencilla de NVP; se observó resistencia genotípica al NVP a las 6 semanas posparto en 15% de las mujeres que recibieron una dosis sencilla de NVP y en quienes recibieron solo ZDV o una combinación de fármacos antirretrovirales durante el embarazo e intraparto ^{63,64}.

De manera similar, la resistencia al 3TC está también asociada con una mutación sencilla. En un estudio francés donde se agregó 3TC a la terapia de ZDV en mujeres durante la 32° semana de embarazo en Francia, se observó la mutación M184V de resistencia al 3TC a las seis semanas posparto en 39% de las mujeres ⁶¹; se detectó también la resistencia al 3TC durante la 1 semana posparto en 12% de las mujeres que recibieron un tratamiento de 4 semanas de ZDV/3TC para prevenir la transmisión de VIH de madre a hijo en el estudio PETRA ⁶⁵. No se observó resistencia al ZDV o al 3TC con el tratamiento ZDV/3TC durante el intraparto y la primera semana posparto en el estudio SAINT en Suráfrica ^{62,65}.

No se posee información en cuanto a las consecuencias clínicas de la selección de estas mutaciones resistentes con respecto a la respuesta a posteriores terapias antirretrovirales por parte de las mujeres o de sus hijos infectados. Si bien estas mutaciones se debilitan a medida que transcurre el tiempo, permanecen sin duda alguna en subpoblaciones virales menores, y tienen el potencial de aparecer nuevamente si se administra un tratamiento que incluya 3TC u otro NNRTI. Estudios presentes intentan dilucidar si la dosis profiláctica sencilla de NVP compromete la subsiguiente terapia altamente activa (HAART) con regímenes basados en NNRTI. Esta es una de las interrogantes operacionales más apremiantes que los investigadores enfrentan y que deben esclarecer a través de estudios clínicos realizados apropiadamente.

Hasta que se disponga de datos definitivos que respondan estas interrogantes, se debe considerar como tratamiento para mujeres que han recibido previamente una dosis profiláctica sencilla de NVP o 3TC para prevenir la transmisión de VIH de madre a hijo los tratamientos basados en NNRTI y no se le debe negar a estas mujeres el acceso a tratamientos que las mantengan con vida.

Varios programas nacionales ya están considerando usar la terapia de combinación triple de corto tiempo para prevenir la transmisión de VIH de madre a hijo en mujeres que aun no requieren de tratamiento para el VIH, y detener la terapia posparto si las mujeres no necesitan continuar con dicho tratamiento. El uso de una terapia de combinación altamente activa en tales situaciones debe prevenir la aparición de resistencia a los fármacos y puede ser altamente efectivo para reducir la transmisión perinatal de VIH. Sin embargo, esta intervención también expone a la madre y al feto a posible toxicidad a los fármacos en casos donde no se requiera tratamiento para asegurar la salud de la madre. Se están llevando a cabo estudios clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de este enfoque para la mujer y el niño, particularmente para prevenir la transmisión de VIH de madre a hijo durante la lactancia.

Si se prefiere durante el embarazo un tratamiento basado en un inhibidor de proteasa (IP), en lugar de un tratamiento basado en un NNRTI, SQV/r o NFV son opciones razonables dada la seguridad que han mostrado durante el embarazo. Es importante destacar que los IP pueden disminuir las concentraciones sanguíneas de los anticonceptivos orales por lo que las mujeres que reciban estos fármacos deben emplear métodos contraceptivos adicionales o alternativos (por ejemplo, el uso constante de preservativos) para evitar el embarazo.

Se reconoce que la dificultad que estas previsiones imponen, desde el punto de vista de la aplicación, es considerable. Se desconoce si el uso de preparaciones, como la inyección depot de acetato de medroxiprogesterona que ofrecen niveles sanguíneos hormonales más altos que los anticonceptivos orales, tendrían una eficacia contraceptiva comprometida; estudios en curso evalúan las interacciones entre el acetato de medroxiprogesterona y específicos fármacos IP y NNRTI. El efecto de los fármacos

NNRTI en las concentraciones sanguíneas de contraceptivos orales no está bien determinado, aunque probablemente sea menor que el efecto de los IP. De esta manera, idealmente, mujeres que reciban fármacos NNRTI, en particular EFV, deben utilizar además de los métodos anticonceptivos orales otros métodos adicionales o alternativos.

B. Niños

Cuándo iniciar la terapia antirretroviral en niños

Debido a la dificultad para realizar el diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH en niños menores de 18 meses a causa de la persistencia de anticuerpos de la madre, por lo que se requiere de pruebas virológicas para realizar el diagnóstico definitivo del VIH en este grupo de edad, las recomendaciones de la OMS para iniciar la terapia antirretroviral en niños se presentan en categorías de acuerdo a la edad y la disponibilidad de pruebas virológicas para realizar el diagnóstico (Tabla H).

Cuando se pueda realizar la prueba de células CD4, se recomienda el uso del porcentaje de células CD4, en lugar del nivel absoluto de células CD4, para decidir sobre el uso del tratamiento antirretroviral en niños debido a que el porcentaje de células CD4 varía menos con la edad (Apéndice B) ⁴¹⁻⁴³. La OMS alienta fuertemente el desarrollo de pruebas que se puedan realizar en entornos de recursos limitados y que proporcionen un temprano diagnóstico de la infección por VIH en niños; la disponibilidad de este tipo de pruebas es crítica para el diseño de mejores recomendaciones para iniciar el tratamiento en lactantes.

- Para niños seropositivos menores de 18 meses, la OMS recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral si:
 - o El niño evidencia infección comprobada virológicamente, ya sea mediante el ensayo de reacción en cadena de polimerasa del ADN de VIH, ensayo de ARN de VIH, prueba para el antígeno p24 disociado del complejo inmune, y posee:
 - Estadío Pediátrico III de VIH de la OMS (por ejemplo, VIH clínico) (Apéndice E), independientemente del porcentaje de células CD4; o

- Estadío Pediátrico II de VIH de la OMS (Apéndice E), considerando el uso del porcentaje de células CD4 <20% para tomar la decisión; o
- Estadío Pediátrico I de VIH de la OMS (por ejemplo, paciente asintomático) (Apéndice E) y porcentaje de células CD4 <20% (niños asintomáticos [Estadío I de la OMS] sólo deben someterse a tratamiento si se puede realizar las pruebas de células CD4)
- o Si no se dispone de pruebas virológicas que confirmen el estado de la infección por VIH, pero se cuenta con prueba de células CD4, la OMS recomienda que se puede iniciar la terapia antirretroviral en niños seropositivos que presenten el Estadío II o III de VIH de la OMS y que posean un porcentaje de células CD4 <20%. En tales casos, la prueba de anticuerpos al VIH debe repetirse cuando el niño llegue a la edad de 18 meses para confirmar de manera definitiva que está infectado por VIH. Sólo los niños en los que se confirme la infección por VIH deben continuar con el tratamiento antirretroviral.
- Para niños seropositivos de 18 meses de edad o mayores de 18 meses, la OMS recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral si:
 - o Estadío Pediátrico III de VIH de la OMS (por ejemplo, VIH clínico) (Apéndice E), independientemente del porcentaje de células CD4; o
 - o Estadío Pediátrico II de VIH de la OMS (Apéndice E), considerando el uso del porcentaje de células CD4 <15% para tomar la decisión; o
 - o Estadío Pediátrico I de VIH de la OMS (por ejemplo, paciente asintomático) (Apéndice E) y un porcentaje de células CD4 <15%.

Se debe destacar que los lactantes corren el riesgo de infectarse por VIH durante el completo período de lactancia, y que pruebas negativas de anticuerpos o virológicas a una edad determinada no excluyen la posibilidad de que el niño pueda infectarse por VIH posteriormente si continúa la lactancia materna.

Como sucede en adultos infectados por VIH, el nivel total de linfocitos presenta una correlación significativa con el riesgo de mortalidad en niños infectados por VIH ^{44,45}. El riesgo de mortalidad es 20%

mayor para niños menores de 18 meses con un nivel total de linfocitos $<2.500/\text{mm}^3$, y para niños de edad ≥ 18 meses con un nivel total de linfocitos $<1.500/\text{mm}^3$. Por tanto, en los casos donde no se cuente con la prueba del nivel de células CD4, la evaluación del nivel total de linfocitos se podría emplear como una indicación alternativa para el tratamiento de niños con infección documentada por VIH y que presenten los síntomas de la enfermedad (Estadíos Pediátricos II o III de la OMS). Idealmente, se debe confirmar un resultado anormal obtenido en las pruebas del número total de linfocitos o del nivel de células CD4 con una segunda prueba antes de tomar cualquier decisión relacionada con el tratamiento, aunque se reconoce que esto no sea siempre posible.

La OMS reconoce que el actual sistema de estadíos de la infección del VIH en niños fue desarrollado hace algunos años, y que muchos de los síntomas clínicos de los Estadíos Pediátricos II o III no son específicos para la infección por VIH y que podrían de manera significativa solapar los síntomas observados en niños que no estén infectados por VIH en entornos de recursos limitados. En reconocimiento de esta limitación, la OMS ha comenzado a planificar una consulta con expertos pediatras para revisar este sistema de clasificación en 2004. Sin embargo, entretanto, el uso de esta clasificación de la enfermedad del VIH de la OMS (Ver Apéndice F) puede resultar útil para establecer los parámetros para definir la terapia antirretroviral en entornos de recursos limitados, a pesar de que pueda ser apropiado adaptar la clasificación de acuerdo a los programas de cada país.

Por otra parte, no se ha cuantificado el ingreso de la mayoría de antirretrovirales en la leche materna durante el período de lactancia. A pesar de que se conoce que algunos antirretrovirales, tales como la nevirapina (NVP), están presentes en la leche materna, la concentración y la cantidad del fármaco que sería ingerido por el lactante no alcanzaría niveles terapéuticos. Así que si un lactante enfermo necesita tratamiento antirretroviral (Tabla H), se debe iniciar la administración de antirretrovirales en dosis pediátricas estándar independientemente del hecho de que la madre reciba o no tratamiento antirretroviral. Los lactantes infectados por VIH cuyas madres reciben tratamiento antirretroviral, podrían ingerir niveles subterapéuticos de algunos fármacos antirretrovirales, y lo que podría ocasionar en el virus del niño resistencia farmacológica. Se desconoce si se deben administrar antirretrovirales durante el

período de lactancia a niños con infección documentada por VIH, que no requieren tratamiento antirretroviral y cuyas madres sí reciben este tratamiento; se necesita continuar con las investigaciones clínicas para esclarecer este aspecto.

Tabla H. Recomendaciones para iniciar el tratamiento antirretroviral en niños

Prueba de células CD4	Edad	Prueba diagnóstica de VIH	Recomendaciones terapéuticas
Disponible	<18 meses	No se dispone de prueba virológica para el VIH pero el lactante es seropositivo (Nota: se debe repetir la prueba de anticuerpos contra el VIH a la edad de 18 meses para obtener diagnóstico definitivo de la infección)	Estadíos Pediátricos II y III de la OMS con porcentaje de células CD4 <20% ⁽¹⁾
		Prueba virológica para el VIH positiva ⁽²⁾	Estadío Pediátrico III de la OMS (SIDA) (Apéndice F), independientemente del porcentaje de células CD4 Estadío Pediátrico II de la OMS (Apéndice F), considerando el uso del porcentaje de células CD4 <20% para la toma de decisión ^(1,3) Estadío Pediátrico I de la OMS (paciente asintomático) (Apéndice F) con nivel de células CD4 <20% ^(1,4)
	≥18 meses	Seropositivo para los anticuerpos contra el VIH	Estadío Pediátrico III de la OMS, independientemente del porcentaje de células CD4 Estadío Pediátrico II la OMS, considerando el uso del porcentaje de células CD4 <15% para la toma de decisión ^(1,3) Estadío Pediátrico I de la

			OMS con nivel de células CD4 <15% ^(1,4)
No disponible	<18 meses	No se dispone de prueba virológica para el VIH pero el lactante es seropositivo	No se recomienda tratamiento ⁽⁵⁾
		Prueba virológica para el VIH positiva	Estadío Pediátrico III de la OMS, independientemente del nivel total de linfocitos Estadío Pediátrico II la OMS, considerando el uso del nivel total de linfocitos <2.500/mm³ para la toma de decisión ⁽⁶⁾
	≥18 meses	Seropositivo para los anticuerpos contra el VIH	Estadío Pediátrico III de la OMS, independientemente del nivel total de linfocitos Estadío Pediátrico II la OMS, considerando el uso del nivel total de linfocitos <1.500/mm³ para la toma de decisión ⁽⁶⁾

1 Un porcentaje de células CD4 <20% corresponde a un nivel absoluto de células CD4 de aproximadamente <1.000/mm³ para niños menores de 12 meses y de <750/mm³ para niños entre 12 a 18 meses; un porcentaje de células CD4 <15% corresponde a <500/mm³ para niños de 1 a 5 años, y <200/mm³ para niños mayores de 6 años.

2 Pruebas de amplificación de PCR de ADN del VIH o de ARN del VIH o prueba del antígeno p24 disociado del complejo inmune.

3 Se recomienda el porcentaje de células CD4 para determinar mejor la necesidad de tratamiento inmediato.

4 Si el niño es asintomático y se inicia el tratamiento con base en criterios del nivel de células CD4, se debe considerar realizar una prueba de confirmación del nivel de células CD4 si se cuenta con los recursos.

5 Muchos de los síntomas clínicos de las Estadíos Pediátricos II y III del VIH de la OMS no son específicos para la infección por VIH y coinciden considerablemente los síntomas observados en niños que no están infectados por VIH en entornos de recursos limitados. Por tanto, cuando no se disponga de pruebas virológicas o del nivel de células CD4, niños seropositivos menores de 18 meses que presentan síntomas del VIH deben ser considerados para tratamiento antirretroviral sólo en circunstancias muy especiales; por ejemplo, niño con infección oportunista clásica de SIDA, como neumonía por *Pneumocystis carinii* o meningitis criptocócica. Si se le administra antirretrovirales a un niño seropositivo no asintomático sin que se cuente con un diagnóstico virológico definitivo, la prueba de anticuerpos al VIH debe repetirse a la edad de 18 meses para confirmar el estado de la infección. Únicamente los niños que presenten infección confirmada de VIH continuarán con el tratamiento antirretroviral.

6 El nivel total de linfocitos de <2.500/mm³ para niños de <18 meses o <1.500/mm³ para niños ≥18 meses de edad puede sustituir el porcentaje de células CD4, cuando esta última prueba no se encuentre disponible y cuando existan síntomas de VIH. Se desconoce la utilidad del nivel total de linfocitos en

niños asintomáticos. En consecuencia, si no se cuenta con pruebas de células CD4, niños seropositivos (Estadío Pediátrico I de la OMS) no deben recibir tratamiento debido a que no existe actualmente ningún otro indicador confiable disponible en entornos fuertemente limitados en recursos.
--

Tratamientos antirretrovirales de primera línea recomendados para niños

Estudios de la terapia altamente activa (HAART) en niños, que emplearon diversos y potentes regímenes antirretrovirales, arrojan buenos y similares resultados en morbilidad, mortalidad e indicadores alternativos^{46,47}. Se deben ajustar las dosis de los fármacos a medida que el niño crece, para evitar el riesgo de administrar una dosis que se encuentre por debajo de los niveles correctos de tratamiento y para prevenir el desarrollo de resistencia; por tanto las dosis en los niños se deben determinar ya sea de acuerdo al área de superficie corporal o al peso.

La estandarización de las dosis es importante para que el personal que posee poca experiencia pueda distribuir y administrar de manera segura dosis correctas, y en consecuencia sería conveniente proporcionar a los trabajadores asistenciales tablas de dosis de fármacos que se determinen a partir del peso del paciente; estas tablas pueden variar de una localidad a otra de acuerdo a los antirretrovirales y a las formulaciones de antirretrovirales disponibles en cada país.

Para mejorar el cumplimiento del tratamiento, los regímenes elegidos para niños deben tomar en cuenta los antirretrovirales y las formulaciones que serían usados por los padres para tratar que coincidan las horas de administración de los fármacos, y si es posible, permitir que padres e hijos utilicen los mismos fármacos.

La OMS reconoce la necesidad de ofrecer ayuda a países en desarrollo mediante la inclusión de estas tablas de dosis en manuales de formación para aplicar los programas antirretrovirales *in situ*. Hasta que exista un consenso para estas tablas durante 2004, muestras de tablas empleadas por algunos pediatras estarían disponibles a petición de quienes las requieran.

Algunos de los antirretrovirales disponibles para adultos se encuentran también disponibles para niños con formulaciones pediátricas específicas. Sin embargo, formulaciones apropiadas para el uso de

lactantes que no pueden tragar comprimidos o cápsulas enteras no se encuentran actualmente ampliamente disponibles en entornos de recursos limitados. Para algunos antirretrovirales, se dispone de cápsulas y comprimidos en dosis lo suficientemente bajas como para permitir dosis precisas en niños [por ejemplo, cápsulas de estaduvina (d4T) de 15, 20 y 30 mg, comprimidos ranurados de nevirapina (NVP) que pueden ser fraccionados por la mitad o triturados], y se ha evaluado en niños la farmacocinética de comprimidos que pueden ser triturados y de contenidos de cápsulas que pueden ser añadidos a alimentos o bebidas. Sin embargo, muchos fármacos no poseen formulaciones sólidas en dosis apropiadas para uso pediátrico y algunas formulaciones sólidas no poseen todos sus distribuidos de manera homogénea en los comprimidos, por ejemplo, la dosis fija de zidovudina (ZDV) y lamivudina (3TC). El uso de comprimidos que necesiten ser fraccionados, particularmente las tabletas no ranuradas, puede producir que se administren dosis menores de o superiores a la dosis correcta, necesaria para el niño, hecho que puede aumentar el riesgo de resistencia o toxicidad y, por otra parte, la dosis no puede ser ajustada fácilmente a medida que el niño crece.

La OMS reconoce, empero, que hasta el momento en que se disponga ampliamente de las formulaciones apropiadas, el uso de fracciones de formulaciones sólidas para adultos de los antirretrovirales, a pesar de estar por debajo del nivel óptimo de tratamiento podría ser la única forma para que un niño gravemente enfermo reciba tratamiento en estos momentos, y que este uso debe ser considerado cuando no se disponga de ninguna otra alternativa. Los profesionales sanitarios deben estar conscientes de que las formulaciones de las combinaciones de dosis fija de las que se dispone hoy en día no podrían contener las dosis apropiadas para cada uno de los componentes del fármaco para niños de acuerdo al criterio de peso. Este es un problema particular para el componente nevirapina (NVP) de la formulación de dosis fija de zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC) y nevirapina (NVP), por lo que se podría necesitar NVP adicional si los comprimidos son usados para el tratamiento de lactantes (Ver Apéndice C). La OMS preconiza la elaboración de formulaciones apropiadas para uso pediátrico, particularmente formulaciones sólidas en dosis que los niños puedan utilizar, por ejemplo, comprimidos que se puedan triturar o cápsulas que se puedan abrir, debido a que las formulaciones líquidas se vencen en un período menor

que las formulaciones sólidas, son más costosas, más difíciles de almacenar y requieren el uso de jeringas para una administración precisa.

La primera opción de tratamiento de primera línea para niños incluye (d4T o ZDV) + 3TC + un NNRTI (NVP o EFV) (Tabla I) por las mismas razones mencionadas en relación con los tratamientos antirretrovirales iniciales. Cabe advertir que efavirenz (EFV) no puede ser utilizado actualmente en niños menores de 3 años debido a la falta de formulaciones apropiadas y de información de las dosis, aunque de que se están realizando estudios sobre estos aspectos. Por tanto, para niños menores de 3 años o que pesen <10 kg, se debe considerar preferentemente como primera opción la nevirapina (NVP) como NNRTI. Se estima en estos momentos el uso del tratamiento de primera línea de zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC) y abacavir (ABC) como una segunda opción debido a los resultados del estudio ACGT A5095 en adultos (Ver la Sección de Tratamientos de primera línea recomendados para adultos y adolescentes); se está a la espera de nuevos datos.

El efavirenz (EFV) podría ser la primera opción de NNRTI para niños que requieran tratamiento antirretroviral pero que también necesiten o estén recibiendo terapia para la tuberculosis que utilice rifampicina. Para niños menores de 3 años que requieran tratamiento antirretroviral mientras estén recibiendo tratamiento contra la tuberculosis, se podría considerar el uso simultáneo del tratamiento de zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC) y abacavir (ABC) y del tratamiento de la tuberculosis, ya que saquinavir estimulado por ritonavir (SQV/r) no se encuentra disponible en formulaciones apropiadas para niños de esta edad. Se debe garantizar un seguimiento para posible hipersensibilidad al abacavir (ABC). Se podría considerar SQV/r para niños de mayor edad o de un peso mayor o igual a 25 kg que puedan recibir dosis de adultos.

Tabla I. Tratamientos antirretrovirales de primera línea recomendados para niños

Tratamiento de primera línea	Observaciones
d4T o ZDV más 3TC	

más NVP o EFV	Opciones de NNRTI: - Si <3 años o <10 kg, NVP - Si >3 años o >10 kg, NVP o EFV
------------------	--

Si la madre ha recibido tratamiento antirretroviral durante el embarazo, ya sea para reducir el riesgo de transmisión de VIH de madre a hijo o para controlar su propia enfermedad, existe la posibilidad de que el niño se infecte por un virus resistente a fármacos. Además, la resistencia puede ser inducida de nuevo en el niño, si éste es expuesto a un fármaco antirretroviral utilizado como profilaxis antes de que se establezca el diagnóstico definitivo del VIH en el niño a partir de los 18 meses de edad. Este es un problema particular si nevirapina (NVP) o lamivudina (3TC) han sido empleadas, solas o como componentes de un tratamiento de dos fármacos, como profilaxis contra la transmisión de VIH de madre a hijo, debido a que la mutación de un solo punto está asociada a la resistencia a estos dos fármacos

48,49

Luego de administrar una dosis única de nevirapina (NVP), 46% de los niños presentaron mutaciones asociadas al NNRTI, principalmente la mutación Y181C, que no puede ser siempre asociada a la resistencia cruzada a efavirenz (EFV). Al igual que en el caso de las madres, estas mutaciones se debilitan con el tiempo pero tienden a permanecer como subpoblaciones virales menores⁴⁸. Se desconoce si se debe modificar las opciones de antirretrovirales para niños que han sido expuestos a antirretrovirales empleados para prevenir la transmisión de VIH de madre a hijo en la actualidad hay estudios previstos tanto para niños como para madres, para esclarecer si la dosis única profiláctica de NVP compromete la subsiguiente terapia altamente activa (HAART) con tratamientos basados en NNRTI.

La OMS reconoce la urgencia de estas investigaciones. No obstante, hasta que se disponga de información definitiva para dilucidar estas interrogantes, los niños que requieran de tratamiento antirretroviral y que han recibido con anterioridad una dosis única de NVP o 3TC como parte de la profilaxis contra la transmisión de VIH de madre a hijo deben ser considerados como candidatos para ser tratados con NNRTI y no se les debe negar el acceso al tratamiento que les mantendría con vida.

Evaluación clínica de niños que reciben tratamiento antirretroviral

Entre los importantes signos clínicos que indican que existe respuesta al tratamiento antirretroviral en niños incluyen mejoras en el crecimiento en niños que se encuentran por debajo de los estándares de crecimiento; mejoras en los síntomas neurológicos y en el desarrollo de los niños que evidenciaban retrasos en la aparición de etapas de desarrollo o la aparición de encefalopatía; y/o disminución en la frecuencia de infecciones (infecciones bacteriales, candidiasis oral o muguet, y/o otras infecciones oportunistas).

La evaluación de laboratorio en niños que reciben tratamiento antirretroviral es la misma que se recomienda para adultos (Tabla H). Además de la evaluación clínica recomendada para adultos, el seguimiento clínico del tratamiento antirretroviral en niños debe incluir:

- Nutrición y estado nutricional
- Aumento de peso y talla
- Etapas de desarrollo
- Síntomas neurológicos

Razones para cambiar el tratamiento antirretroviral en niños

Los principios que deben servir de base para cambios en el tratamiento antirretroviral en niños son los mismos que en los adultos, y el tratamiento de la toxicidad de los fármacos es el mismo; cuando la toxicidad se relaciona con un fármaco específico del régimen, este fármaco debe ser reemplazado por otro que no produzca los mismos efectos secundarios. En niños, entre los signos clínicos que indican la ineficacia de un fármaco se incluyen: falta de crecimiento en niños que evidenciaron una respuesta inicial al tratamiento o una disminución del crecimiento en niños que evidenciaron un crecimiento inicial como respuesta al tratamiento; la interrupción de etapas de desarrollo neurológico o la aparición de encefalopatía; y la reaparición de infecciones, como la candidiasis oral que es refractaria al tratamiento⁵⁰⁻
⁵³ (Tabla J). Antes de decidir que el tratamiento antirretroviral es ineficaz de acuerdo a criterios clínicos, el niño debe haber experimentado el tratamiento antirretroviral durante un período razonable, por ejemplo, haber recibido el régimen de tratamiento durante 24 semanas, como mínimo.

Debido a que el nivel absoluto de células CD4 presenta disminuciones relacionadas con la edad hasta los 6 años edad en la que se alcanzan niveles de células CD4 similares a los niveles de los adultos, se torna difícil emplear el nivel de células CD4 para evaluar si existe el tratamiento es eficaz en niños pequeños. Sin embargo, para niños de 6 en adelante resulta apropiado aplicar los mismos criterios para el nivel de células CD4 que en los adultos (Tabla E). Dado que el porcentaje de células CD4 varía menos con la edad, puede emplearse para evaluar la eficacia del tratamiento en pacientes de cualquier edad. No se dispone de datos sobre el uso del nivel total de linfocitos para evaluar la eficacia del tratamiento antirretroviral.

Tabla J. Criterios clínicos y criterios relacionados con el nivel de células CD4 para evaluar la ineficacia del tratamiento antirretroviral en niños

Signos clínicos de la ineficacia del tratamiento	Criterios relacionados con el nivel de células CD4 que determinan la ineficacia del tratamiento ⁽¹⁾
▪ Falta de crecimiento en niños que evidenciaron respuesta inicial al tratamiento o disminución de crecimiento en niños que mostraron un crecimiento inicial como respuesta al tratamiento. ▪ Pérdida de etapas de desarrollo neurológico o aparición de encefalopatía. ▪ Aparición de nuevas infecciones oportunistas o malignidad que evidencien la progresión clínica de la enfermedad ⁽²⁾ ▪ Recurrencia de infecciones oportunistas previas, tales como candidiasis oral refractaria al tratamiento.	▪ Regresión del porcentaje de células CD4 (o del nivel absoluto de células CD4, para niños menores de 6 años) al nivel antes de iniciar el tratamiento o a niveles más bajos, en ausencia de infección concurrente que explique la disminución transitoria del nivel de células CD4. ▪ Caída de $\geq 50\%$ del porcentaje de células CD4 con respecto al punto más alto durante el tratamiento (o para niños mayores de 6 años, nivel absoluto de células CD4), en ausencia de otra infección concurrente que explique la disminución transitoria de células CD4.
¹ Si el niño es asintomático y la ineficacia del tratamiento es determinada sólo por criterios relacionados con el nivel de células CD4, se debe considerar realizar una prueba confirmatoria del nivel de células CD4 si se cuenta con los recursos necesarios.	

² Cabe diferenciar estos signos de los del síndrome de reconstitución inmune, que pueden aparecer en los primeros tres meses luego de iniciar la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) y que no indican que el tratamiento sea ineficaz.

Tratamientos antirretrovirales de segunda línea recomendados para niños

Los tratamientos de segunda línea para niños en caso de que el tratamiento de primera línea sea ineficaz deben incluir un cambio en el componente nucleósido principal basado en los mismos principios aplicados para los adultos (por ejemplo, cambio de ZDV + 3TC a ABC + ddI) más un inhibidor de proteasa (Tabla K). El uso de inhibidores de proteasa, con la excepción de LPV/r y NFV, es más problemático en niños debido a la falta de formulaciones pediátricas apropiadas de indinavir (IDV) y saquinavir (SQV) y la falta de información pertinente de las dosis de inhibidores de proteasa estimulados por ritonavir, con la excepción de LPV/r.

Sin embargo, se puede considerar el uso de SQV/r como una alternativa para el tratamiento de niños que pueden ingerir cápsulas y que pesan más de 25 kg, ya que pueden recibir la dosis de adultos. No es recomendable administrar tenofovir (TDF) para tratamiento pediátrico debido a los pocos datos disponibles actualmente sobre la dosis apropiada para niños, particularmente para menores de 8 años, y debido también a la toxicidad ósea, que puede ser preocupante y/o puede ser más frecuente en estos niños.

Tabla K. Tratamientos antirretrovirales para niños ante la ineficacia del tratamiento de primera línea

Tratamiento de primera línea	Tratamiento de segunda línea
d4T o ZDV	ABC
más	más
3TC	ddI
más	más
NNRTI:	Inhibidor de proteasa:
NVP o EFV	LPV/r o NFV, o

	SQV/r si ≥ 25 kg
--	-----------------------

C. Enfermos de tuberculosis con infección concomitante por VIH

La tuberculosis es determinante para que a una gran cantidad de pacientes seropositivos se le administre el tratamiento antirretroviral. Se recomienda el tratamiento antirretroviral a todos los pacientes con tuberculosis que poseen un nivel de células CD4 < 200 células/mm³ y se debe considerarse el tratamiento antirretroviral para pacientes con un nivel de células CD4 < 350 células/mm³. No obstante, si no se cuenta con la prueba de nivel de células CD4, se recomienda el tratamiento antirretroviral en todos los pacientes con tuberculosis. Cabe reconocer que con ello pacientes con nivel de células CD4 mayor de 350 células/mm³ que no serían elegibles para la terapia antirretroviral, la recibirían. El tratamiento de la tuberculosis continua siendo una prioridad para el manejo del paciente y no debe verse afectado por el tratamiento antirretroviral⁶⁶⁻⁶⁹.

Las personas con infección tuberculosa merecen especial consideración debido a que el tratamiento simultáneo de la tuberculosis y del VIH se complica con las interacciones farmacológicas de la rifampicina con los NNRTI y los inhibidores de proteasa (IP), la administración de un gran número de píldoras, el cumplimiento del tratamiento y la toxicidad farmacológica. Se dispone de datos insuficientes que sustenten recomendaciones específicas de tratamiento, por lo que se necesita realizar investigaciones de manera inmediata en esta área⁶⁶⁻⁶⁹. Tomando en cuenta los datos disponibles, se recomienda como tratamiento de primera línea a pacientes con tuberculosis e infección concomitante por VIH (ZDV o d4T) + 3TC + EFV, 600 ó 800 mg/día.

La dosis de 800 mg de efavirenz (EFV) alcanza niveles farmacológicos más altos que los niveles observados en ausencia de rifampicina y por ende podría reducir el riesgo de resistencia farmacológica del VIH, aunque también podría aumentar el riesgo de toxicidad. Como alternativa al EFV se dispone de los tratamientos SQV/RTV 400/400 mg dos veces al día, SQV/r 1.600/200 mg cuatro veces al día, en cápsulas blandas de gel, o LPV/RTV 400/400 mg dos veces al día en combinación con el principal NRTI, a pesar de que la tolerancia, el seguimiento clínico y el riesgo de resistencia podrían plantear ciertos

problemas. Se requieren datos adicionales para la aprobación de estos regímenes basados en inhibidores de proteasa. El abacavir (ABC) es otra alternativa para el EFV con la ventaja de la administración de un menor número de píldoras, no presenta interacción con la rifampicina, y puede ser administrado a niños ≤ 25 kg para los que aún no se dispone de la apropiada información sobre la dosis de EFV. Por otra parte, este tratamiento genera inquietud en lo que respecta al seguimiento para detectar síndrome de hipersensibilidad y potencia virológica.

Los datos sobre el uso de nevirapina (NVP) y rifampicina son escasos y contradictorios. En presencia de rifampicina los niveles de NVP se reducen, y no se han evaluado dosis más altas de NVP. A pesar de que algunas experiencias clínicas han registrado respuestas inmunológicas y virales adecuadas y toxicidades aceptables, este régimen sólo debe ser considerado cuando no se disponga de otra opción.

Para mujeres en edad fértil, que no utilizan métodos anticonceptivos efectivos, mujeres embarazadas y niños con tuberculosis, se recomienda SQV/r o ABC + (d4T o ZDV) + 3TC. Para niños con peso ≤ 25 kg se recomienda (d4T o ZDV) + 3TC + ABC como tratamiento alternativo⁷⁴⁻⁸¹.

No se posee información sobre el momento ideal para iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes con tuberculosis. La tasa de casos fatales en muchos enfermos de tuberculosis durante los primeros dos meses del tratamiento es alta, en particular cuando los pacientes presentan un estadio avanzado de la enfermedad de VIH, y el tratamiento antirretroviral en estos casos podría determinar que el paciente siga con vida. Por otra parte, se debe considerar los inconvenientes de la administración de un gran número de píldoras, la interacción medicamentosa, la posibilidad de toxicidad y el síndrome de reconstitución inmune cuando se decida el mejor momento para iniciar el tratamiento^{70,71,82,83}.

La estrategia terapéutica de pacientes con infecciones simultáneas por VIH y tuberculosis plantea muchos retos, entre ellos que el paciente acepte ambos diagnósticos. Hasta que estudios en curso arrojen resultados, la OMS recomienda que se inicie el tratamiento antirretroviral en los pacientes con niveles de células CD4 < 200 células/mm³ entre 2 semanas y 2 meses luego de haber iniciado el

tratamiento de la tuberculosis, una vez que el paciente se haya estabilizado en esta última terapia. Esta recomendación provisional está destinada a motivar el rápido inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes que podrían tener una alta tasa de mortalidad. Sin embargo, puede ser sensato diferir el inicio del tratamiento en diversos cuadros clínicos; por ejemplo, los pacientes que poseen un alto nivel de células CD4 pueden esperar para iniciar el tratamiento antirretroviral hasta que finalice la fase de inducción del tratamiento de tuberculosis con el propósito de simplificar el manejo terapéutico de su tratamiento.

Tabla L. Tratamientos antirretrovirales recomendados para enfermos de tuberculosis con infección concomitante por VIH

Nivel de células CD4	Régimen recomendado	Observaciones
<200 células/mm ³	Iniciar el tratamiento para la tuberculosis. Iniciar el tratamiento antirretroviral tan pronto como se haya tolerado el tratamiento de la tuberculosis (entre 2 semanas y 2 meses) ⁽¹⁾ : Regímenes que contengan EFV ^(2,3,4)	Se recomienda tratamiento antirretroviral. EFV está contraindicado para mujeres embarazadas o en edad fértil que no emplean una efectiva contracepción.
Entre 200 y 300 células/mm ³	Iniciar el tratamiento para la tuberculosis. Iniciar uno de los regímenes siguientes luego de la fase inicial (iniciar antes el tratamiento si la salud del paciente puede verse afectada): Regímenes que incluyan EFV ⁽²⁾ o NVP en caso de que el paciente se encuentre en fases no iniciales del tratamiento de la tuberculosis que no emplee rifampicina.	Considerar tratamiento antirretroviral.
>350 células/mm ³	Iniciar el tratamiento para la tuberculosis.	Diferir tratamiento antirretroviral ⁽⁵⁾ .

No se cuenta con la prueba del nivel de células CD4	Iniciar el tratamiento para la tuberculosis.	Considerar tratamiento antirretroviral ^(1,6) .
¹ El momento de inicio del tratamiento antirretroviral debe depender de criterios clínicos basados en otros signos de inmunodeficiencia (Ver Tabla A). Para la tuberculosis extrapulmonar, el tratamiento antirretroviral debe iniciarse tan pronto como se tolere el tratamiento de la tuberculosis, independientemente del nivel de células CD4. ² Alternativas para el componente EFV del tratamiento incluyen SQV/RTV (400/400 mg dos veces al día, ó 1.600/200 mg cuatro veces al día, en cápsulas blandas de gel), LPV/RTV (400/400 mg 2 veces al día) y ABC (300 mg 2 veces al día). ³ NVP (200 mg 4 veces al día durante 2 semanas, luego 200 mg 2 veces al día) puede utilizarse en lugar de EFV cuando no se cuente con otras opciones. Regímenes que contienen NVP incluyen: d4T/3TC/NVP o ZDV/3TC/NVP. ⁴ Los regímenes que contienen EFV incluyen: d4T/3TC/EFV o ZDV/3TC/EFV. ⁵ A menos que se presenten condiciones del Estadio IV en ausencia de tuberculosis (Ver Tabla A). Si no es así, iniciar el tratamiento antirretroviral en el momento de finalizar el tratamiento de la tuberculosis. ⁶ Si no se presentan otros signos de inmunodeficiencia y el tratamiento de tuberculosis es eficaz, el tratamiento antirretroviral debe iniciarse al finalizar el de la tuberculosis.		

D. Usuarios de drogas inyectables

Los criterios clínicos e inmunológicos para iniciar la terapia altamente activa (HAART) para pacientes farmacodependientes no difieren de las recomendaciones generales. Por tanto, a este subgrupo de pacientes que pueden optar por el tratamiento antirretroviral se les debe garantizar el acceso a esta terapia que les puede mantener con vida. Entre las consideraciones especiales de este grupo de pacientes se incluye el tratar en un futuro con un estilo de vida inestable que podría afectar el cumplimiento del tratamiento y el tomar en cuenta las posibles interacciones farmacológicas de los antirretrovirales con ciertos agentes, tales como la metadona.

Se alienta el diseño de programas que integren los cuidados de dependencia farmacológica, que incluyan la terapia de sustitución de drogas, y la asistencia al VIH. Para estos casos, se deben aplicar enfoques tales como la terapia de observación directa (*directly observed therapy, DOT*, según su denominación en inglés). Los regímenes antirretrovirales que se administran una vez al día están siendo estudiados intensamente en este respecto y se prestan para ser utilizados bajo estos enfoques. El número de

antirretrovirales que han sido aprobados o se encuentran en estudio para ser administrados una vez al día van en aumento e incluyen: lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC), didanosina (ddI), estaduvina (d4T), tenofovir (TDF), abacavir (ABC), efavirenz (EFV), saquinavir estimulado por ritonavir (SQV/r), lopinavir estimulado por ritonavir (LPV/r), y atazanavir (ATV).

La administración conjunta de metadona y efavirenz (EFV), nevirapina (NVP) o ritonavir (RTV) en pacientes infectados por VIH y que poseen una historia clínica de uso de drogas inyectables ha producido una disminución de los niveles de metadona en plasma y de los signos del síndrome de abstinencia de opiáceos. Se debe realizar un seguimiento de los pacientes para detectar signos del síndrome de abstinencia y se debe aumentar apropiadamente la dosis de metadona con el transcurrir del tiempo para mitigar los síntomas de la abstinencia. Esta consideración ofrece una importante opción para programas de tratamiento dirigidos a este grupo vulnerable de pacientes.

IX. Cumplimiento del tratamiento antirretroviral

El cumplimiento del tratamiento antirretroviral es ampliamente reconocido como componente esencial para el éxito del tratamiento programado e individual^{10,13,16,22,29,34,44,49,50,60,62,67}. Estudios del cumplimiento del tratamiento en países desarrollados sugieren que altos niveles en el cumplimiento del tratamiento están asociados con una mejora en las respuestas clínicas y virológicas, y que tasas >95% son apropiadas para aumentar al máximo los beneficios del tratamiento antirretroviral. Es un reto alcanzar tasas de esta magnitud durante un largo período de tiempo, por tanto se han estudiado, en países desarrollados, numerosos enfoques para mejorar el cumplimiento del tratamiento y se han iniciado investigaciones en países en desarrollo. Debido a que no se introducirá la prueba de carga viral de manera generalizada en países en desarrollo en el futuro cercano, a causa de su costo y consideraciones técnicas, resulta mucho más crucial concentrar los esfuerzos para aumentar al máximo el cumplimiento del tratamiento y de esta manera tratar de evitar la resistencia farmacológica y garantizar que el efecto del tratamiento antirretroviral perdure.

La clave para una estrategia exitosa de cumplimiento de tratamiento es la adecuada educación del paciente antes de iniciar el tratamiento. Este aspecto incluye la información básica sobre VIH y sus manifestaciones, los beneficios y los efectos colaterales de las medicaciones antirretrovirales, cómo se deben tomar los fármacos y la importancia de administrar todas las dosis. Programas de asesoría y apoyo por parte de personas con VIH/SIDA y el uso de materiales visuales pueden ser particularmente útiles en este proceso. La clave del éxito una vez que el tratamiento se ha iniciado incluye la reducción del número de píldoras administradas, en parte mediante el uso de combinaciones de dosis fija; la presentación de los medicamentos, emplear los empaques burbuja cuando se encuentren disponibles; la frecuencia de la administración, que no sea mayor a 2 veces al día; la elección de fármacos que no impliquen restricciones alimenticias; la adaptación del tratamiento antirretroviral al estilo de vida del paciente, y la integración de los familiares, amigos y/o miembros de la comunidad al cumplimiento del tratamiento.

Una vez iniciado el tratamiento, el apoyo al cumplimiento al tratamiento en curso es esencial. Este apoyo debe incluir la evaluación del cumplimiento del tratamiento durante cada visita al centro asistencial, el reforzamiento en el paciente de los principios del cumplimiento del tratamiento por parte de las otras personas que lo apoyan, y la integración continua de los parientes, amigos y/o personal de apoyo comunitario. A pesar de que la difusión del tratamiento antirretroviral en los países en desarrollo ha sido lenta en relación al peso que representa la enfermedad, se ha obtenido una experiencia importante que puede ser incorporada a nuevos programas en desarrollo o en promoción. Esta experiencia incluye:

- Distribución gratuita de medicamentos para los pacientes que poseen las mínimas posibilidades de pagar por el tratamiento a través de subsidios y otras formas de financiamiento. Se ha sugerido que se compartan los costos de los antirretrovirales puede colaborar con el cumplimiento del tratamiento, a pesar de que las experiencias varían de acuerdo al contexto de cada país. Datos recientes de Senegal y otros países africanos indican que la distribución de los costos de los fármacos es perjudicial para el cumplimiento del tratamiento a largo plazo. Estos aspectos requieren de un mayor estudio.

- Compromiso de la familia o de miembros de la comunidad en el programa de mantenimiento y en la educación para el cumplimiento del tratamiento. Las visitas domiciliarias pueden ser particularmente útiles. Es esencial reducir al mínimo el estigma del VIH a través de apoyo psicosocial.
- Cuidado proporcionado por los miembros de la familia cuando más de uno de los integrantes de la misma están infectados por VIH. Esta circunstancia es especialmente válida en el caso de que madre e hijo estén infectados.
- Uso de caja de píldoras o de empaques burbuja.
- Terapia de observación directa (DOT) o su programa modificado. Este enfoque emplea de manera intensiva los recursos y será difícil introducirlo en gran escala y durante la aplicación de por vida del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, para ciertos grupos y para el temprano entrenamiento de los pacientes, este enfoque podría ser útil.
- Uso de vehículos versátiles para llegar a comunidades rurales.
- Garantía de una existencia y un almacenamiento apropiados de los antirretrovirales y el aprovisionamiento de los recursos necesarios para programas de cumplimiento del tratamiento adecuados culturalmente, a nivel del programa, son esenciales.

El cumplimiento del tratamiento puede ser más difícil en mujeres embarazadas y en recién paridas que en pacientes no embarazadas. El malestar matutino y otros trastornos gastrointestinales relacionados con el embarazo pueden complicar el tratamiento antirretroviral y estas condiciones pueden complicarse posteriormente con los efectos secundarios asociados a los antirretrovirales o la preocupación por los posibles efectos de los fármacos en el feto. En el período posparto, los cambios físicos y la demanda de cuidado del recién nacido podrían afectar el cumplimiento del tratamiento de la madre. Se deben desarrollar a nivel nacional programas de apoyo apropiados culturalmente y específicos para el cumplimiento del tratamiento en mujeres embarazadas y durante el período posparto, para vencer el particular desafío que se presenta en estos casos.

El cumplimiento del tratamiento en niños es también un reto singular, especialmente si la unidad familiar está alterada debido a condiciones económicas o sanitarias. Los programas de cuidado de VIH proporcionado por la propia familia son uno de los mejores enfoques para garantizar la salud del niño. Además, es imperativo que se mejoren las formulaciones pediátricas y que se encuentren disponibles de manera generalizada. Estas formulaciones deben coincidir con los tratamientos para adultos, en la medida de lo posible, para asegurar que el cuidado realizado por los propios miembros de la familia pueda continuar de manera efectiva y para administrar dosis precisas a los niños.

X. Vigilancia de la resistencia farmacológica

La resistencia a los fármacos antirretrovirales es un gran reto para los programas de tratamiento tanto en países desarrollados como en países en desarrollo. Actualmente, 10% de las nuevas infecciones por VIH-1 en EEUU y Europa son de cepas virales que evidencian resistencia para al menos un fármaco. Los programas de aumento y promoción del tratamiento antirretroviral en países en desarrollo pueden aprovechar la experiencia adquirida en países desarrollados en cuanto al inicio apropiado de potentes regímenes, a la incorporación de entrenamiento para el cumplimiento de tratamiento apropiado culturalmente y de programas de mantenimiento, y a la sincronización con la vigilancia de resistencia farmacológica e iniciativas de seguimiento.

Por otra parte, el estudio genotípico de la resistencia farmacológica no se incluye como estrategia terapéutica individual de cada paciente a corto y mediano plazo en entornos de recursos limitados. Sin embargo, se alienta a que los programas nacionales desarrollen o participen en la vigilancia de la resistencia farmacológica y en programas de seguimiento para colaborar con la planificación a nivel de la población. Este objetivo podría producir el desarrollo o el aumento pruebas de genotipo en centros regionales o nacionales de excelencia. Estas pruebas pueden ser consideradas como una importante herramienta de salud pública, que puede ser empleada para aportar información a programas regionales, nacionales o mundiales de promoción del tratamiento antirretroviral con respecto a las tendencias de la

prevalencia de la resistencia farmacológica; de esta forma se pueden tomar las decisiones para reducir al mínimo su impacto.

La OMS recomienda que los países que planifican la aplicación de los programas antirretrovirales, también implementen un sistema centinela de vigilancia de la resistencia farmacológica. Este sistema permitirá que los países detecten posibles resistencias farmacológicas en las poblaciones y que modifiquen los regímenes de tratamiento recomendados de acuerdo con sus necesidades. Para empezar, el enfoque debe realizar un seguimiento de los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral por primera vez para determinar la prevalencia de la resistencia farmacológica en la población que se encuentra infectada y realizar, de igual manera, un seguimiento a los pacientes que ya han recibido tratamiento antirretroviral anteriormente, particularmente en pacientes los diagnosticados con un primer episodio de ineficacia del tratamiento. Una Red Mundial de Seguimiento y Vigilancia de la Resistencia Farmacológica del VIH se ha iniciado por la OMS en colaboración con organizaciones asociadas para colaborar con los estados miembros en este aspecto ³⁴.

XI. Conclusiones

Los estados miembros de la OMS enfrentan a la vez un gran reto y una gran oportunidad. Finalmente la comunidad mundial se encuentra en la posición de ser capaz de confrontar la pandemia del SIDA en los países en desarrollo con la más efectiva herramienta del paquete de cuidados de VIH para mantener al paciente con vida, el tratamiento antirretroviral. El actual nexo entre el compromiso político, nuevas fuentes de financiamiento, disponibilidad del tratamiento antirretroviral y precios más bajos de los fármacos ha creado esta oportunidad. La OMS está comprometida en colaborar con países de recursos limitados para aumentar y promover el tratamiento antirretroviral mediante el plan de "3 millones para el 2005". Estas directrices actualizadas de tratamiento antirretroviral tienen la intención de ofrecer orientación e instrucciones específicas para que los programas nacionales logren el objetivo de brindar acceso al tratamiento antirretroviral a todos los niños y adultos infectados que lo requieren.

XII. Apéndices

Apéndice A. Posología de los antirretrovirales para los adultos y adolescentes^a

Tipo de fármaco/Fármaco	Dosis
RTI nucleósidos	
Zidovudina (ZDV)	300 mg dos veces al día
Estavudina (d4T)	40 mg dos veces al día (30 mg dos veces al día si < 60 kg)
Lamivudina (3TC)	150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día
Didanosina (ddI)	400 mg una vez al día (250 mg una vez al día si < 60 kg) (250 mg una vez al día si se administra con TDF)
Abacavir (ABC)	300 mg dos veces al día
RTI nucleótido	
Tenofovir (TDF)	300 mg una vez al día (Nota: interacción farmacológica con ddI)

	requiere reducción de la dosis de este último)
RTI no nucleósidos	
Efavirenz (EFZ)	600 mg una vez al día ^e
Nevirapina (NVP)	200 mg una vez al día durante 14 días; a continuación, 200 mg dos veces al día
Inhibidores de proteasa	
Nelfinavir (NFV)	1250 mg dos veces al día
Indinavir/ritonavir (IDV/r)	800 mg/100 mg dos veces al día ^{b,d}
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	400 mg/100 mg dos veces al día (533 mg/133 mg dos veces al día si combinado con EFZ o NVP)
Saquinavir/ritonavir (SQV-r)	1000 mg/100 mg dos veces al día 1600 mg/200 mg una vez al día ^{c,d}

^a Estas posologías son de uso clínico habitual. Las posologías presentadas en esta tabla se han seleccionado a partir de las mejores pruebas clínicas existentes. Se prefirieron las posologías que pueden administrarse una o dos veces al día, para mejorar el cumplimiento del tratamiento. Las dosis indicadas se aplican a las personas que tienen una función renal y hepática normal. Debe consultarse la información específica de cada producto respecto a los ajustes de la dosis que pueden requerirse en caso de disfunción renal o hepática, o respecto a las posibles interacciones medicamentosas con otros fármacos contra el VIH o de otro tipo.

^b Esta pauta de dosificación es de uso clínico habitual. Se usan también otras pautas de dosificación de IDV/r que van de 800 mg/200 mg dos veces al día a 400 mg/100 mg dos veces al día.

^c En caso de combinación SQV y RTV, pueden emplearse tanto la formulación de cápsula de gel duro como la cápsula de gel blando.

^d Está indicado un ajuste de la posología si se asocia a un NNRTI, pero por ahora no puede hacerse una recomendación formal. Si se emplea EFZ o NVP simultáneamente, se aumentará el componente de RTV a 200 mg dos veces al día. Se requieren más datos sobre las interacciones entre medicamentos.

^e Ver sección de Enfermos de tuberculosis con infección concomitante por VIH para dosis específicas en presencia de tuberculosis.

Apéndice B. Sistema de clasificación de categorías inmunológicas de VIH en niños basado en el nivel y el porcentaje de células CD4+ de acuerdo con la edad*

	< 12 meses		1–5 años		6–12 años	
Categoría inmunológica	No./mm ³	(%)	No./ mm ³	(%)	No./ mm ³	(%)
Categoría 1: No existe supresión	> 1.500	(>25%)	> 1.000	(>25%)	>500	(>25 %)

Categoría 2 : supresión moderada	750–1.499	(15%–24%)	500–999	(15%–24%)	200–499	(15%–24%)
Categoría 3: supresión severa	<750	(<15%)	<500	(<15%)	<200	(<15%)

Tomado de: CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*, 1994; 43 (No. RR-12): p. 1–10.

Apéndice C. Resumen de las formulaciones y dosis pediátricas

Nombre del fármaco	Formulaciones	Datos farmacocinéticos disponibles	Edad (peso), dosis* y frecuencia de las dosis	Otras observaciones
Análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa				
Zidovudina (ZDV)	Jarabe:10 mg/ml Cápsulas:100 mg; 250 mg Comprimidos: 300 mg	Todas las edades	< 4 semanas: 4 mg/kg por toma, dos veces al día Entre 4 semanas y 13 años: 180 mg/m ² por toma, dos veces al día Dosis máxima: ≥13 años: 300 mg por toma, dos veces al día	Volumen grande de jarabe mal tolerado por los niños mayores Debe conservarse en frascos de vidrio y es sensible a la luz Puede administrarse con alimentos En caso de encefalopatía por el VIH, se requieren dosis de 600 mg/m ² por toma, dos veces al día Cápsula puede abrirse o se puede triturar el comprimido y mezclar el contenido con pequeñas cantidades de agua o alimento. Se debe administrar inmediatamente (solución estable a temperatura ambiente) No emplear junto con d4T (efecto antirretroviral antagonista)

Lamivudina (3TC)	Solución oral: 10 mg/ml Comprimidos: 150 mg	Todas las edades	< 30 días: 2 mg/kg por toma, dos veces al día ≥30 días o < 60 kg: 4 mg/kg por toma, dos veces al día Dosis máxima: ≥60 kg: 150 mg/toma, dos veces al día	Bien tolerada Puede administrarse con alimentos Mantener la solución a temperatura ambiente (usar en el plazo de un mes después de abrir el frasco) Se puede triturar el comprimido y mezclar el contenido con pequeñas cantidades de agua o alimento. Se debe administrar inmediatamente
Combinación en dosis fijas de ZDV y 3TC	No existe en forma líquida Comprimidos: 300 mg ZDV más 150 mg 3TC	Adolescentes y adultos	Dosis máxima: >13 años o > 60 kg: 1 tableta por toma, dos veces al día (No se debe administrar si <30 kg)	El comprimido no debe partirse Se puede triturar el comprimido y mezclar el contenido con pequeñas cantidades de agua o alimento. Se debe administrar inmediatamente Si el peso es <30 kg, no se pueden administrar dosis precisas de ZDV y 3TC en tabletas
Estavudina (d4T)	Solución oral: 1 mg/ml Cápsulas: 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg	Todas las edades	< 30 kg: 1 mg/kg por toma, dos veces al día Entre 30 y 60 kg: 30 mg por toma, dos veces al día	Gran volumen de solución Mantener la suspensión refrigerada; permanece estable durante 30 días; debe agitarse bien

			Dosis máxima: >60 kg: 40 mg por toma, dos veces al día	Debe conservarse en frascos de vidrio Bien tolerada si se abren las cápsulas para mezclar su contenido con una pequeña cantidad de alimento (estable en solución durante 24 horas si se mantiene refrigerada) No emplear junto con AZT (efecto antirretroviral antagonista)
Combinación en dosis fijas de d4T y 3TC	No existe en forma líquida Comprimidos: 30 mg d4T más 150 mg 3TC; 40 mg d4T más 150 mg 3TC	Adolescentes y adultos	Dosis máxima: Entre 30-60 kg: una tableta 30 mg d4T dos veces al día ≥60 kg: una tableta 40 mg d4T dos veces al día	No debe fraccionarse el comprimido Ver observaciones para cada uno de los fármacos de la combinación
Didanosina (ddl, dideoxinosina)	Suspensión oral pediátrica polvo/agua: 10 mg/ml. En muchos países se ha de reconstituir con antiácido Comprimidos masticables: 25 mg; 50 mg; 100 mg; 150 mg; 200 mg Gránulos de capa entérica en cápsulas: 125 mg; 200 mg; 250 mg; 400 mg	Todas las edades	< 3 meses: 50 mg/m ² por toma, dos veces al día Entre 3 meses y 13 años: 90-120 mg/m ² por toma, dos veces al día o 240 mg/m ² una vez al día Dosis máxima: 13 años o > 60 kg: 200 mg por toma, dos veces al día o 400 mg una vez al día	Mantener la suspensión refrigerada; permanece estable durante 30 días; debe agitarse bien Preferiblemente debe tomarse con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer o luego 2 horas de haber comido Si los comprimidos se disuelven en agua, se deben agregar agentes tampón apropiados

				Gránulos de capa entérica en cápsulas que pueden abrirse para esparcir su contenido en una pequeña cantidad de comida
Abacavir (ABC)	Solución oral: 20 mg/ml Comprimidos: 300 mg	A partir de 3 meses de edad	< 16 años o <37,5 kg: 8 mg/kg por toma, dos veces al día Dosis máxima: > 16 años o ≥ 37,5 kg: 300 mg por toma, dos veces al día	Puede administrarse con alimentos Se puede triturar el comprimido y mezclar el contenido con pequeñas cantidades de agua o alimento. Se debe administrar inmediatamente SE DEBE ADVERTIR A LOS PADRES DEL RIESGO DE REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD Si hay reacción de hipersensibilidad se interrumpirá definitivamente su administración
Combinación en dosis fijas de ZDV más 3TC y ABC	No existe en forma líquida Comprimidos: 300 mg ZDV más 150 mg 3TC más 300 mg ABC	Adolescentes y adultos	Dosis máxima: > 40 kg: 1 tableta por toma, dos veces al día	El comprimido no debe fraccionarse Si el peso es <30 kg, no se pueden administrar dosis precisas de ZDV/3TC/ABC en tabletas SE DEBE ADVERTIR A LOS PADRES DEL RIESGO DE REACCIÓN DE

				HIPERSENSIBILIDAD Si existe reacción de hipersensibilidad se interrumpirá definitivamente su administración
<i>Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos</i>				
Nevirapina (NVP)	Solución oral: 10 mg/ml Comprimidos: 200 mg	Todas las edades	15 a 30 días: 5 mg/kg por toma, una vez al día x 2 semanas; luego 120 mg/m² por toma, dos veces al día x 2 semanas; luego 200 mg/m² por toma, dos veces al día > 30 días a 13 años: 120 mg/m² por toma, dos veces al día durante 2 semanas; luego 200 mg/m² por toma, dos veces al día Dosis máxima: > 13 años: 200 mg por toma, una vez al día durante las primeras 2 semanas; luego 200 mg por toma, dos veces al día	Si se administra simultáneamente rifampicina, evitar el uso (véase la sección sobre la tuberculosis) Conservar la suspensión a temperatura ambiente; agitarla bien Puede administrarse con alimentos SE DEBE ADVERTIR A LOS PADRES DEL RIESGO DE ERUPCIÓN CUTÁNEA. No se debe aumentar gradualmente la dosis si surge una erupción (si ésta es leve/moderada, suspender el fármaco; una vez desaparecida la erupción, reiniciar la dosificación desde el principio del aumento gradual de la dosis; si la erupción cutánea reaparece de forma más

				virulenta, interrumpir la administración)
				Interacciones medicamentosas
Efavirenz (EFV)	Jarabe: 30 mg/ml (nota: el jarabe debe administrarse en dosis más altas que las cápsulas; véase el cuadro de dosificación) Cápsulas: 50 mg; 100 mg; 200 mg	Sólo para niños mayores de 3 años	Dosis de cápsula (líquido) para > 3 años: 10 a 15 kg: 200 mg (270 mg = 9 ml) una vez al día 15 a < 20 kg: 250 mg (300 mg = 10 ml) una vez al día 20 a < 25 kg: 300 mg (360 mg = 12 ml) una vez al día 25 a < 33 kg: 350 mg (450 mg = 15 ml) una vez al día 33 a < 40 kg: 400 mg (510 mg = 17 ml) una vez al día Dosis máxima: ≥40 kg: 600 mg una vez al día	Las cápsulas pueden abrirse para esparcir su contenido en la comida, pero tienen un sabor muy picante; sin embargo, pueden mezclarse con comidas dulces o mermelada para disimular el sabor Puede administrarse con las comidas (pero se evitará después de las comidas con mucha grasa, circunstancia que aumenta la absorción en un 50%) Es mejor administrarlo antes del sueño nocturno, especialmente durante las dos primeras semanas, para reducir los efectos secundarios en el sistema nervioso central Interacciones medicamentosas
Combinación en dosis fijas de d4T más 3TC y NVP	No existe en forma líquida Comprimidos: 30 mg d4T más 150 mg 3TC más 200 mg NVP; 40 mg d4T más 150 mg 3TC más 200 mg NVP	Adultos y adolescentes	Dosis máxima: 30-60 kg: una tableta 30 mg d4T dos veces al día ≥60 kg: una tableta 40 mg d4T dos veces al día	El comprimido no debe fraccionarse Si el peso es <30 kg, no se pueden administrar dosis precisas de d4T/3TC/NVP en tabletas. Si se fraccionan los

				comprimidos, no se cumplirá con los requerimientos en la dosis de NVP para lactantes y se requerirá NVP adicional para administrar 200mg/m² por toma dos veces al día Debido a que esta combinación incluye NVP, se requiere un aumento escalonado de la dosis de NVP (Ver recomendaciones de dosis de NVP) Ver observaciones para cada uno de los fármacos de la combinación
<i>Inhibidores de proteasa</i>				
Nelfinavir (NFV)	Polvo para suspensión oral (mezclar con líquido): 200 mg medidos con cucharilla de café rasa (50 mg por cucharilla de 1,25 ml): 5 ml Comprimidos: 250 mg (se pueden partir por la mitad; y se pueden triturar para añadirlos a los alimentos o disolverlos en agua)	Todas las edades. Sin embargo, se da una amplia variabilidad farmacocinética en los lactantes; en los menores de un año se necesitan dosis muy altas	< 1 año: 40-50 mg/kg por toma, tres veces al día, o 65-75 mg/kg por toma, dos veces al día > 1 año a < 13 años: 55 a 65 mg/kg por toma, dos veces al día Dosis máxima: ≥13 años: 1250 mg por toma, dos veces al día	El polvo es dulce y ligeramente amargo, pero arenoso y difícil de disolver; inmediatamente antes de administrarlo se debe reconstituir con agua, leche, fórmula, papilla, etc. No se debe ingerir alimentos ácidos ni zumo (acentúa el sabor amargo) Debido a las dificultades que plantea el empleo de polvo, son preferibles los comprimidos triturados (incluso para los lactantes) mientras pueda administrarse la dosis adecuada

				El polvo y los comprimidos pueden conservarse a temperatura ambiente Tomar con los alimentos Interacciones medicamentosas (menos que los inhibidores de la proteasa que contienen ritonavir)
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Solución oral: 80 mg/ml lopinavir más 20 mg/ml ritonavir Cápsulas: 133,3 mg lopinavir más 33,3 mg ritonavir	6 meses de edad o más	> 6 meses a 13 años: 225 mg/m² LPV/57,5 mg/m² ritonavir dos veces al día o posología basada en el peso: 7-15 kg: 12 mg/kg LPV/3 mg/kg ritonavir por toma, dos veces al día 15-40 kg: 10 mg/kg lopinavir/5 mg/kg ritonavir dos veces al día Dosis máxima: > 40 kg: 400 mg LPV/100 mg ritonavir (3 cápsulas o 5 ml) dos veces al día	Es preferible mantener refrigeradas la solución oral y las cápsulas; pero también pueden conservarse a temperatura ambiente, hasta 25 °C, durante 2 meses La formulación líquida es poco voluminosa, pero amarga Cápsulas grandes No se deben abrir o triturar las cápsulas, deben ser tragadas enteras Debe tomarse con alimentos Interacciones medicamentosas

* Cálculo de los metros² de superficie corporal: raíz cuadrada de (estatura en centímetros por el peso en kilogramos dividido por 3600).

Apéndice D: Combinaciones de dosis fijas de antirretrovirales disponibles para 1 diciembre de 2003 *	
Combinaciones de dosis fijas de tres fármacos	d4T (40 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)
	d4T (30 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)
	ZDV (300 mg) + 3TC (150 mg) + ABC (150 mg)
	ZDV (300 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)
Combinaciones de dosis fijas de dos fármacos	d4T (30 mg) + 3TC (150 mg)
	d4T (40 mg) + 3TC (150 mg)
	ZDV (300 mg) + 3TC (150 mg)

(*): La OMS alienta el uso de combinaciones de dosis fija cuando se disponga de formulaciones de calidad garantizada y de comprobada bioequivalencia y que ofrezcan ventajas operacionales. No todas las combinaciones de dosis fija que aparecen en esta tabla han sido evaluados para la precalificación de la OMS. La OMS opera un sistema voluntario de precalificación, en el cual, para el 1 de diciembre de 2003, se encuentran 3 combinaciones de fabricante precalificadas, 2 combinaciones precalificadas de d4T/3TC/NVP y una combinación precalificada de ZDV/3TC/ABC. La lista de los fabricantes precalificados por la OMS se actualiza continuamente, y está disponible en la página web: <http://www.who.int/medicines>

Apéndice E. Clasificación de la infección por VIH propuesta por la OMS para adultos y adolescentes

Estadío I:

1. Paciente asintomático
2. Linfadenopatías generalizadas

Nivel: 1: asintomático, actividad normal

Estadío II:

3. Pérdida de peso de menos de 10% del peso habitual
4. Manifestaciones cutáneas mínimas (dermatitis seborreica, prurito, onicomicosis, úlceras orales recurrentes, queilitis angular)
5. Herpes zoster durante los últimos 5 años
6. Infecciones respiratorias altas recurrentes (p.ej. sinusitis bacteriana)

Y/o nivel 2: sintomático, actividad normal

Estadío III:

7. Pérdida de peso de más de 10% del peso habitual
8. Diarrea crónica no explicada de más de 1 mes de evolución
9. Fiebre prolongada (constante o intermitente) no explicada de más de 1 mes de evolución
10. Candidiasis oral
11. Leucoplaquia vellosa
12. Tuberculosis pulmonar
13. Infecciones bacterianas severas (p.ej. neumonía, piomiositis)

Y/o nivel 3: paciente en cama menos del 50% del tiempo el último mes

Estadío IV:

14. Síndrome de emaciación por VIH (1)
15. Neumonía por *Pneumocystis carinii*
16. Toxoplasmosis cerebral
17. Criptosporidiosis con diarrea de más de 1 mes
18. Criptocosis extrapulmonar
19. Enfermedad con CMV con compromiso de otros órganos aparte del hígado, bazo y ganglios linfáticos (ej: retinitis)
20. Infección por el virus del herpes simple mucocutáneo de más de 1 mes de duración o visceral de cualquier duración
21. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
22. Cualquier micosis endémica diseminada
23. Candidiasis esofágica, traqueal, bronquial
24. Infección diseminada o pulmonar por micobacterias atípicas
25. Septicemia por *Salmonella sp.* diferente a *S. typhi*
26. Tuberculosis extrapulmonar
27. Linfoma
28. Sarcoma de Kaposi
29. Encefalopatía por VIH (2)

Y/o nivel 4: paciente en cama más del 50% del tiempo el último mes

- (1) Síndrome de emaciación por VIH: pérdida de peso de más de 10% del peso habitual más diarrea crónica (> 1 mes) no explicada o debilidad crónica y fiebre crónica (> 1 mes) no explicada.
- (2) Encefalopatía por VIH: hallazgos clínicos de trastornos cognitivos o motores que interfieran con la actividad diaria habitual, que progresan a lo largo de las semanas o meses en ausencia de otras enfermedades diferentes a la infección por VIH que puedan explicarlos.

Apéndice F. Clasificación de la infección por VIH propuesta por la OMS para niños

Estadío I:

1. Paciente asintomático
2. Linfadenopatías generalizadas

Estadío II:

3. Diarrea crónica de más de 30 días de etiología desconocida
4. Candidiasis severa persistente o recurrente luego del periodo neonatal
5. Pérdida de peso o incapacidad de nutrirse de etiología desconocida
6. Fiebre prolongada de más de 30 días de etiología desconocida
7. Infecciones bacterianas severas recurrentes aparte de septicemia o meningitis (es decir, osteomielitis, neumonía bacteriana (no tuberculosa), abscesos)

Estadío III:

8. Infecciones oportunistas que se incluyen en la definición del SIDA
9. Falla severa para nutrirse ("emaciación") de etiología desconocida (*)
10. Encefalopatía progresiva
11. Malignidad
12. Septicemia o meningitis recurrentes

(*) Pérdida persistente de peso > 10% del peso al iniciar el tratamiento, o de menos del 5to percentil del peso en la tabla de estatura durante dos medidas consecutivas realizadas en un período mayor de un mes, una de la otra, en ausencia de otra etiología o enfermedad concomitante.

XIII. Referencias

1. **Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, Holmberg SD.** Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med.* Apr 15 2003;138(8):620-626.
2. **Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schechter M, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Volberding PA.** Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *Jama.* Jul 10 2002;288(2):222-235.
3. **DHHS.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Available at: <http://AIDSInfo.nih.gov/guidelines>.
4. **Badri M, Wood R.** Usefulness of total lymphocyte count in monitoring highly active antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Aids.* Mar 7 2003;17(4):541-545.
5. **Kumarasamy N, Mahajan AP, Flanigan TP, Hemalatha R, Mayer KH, Carpenter CC, Thyagarajan SP, Solomon S.** Total lymphocyte count (TLC) is a useful tool for the timing of opportunistic infection prophylaxis in India and other resource-constrained countries. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Dec 1 2002;31(4):378-383.
6. **van der Ryst E, Kotze M, Joubert G, Steyn M, Pieters H, van der Westhuizen M, van Staden M, Venter C.** Correlation among total lymphocyte count, absolute CD4+ count, and CD4+ percentage in a group of HIV-1-infected South African patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* Nov 1 1998;19(3):238-244.
7. **Brettle RP.** Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection. *Int J STD AIDS.* Sep 1997;8(9):597.
8. **Beck EJ, Kupek EJ, Gompels MM, Pinching AJ.** Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection: not making the good an enemy of the not so perfect. *Int J STD AIDS.* Oct 1996;7(6):422-428.
9. **Fournier AM, Sosenko JM.** The relationship of total lymphocyte count to CD4 lymphocyte counts in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med Sci.* Aug 1992;304(2):79-82.
10. **Bang LM, Scott LJ.** Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs.* 2003;63(22):2413-2424; discussion 2425-2416.
11. **Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, Boggian K, Chave JP, Bernasconi E, Egger M, Opravil M, Rickenbach M, Francioli P, Telenti A.** Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* Dec 2001; 33 (11): 1931-1937.
12. **Pollard RB, Tierney C, Havlir D, Tebas P, Fox L, Smeaton L, Richman D, Friedland GH.** A phase II randomized study of the virologic and immunologic effect of zidovudine + stavudine versus stavudine alone and zidovudine + lamivudine in patients with >300 CD4 cells who were antiretroviral naive (ACTG 298). *AIDS Res Hum Retroviruses.* Jul 1 2002; 18(10):699-704.
13. **Staszewski S GJ, Pozniak AL, Suleiman JMAH, DeJesus E, Lu B, Sayre J, Cheng A.** Efficacy and safety of tenofovir DF versus stavudine when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral naive patients: 96-week preliminary interim results. Paper presented at: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston , MA .
14. **Gallant JE, Deresinski S.** Tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis.* Oct 1 2003;37(7):944-950.
15. **Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, Legendre C, Martinez F, Molina JM.** Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis.* Apr 15 2003;36(8):1070-1073.
16. **Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K.** Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* Aug 1 2003;37(3):e41-43.

17. **Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougnot B, Girard PM, Ronco P, Rossert J.** Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis.* Dec 2002;40(6):1331-1333.
18. **Ena J, Amador C, Benito C, Fenoll V, Pasquau F.** Risk and determinants of developing severe liver toxicity during therapy with nevirapine-and efavirenz-containing regimens in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS.* Nov 2003;14(11):776-781.
19. **Keiser P, Nassar N, White C, Koen G, Moreno S.** Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve patients: a cohort study. *HIV Clin Trials.* Jul-Aug 2002;3(4):296-303.
20. **Keiser P, Nassar N, Yazdani B, Armas L, Moreno S.** Comparison of efficacy of efavirenz and nevirapine: lessons learned for cohort analysis in light of the 2NN Study. *HIV Clin Trials.* Sep-Oct 2003;4(5):358-360.
21. **Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JM, Phanuphak P, Cooper DA.** Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIVNAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *Aids.* Oct 17 2003;17(15):2191-2199.
22. **Martin-Carbonero L, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V.** Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials.* Mar-Apr 2003;4(2):115-120.
23. **Moyle GJ.** NNRTI choice: has 2NN changed our practice? *AIDS Read.* Jul 2003;13(7):325-328.
24. **van Leth F HE, Phanuphak P, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Wood R, Squires K, Katlama C, Santos B, Robinson P, van Leeuwen R, Wit F, Lange J.** Results of the 2NN study: a randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone, or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. Paper presented at: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston , MA .
25. **Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, Demeter LM, Hammer SM, Johnson VA , Loveday C, Mellors JW, Jacobsen DM, Richman DD.** Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis.* Jul 1 2003;37(1):113-128.
26. **Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, Johnson M, Johnson D, Lalonde R, Japour A, Brun S, Sun E.** Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med.* Jun 27 2002;346(26):2039-2046.
27. **Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S.** Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Jan 1 2003;32(1):18-29.
28. **Haas DW, Zala C, Schrader S, Piliero P, Jaeger H, Nunes D, Thiry A, Schnittman S, Sension M.** Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *Aids.* Jun 13 2003;17(9):1339-1349.
29. **Piliero PJ.** Atazanavir: a novel HIV-1 protease inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs.* Sep 2002;11(9):1295-1301.
30. **Gulick RM RH, Shikuma CM, Lustgarten S, Meyer WA, Klingman K, Squires KE, Snyder S, Kuritzkes DR.** ACTG 5095: a comparative study of 3 protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. Paper presented at: 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 13-16, 2003; Paris , FR.
31. **Gallant JE RA, Weinberg W, Young B, Berger D, Lim ML, Liao Q, Ross L, Johnson J, Shaefer MS.** Early non-response to tenofovir DF and abacavir and lamivudine in a randomized trial compared to efavirenz + ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis. Paper presented at: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 14-17, 2003; Chicago , IL .

32. **Gilead**. High rate of virologic failure in patients with HIV infection treated with once daily triple NRTI regimen containing didanosine, lamivudine, and tenofovir; 2003.
33. **Gerstoft J, Kirk O, Obel N, Pedersen C, Mathiesen L, Nielsen H, Katzenstein TL, Lundgren JD**. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *Aids*. Sep 26 2003; 17 (14): 2045-2052.
34. **Havir D, Vella S, Hammer S**. The Global HIV Drug Resistance Surveillance Program: a partnership between WHO and IAS. *International AIDS Society. Aids*. Jul 5 2002; 16 (10): 7-9.
35. **UNAIDS**. AIDS Epidemic Update: December 2003 (in press)
36. **Adje-Toure CA, Cheingsong R, Garcia-Lerma JG, et al**. Antiretroviral therapy in HIV-2-infected patients: changes in plasma viral load, CD4+ cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan , Cote d'Ivoire . *AIDS* 2003; 17(suppl 3):S49-S54.
37. **Van der Ende ME, Prins JM, Brinkman K, et al**. Clinical, immunological and virological response to different antiretroviral regimens in a cohort of HIV-2-infected patients. *AIDS* 2003;17(suppl 3):S55-S61.
38. **Smith NA, Shaw T, Berry N, et al**. Antiretroviral therapy for HIV-2-infected patients. *J Infect* 2001;42:126-33.
39. Adherence to HAART and its principal determinants in a cohort of Senegalese adults. *AIDS* 2003, 17 (suppl 3):S103-S108.
40. Access to antiretroviral drugs and AIDS management in Senegal . *AIDS* 2003, 17 (suppl 3):S95-S101
41. **Wade AM, Ades AE**. Age-related reference ranges: significance tests for models and confidence intervals for centiles. *Stat Med* 1994;13:2359-67.
42. **Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al**. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003, in press.
43. **Embree J, Bwayo J, Nagelkerke N, et al**. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children in Nairobi . *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:397-403.
44. **Mofenson LM, Harris DR , Moya J, et al**. Alternatives to HIV-1 RNA concentration and CD4 count to predict mortality in HIV-1-infected children in resource-poor settings. *Lancet* 2003, in press.
45. **European Collaborative Study**. Gender and race do not alter early-life determinants of clinical disease progression in HIV-1 vertically infected children. *AIDS* 2003, in press.
46. **Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al**. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001; 345:1522-8.
47. **De Martino M, Tovo P-A, Balducci M, et al**. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA* 2000;284:190-7.
48. **Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al**. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001;184:914-7.
49. **Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al**. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285: 2083-93.
50. **Lindsey JC, Hughes MD, McKinney RE, et al**. Treatment mediated changes in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA and CD4 cell counts as predictors of weight growth failure, cognitive decline, and survival in HIV-infected children. *J Infect Dis* 2000;182:1385-93.
51. **Verweel G, van Rossum AMC, Hartwig NG, et al**. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics* 2002;109 (2): URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/2/e25>.
52. **Saulsbury FT**. Resolution of organ-specific complications of human immunodeficiency virus infection in children with use of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:464-8
53. **McCoig C, Castrejon MM, Castano E, et al**. Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA, HIV resistance, and clinical manifestations of encephalopathy. *J Pediatr* 2002;141:36-44.

54. **Stern JO, Love JT, Robinson, PA, et al.** Hepatic safety of nevirapine: Results of the Boehringer Ingelheim Viramune Hepatic Safety Project. 14 th International Conference on AIDS. Barcelona , Spain . July 7-12, 2002 (abstract LBO15).
55. **Imperiale SM, Stern JO, Love JT, et al.** The VIRAMUNE (nevirapine) hepatic safety project:analysis of symptomatic hepatic events. 4 th International Workshop on Adverse Events and Lipodystrophy in HIV. San Diego , CA. September 22-25, 2002 (abstract 87).
56. **Stern JO, Robinson PA, Love JT, et al.** A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. JAIDS 2003;34:S21-33.
57. **Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.** Viramune drug label. Revised June 20, 2003.
58. **Lyons F, Hopkins S, McGeary A et al.** Nevirapine tolerability in HIV infected women in pregnancy – A word of caution. 2 nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris , France . July 13-16, 2003 (late breaker).
59. **Langlet P, Guillaume M-P, Devriendt J, et al.** Fatal liver failure associated with nevirapine in a pregnant HIV patient: the first reported case. Gastroenterol 2000;118 (suppl 2):Abs 6623 (101 st Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, San Diego , May 21-24, 2000).
60. **Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al.** Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). AIDS 2001;184:914-7.
61. **Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al.** Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA 2001; 285: 2083-93.
62. **Sullivan J.** South African Intrapartum Nevirapine Trial: selection of resistance mutations. XIV International Conference on AIDS. Barcelona , Spain , July 7-12, 2002 (Abs. LbPeB9024).
63. **Cunningham C,K, Chaix ML, Rackacewicz C, et al.** Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 316. J Infect Dis 2002; 186:181-8.
64. **Chaowanachan T, Chotpitayasunondh T, Vanprapar N, et al.** Resistance mutations following a single-dose intrapartum administration of nevirapine to HIV-infected Thai women and their infants receiving short-course zidovudine. 10 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA , February 10-14, 2003 (Abs. 855).
65. **Giuliano M, Palmisano L, Galluzzo CM, et al.** Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. AIDS 2003;17:1570-1.
66. **Santoro-Lopes G. de Pinho AM. Harrison LH. Schechter M.** Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. Clinical Infectious Diseases. 34(4):543-6, 2002.
67. **Giarardi E, Antonucci G, Vanacore P et al.** Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. AIDS; 14:1985-91, 2000.
68. **Badri M, Wilson D, Wood R.** Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa : a cohort study. Lancet;359:2059-64, 2002
69. **Harvard University.** Consensus statement on antiretroviral treatment for AIDS in poor countries, Boston , Harvard University , 2001.
70. **Burman WJ. Jones BE.** Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine. 164(1):7-12, 2001.
71. **Wagner KR. Bishai WR.** Issues in the treatment of Mycobacterium tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. AIDS. 15 Suppl 5:S203-12, 2001.
72. **Havir DV. Barnes PF.** Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. New England Journal of Medicine. 340(5):367-73, 1999

73. **Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, Fisher M, Taylor GP, Miller R, Taylor CB, de Ruiter A, Pozniak AL.** Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 16(1):75-83, 2002.
74. **Lopez-Cortes L, Ruiz-Valderas R, Viciana P, et al.** Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:681-690.
75. **Patel A, Patel K, Patel J, et al.** To study the safety and antiretroviral efficacy of rifampicin and efavirenz in antiretroviral-naïve tuberculosis co-infected HIV-1 patients in India . X Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston , MA . 2003: abstract 138.
76. **Pedral-Samapio D, Alves C, Netto E, et al.** Efficacy of efavirenz 600 mg dose in the ARV therapy regimen for HIV patients receiving rifampicin in the treatment of tuberculosis. X Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston , MA . 2003: abstract 784.
77. **Dean G, Back D, de Ruiter A.** Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentration (correspondence). *AIDS* 1999;13:2489-2490.
78. **Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al.** Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Synr* 2001; 28:450-453.
79. **Olivia J, Moreno S, Sanz J, et al.** Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis (correspondence). *AIDS* 2003;17:637-642.
80. **Ribera E., Azuaje C., Montero F.** Saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once daily regimen for HIV infection in patients with rifampin-containing antituberculosis treatment. XVI International AIDS Conference. Barcelona, Spain 2002. abstract ThPeB7280.
81. **la Porte C, Colbers E, Bertz R, et al.** Pharmacokinetics of two adjusted dose regimens of lopinavir/ritonavir in combination with rifampin in healthy volunteers. 42 nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego , CA 2002: abstract #A-1823.
82. **Narita M, Ashkin D, Hollander E, Pitchenik A.** Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 158:157-161 . 1998.
83. **Harries AD, Hargreaves NJ, Kemp J, Jindani A, Enarson DA, Maher D, Salaniponi FM.** Deaths from tuberculosis in sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. *Lancet*. 357(9267):1519-23, 2001.
84. **Kityo C.** A randomised trial of monitoring practice and structured treatment interruptions in the management of antiretroviral therapy in adults with HIV infection in Africa : The DART trial. 13 th International Conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA). Nairobi , Kenya 2003, abstract 1098933.
85. **Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al.** Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*. 2001 Mar 7;285(9):1155-63.
86. **Ibbotson T, Perry CM.** Lamivudine/zidovudine/abacavir: triple combination tablet. *Drugs*. 2003; 63(11):1089-98; discussion 1099-1100.

3.4 Comentario de la traducción realizada

Para los fines del comentario de traducción, trabajaremos sólo con el texto “*Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings*” de la Organización Mundial de la Salud (2003) (ver Anexo A). La traducción realizada “Expansión del tratamiento antirretroviral en entornos de recursos limitados” se encuentra publicada en VITAE 20 (julio/septiembre 2004)²⁰ y corresponde a la sección 3.3 del Capítulo 3 del presente trabajo. De acuerdo con la función para “Contar palabras”, del menú “Herramientas” de Microsoft Word, el TT tiene 21.274 palabras, lo que corresponde a 85 páginas, de acuerdo al parámetro convencional de 250 palabras por página. No se incluyó la sección de referencias bibliográficas del texto origen (TO) en este conteo de palabras.²¹

3.4.1 Problemas de traducción

La clasificación de problemas de traducción que se empleará a continuación es la propuesta por Hurtado Albir (2001, p. 288) a partir de la experiencia docente del grupo PACTE. Es importante mencionar que para los ejemplos de traducción, se presentará un extracto del TO y se indicará la página correspondiente al mismo (ver Anexo A), y su traducción correspondiente del texto término (TT) cuya página corresponde a la numeración dentro de la sección 3.3 del presente capítulo.

3.4.1.1 Problemas lingüísticos

²⁰ Disponible en el enlace de página Web:

<http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeVeinte/DeInteres/ArchivoHTML/introduccion.php>

Los problemas lingüísticos predominan en este trabajo. En primer lugar, presentamos los problemas relacionados con el léxico, las equivalencias discursivas y el uso de las abreviaturas. En segundo lugar, tenemos los problemas morfosintácticos, en particular el problema de la traducción literal. En tercer lugar, presentamos los problemas de coherencia y cohesión textual, entre ellos exponemos el caso de separación de párrafos y la enumeración nominalizada.

Problemas léxicos

Los problemas léxicos de la presente traducción son muy frecuentes. Tenemos en esta traducción un número significativo de equivalencias discursivas, encontradas mediante interpretación, documentación y consulta a expertos. Igualmente, el uso de las abreviaturas es generalizado y observamos diferencias de uso y frecuencia en inglés y español.

Equivalencias discursivas

En la presente traducción, encontramos numerosos términos que no poseen, dentro de su contexto de aparición, una correspondencia que tenga sentido. Por ello, fue necesario interpretar las palabras para encontrar la equivalencia apropiada, según el principio de Lederer y Seleskovitch de no traducir las palabras sino de comprender y transmitir el sentido (Lederer, 1994). Observemos el siguiente ejemplo:

TO (p. 11) EFV may be considered to be the NNRTI of choice in patients with tuberculosis and
NVP may be the best choice in **women of childbearing potential** or who are
pregnant.

TT (p. 53) Se debe considerar el EFV como el NNRTI más indicado para pacientes con tuberculosis y la NVP debe ser la mejor opción para **mujeres en edad fértil** o que estén embarazadas.

En este ejemplo, en una primera correspondencia automática, traduje “mujeres con potencial para quedar embarazadas”, pero inmediatamente luego de haberlo escrito, reaccioné observando que esta frase no tenía ningún sentido. Para corregirlo, reflexioné sobre el contexto y en la manera en que se podría decir la idea contenida en las palabras “women of childbearing potential”, el *querer decir* del autor. La opción de “mujeres en edad fértil” me vino a la mente, consulté algunos textos paralelos en español (ver Anexo D) y resultó ser la expresión adecuada. En este caso, el conocimiento del tema fue determinante para comprender el sentido (Lederer, 1984, p. 20), así como la documentación (Lederer, 1994, p. 69). Es importante mencionar que en cuanto a la documentación, el traductor debe ser cauteloso, ya que debe identificar cuál es la información pertinente, ser capaz de localizarla y asimilarla de la forma más rápida para cumplir su tarea de manera eficaz (Gamero, 2001, p. 46), meta que resulta en ocasiones difícil para el traductor inexperienced.

El mismo principio de la teoría del sentido, de interpretar las palabras, aprehender el sentido y transmitirlo a la LT, se aplicó en la traducción de otra expresión de alta frecuencia en el TO, “treatment adherence”. Este ejemplo resulta muy interesante, ya que al realizar la documentación del tema, debido a que el conocimiento de esta expresión era mínima en comparación con el caso precedente, encontramos los términos farmacológicos de “adherencia” y “adhesión” que se refieren al plano molecular y bioquímico de la acción y efecto de los fármacos en el virus o en la bacteria que produce la infección o enfermedad (Sepúlveda, 2002, p. 654). Por ello, pensamos en las primeras etapas de la traducción que se trataba de la “adherencia del fármaco”. Sin embargo, la

repetición de la expresión a lo largo del TO, en diferentes situaciones discursivas, colaboró con la identificación del verdadero sentido de “treatment adherence”, que es simplemente el “cumplimiento del tratamiento” por parte del paciente. El propio discurso del TO proporcionó las claves del sentido. Tal como Lederer lo expone: “[...] es el texto visto como unidad a medida que la lectura avanza lo que va a permitir la comprensión del querer decir del autor”²² (1984, p. 17).

En este ejemplo, la documentación basada en textos paralelos resultó infructuosa, ya que existen algunos que emplean el término “adherencia al tratamiento” (Noriega, 2002, p. 665) y “adhesión al tratamiento” (U.S. Department of Health and Human Services, 2003, p. 141), expresiones que no fueron aceptadas por los expertos. Se demuestra de esta forma que para encontrar la equivalencia apropiada de un término el traductor debe recurrir no sólo a su conocimiento del tema y de la lengua sino a todos los recursos disponibles, ya sea la documentación o la consulta a expertos en el área que determinarán la pertinencia del término en cuestión (Lederer, 1994, p. 69).

En el caso de los términos para los que no encontramos ninguna pista de la equivalencia discursiva adecuada, ni en la documentación, ni en bibliografía, ni en glosarios o diccionarios especializados, y que tampoco eran términos conocidos por el tutor institucional, se resolvieron mediante la consulta a expertos especializados. Uno de los ejemplos más ilustrativos es:

TO (p. 9) The use of quality assured antiretrovirals in fixed-dose combinations (FDCs) or as **coblister packs** is another important consideration.

²² Traducción nuestra. Original: “[...] c’est l’ensemble du texte au fur et à mesure qu’il se déroule à la lecture qui permettra de comprendre le vouloir dire de l’auteur”

TT (p. 49) El uso de antirretrovirales de calidad garantizada en combinaciones de dosis fija (*FDCs*, sus siglas en inglés) o en **empaques burbuja** (*coblister pack*, según su **denominación en inglés**) es otra importante consideración.

A pesar de que se contaba con una pequeña explicación en una nota de pie de página, esta información no fue suficiente para comprender el término “coblister pack”: “Co-blister pack” es un empaque de plástico o aluminio que contiene uno o más comprimidos, cápsulas o tabletas²³. Fue necesario buscar un experto en formulaciones y presentaciones de fármacos que conociera este término para realizarle preguntas concretas dentro del contexto del tratamiento antirretroviral del VIH/SIDA, tal como lo recomienda Gamero (2001, p. 43). Finalmente, fue el Dr. Enzo Cucuzza, investigador de un reconocido laboratorio (E. Cucuzza, entrevista personal, marzo 6, 2004), quien nos pudo explicar el término. Se nos explicó que el “coblister pack” es una reciente presentación de fármacos, similar a la combinación de dosis fija, pues contiene varios comprimidos o tabletas, pero que tiene la singularidad de parecer una ampolla, ya que los fármacos están cubiertos generalmente de un plástico transparente en forma de burbuja. Por tanto, se conoce a este tipo de presentación como “empaques burbuja”. Al parecer el hecho de que el “empaque burbuja” sea una innovación tecnológica ha hecho difícil su traducción (Lederer, 1994, p. 78), es por esta razón que se acompaña el término “empaques burbuja” con su término en inglés, debido a la posibilidad de que existan especialistas que lo conozcan solamente bajo su denominación inglesa. Una vez que tenga un uso generalizado, cabe esperar que tanto el término inglés y como el español serán mucho más conocidos.

Otro caso de equivalencia discursiva fue el de “infants”, “children” y “younger children”, que representó igualmente un reto. En este respecto resalta el uso conjunto de “infant” y “child” en

²³ Traducción nuestra. Original: “Co-blister pack is the inclusion of two or more pills, capsules or tablets in the same plastic or aluminum coblister”.

inglés, donde se establece una diferencia de edad entre los dos términos; se considera “infant” a un recién nacido, a un lactante y a un niño de corta edad. Por otra parte, “child” es un niño mayor, que dentro de las clasificaciones de la infección por VIH, va desde los 18 meses, edad en la que se puede determinar la existencia definitiva de la infección por VIH hasta la adolescencia. Sin embargo, en la etapa de reexpresión dudamos del uso simultáneo de “lactante” y “niños”, y decidimos utilizar solamente “niños”, como hiperónimo, tal como se observa en el siguiente ejemplo:

TO (p. 24) When to Start ARV Therapy in **Infants and Children**

TT (p.73) Cuándo iniciar la terapia antirretroviral en **niños**

Nuestro conocimiento de la LT nos ayudó a discernir y decidir entre los términos. De igual forma tuvimos la suerte de encontrar el término “infant” en un diccionario de dudas de traducción (Navarro, 2000)²⁴ que corroboró nuestra elección, por lo que confirmamos de nuevo la importancia de la documentación en la traducción (Lederer, 1994, p. 69). Fernando Navarro (2000) señala que el término “infant”, en el área de la pediatría, no debe traducirse como “infante” que se refiere a un niño menor de 7 años, sino como “lactante” o “niño de pecho”. Navarro también señala las diferencia de empleo de los términos “infant” y “child” en inglés y sus correspondencias en español, indicando que en inglés es frecuente utilizar estas dos palabras juntas, “children and infants”, mientras que los hablantes de lengua española diríamos sencillamente “niños”.

²⁴ Fernando Navarro trabaja en los Laboratorios Roche en Suiza y es autor de diversos artículos y libros que tratan el léxico empleado en medicina y su traducción del inglés al español. Su obra *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina* de McGraw-Hill Interamericana, puede ser consultada en la página Web: <http://www.medtrad.org/medtradiario/defsI.htm#i19>

Además, observamos en este caso de traducción de “infants and children” por “niños” las técnicas de traducción de generalización y de reducción (Molina y Hurtado Albir, 2002, p. 510). Por una parte, se aplica la generalización ya que el TO presenta términos más específicos, hipónimos, y en el TT términos más generales, hiperónimos. Por otra parte, se aplica una reducción dado que el TO presenta dos términos “infants and children”, que fueron traducidos en un solo término en el TT, “niños”.

Estos mismos términos presentes en el TO de forma individual, dieron como resultado una traducción determinada por el contexto de aparición de los términos y de su interpretación, como lo ilustra el siguiente ejemplo:

TO (p. 24) When CD4 cell assays are available, use of CD4 cell percentage is recommended for **children** for decision-making on ARV treatment rather than absolute CD4 cell count because it varies less with age (Appendix B). WHO strongly encourages the development of tests applicable to resource-limited settings that would allow early diagnosis of HIV infection in **infants**; the availability of such tests is critical to the development of improved recommendations for the initiation of therapy in **young infants**.

TT (p.74) Cuando se pueda realizar la prueba de células CD4, se recomienda el uso del porcentaje de células CD4, en lugar del nivel absoluto de células CD4, para decidir sobre el uso del tratamiento antirretroviral en **niños** debido a que el porcentaje de células CD4 varía menos con la edad (Apéndice B). La OMS alienta fuertemente el desarrollo de pruebas que se puedan realizar en entornos de recursos limitados y que proporcionen un temprano diagnóstico de la infección por VIH en **niños**; la

disponibilidad de este tipo de pruebas es crítica para el diseño de mejores recomendaciones para iniciar el tratamiento en **lactantes**.

En este caso, para los términos “children” e “infant” aunque aparecen separados, en diferentes frases, se siguió el mismo enfoque del ejemplo precedente, y utilizamos la equivalencia discursiva de “niños”. No obstante, no se realizó una generalización con el término “young infant” dado que el contexto determinó la selección del término “lactante”.

Este recurso de interpretación de un término dentro del contexto del discurso, fue retomado con otro caso de alta frecuencia en el texto, el término “scale up”. En primer lugar, la traducción del título del texto “Scaling up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings” se realizó respetando las convenciones establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), específicamente, según los títulos dados a las versiones anteriores de este documento en español²⁵. Por tanto, el título del TT es “Expansión del tratamiento antirretroviral en entornos de recursos limitados”²⁶.

Consideramos sumamente importante el respeto de las normas de organizaciones internacionales, ya que si el traductor transgrediera sus convenciones, el TT resultaría una traducción de baja calidad. Por esta razón las convenciones son generalmente mencionadas por los catedráticos de la traducción, por ejemplo, Nord menciona que dado que la traducción es una especie de comportamiento comunicativo, las culturas tienden a establecer convenciones de traducción, como en el caso de nombres propios (1997, p. 58). Reiss, por su parte, afirma que existen convenciones de los tipos de texto y las expectativas que estos generan, es decir, el lector

²⁵ En el Apéndice D se encuentra la lista de textos paralelos en español, donde se incluyen algunos documentos de la OMS.

²⁶ Puede consultar en la página Web de la OMS “Expansión del tratamiento antirretroviral en los entornos de recursos limitados” (2002) en: www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/isbn9243545671.pdf

competente reconoce un texto en específico y espera que se mantengan ciertas propiedades estilísticas, léxicas (1996, p. 164). Cabe esperar entonces, que un lector que conoce la OMS y ha leído anteriormente informes, documentos y artículos sobre la terapia antirretroviral, reconocerá el título “Expansión del tratamiento antirretroviral en entornos de recursos limitados”.

Continuando con los casos del término “scale up” presentaremos ejemplos en los cuales esta perífrasis verbal y su forma nominalizada “the scale up” fueron traducidas de acuerdo al contexto que las rodeaba y del sentido presente en la LO, de acuerdo a la premisa de la teoría interpretativa de aprehender el sentido y transmitirlo en el TT:

TO (p.18) In order to facilitate **the scale up** ARV use in resource-limited settings

TT (p.63) Con el propósito de **promover** el uso de la terapia antirretroviral

TO (p.20) Need for **Scale-Up** of Laboratory Capacity

TT (p.67) Necesidad de **aumentar** las pruebas de laboratorio

Resulta evidente que en estos ejemplos de equivalencias discursivas el TT preserva el sentido contenido en las palabras, en las frases, en el contexto, y la comprensión e identificación del sentido fueron resultado de la lectura del texto y los conocimientos del tema.

Por otra parte, el TO contiene muchos términos que requirieron un mayor nivel de interpretación léxica y de comprensión del sentido para identificar sus equivalencias discursivas. Estas equivalencias fueron obtenidas a través de la descripción, una de las técnicas de traducción propuestas por Molina y Hurtado Albir (2002, p. 510); la descripción se utiliza generalmente en casos donde exista un vacío léxico en la LT y en vez de crear un neologismo, se describe la idea contenida en el término de la LO; en otras palabras, se transmite el sentido a la LT.

En la presente traducción, el uso de la descripción para expresar el sentido de ciertos términos de la LO fue generalizado, y se relacionó en la mayoría de las veces con términos del área de la medicina. Por esta razón consideramos pertinente, en lugar de mostrar uno o dos ejemplos, como se acostumbra en los trabajos de grado de pasantía, dar una muestra al lector de un número representativo de los casos de términos que fueron traducidos mediante el uso de la técnica de descripción (ver tabla 1).

En la tabla 1 resulta evidente la existencia de términos ingleses que deben ser traducidos mediante la técnica de la descripción. Posiblemente, esta alta frecuencia se debe a la distancia que existe entre el inglés, una lengua germánica, y el español, una lengua romance, haciendo extrapolación de lo observado Lederer al estudiar las equivalencias de la traducción de un texto en alemán al francés (1994, pp. 52-53). También podríamos considerar los vacíos léxicos del español, por lo que no se encuentran correspondencias para estos términos ingleses y se debe encontrar una equivalencia, fruto de la interpretación y la aprehensión del sentido, una reformulación de la idea contenida en ellos para traducirlos.

Tabla 1. Equivalencias correspondientes a la técnica de traducción de la descripción

Término en inglés	Página (TO)	Equivalencia en español
HIV wasting	8	Consumo y desgaste corporal producido por VIH
Cold chain	9	Mantener los fármacos bajo refrigeración
High pill counts	9	Administración de una gran cantidad de píldoras
Pill burden	14	Problemas de administración de un gran número de píldoras
Treatment naïve person	14	Pacientes que no han recibido anteriormente tratamiento
Underdosage	15	Administración de una dosis que se encuentre por debajo de los

		niveles correctos del tratamiento
Halved tablets	28	Comprimidos que pueden ser fraccionados por la mitad
Sprinkled capsule contents	28	Contenidos de cápsulas que pueden ser añadidos a alimentos o bebidas
Suboptimal (dose)	28	(Dosis) que está por debajo del nivel óptimo de tratamiento
Failing to grow	29	Que se encuentran por debajo de los estándares de crecimiento
Pre-therapy baseline	31	Nivel antes de iniciar el tratamiento
Peak level on therapy	31	Punto más alto durante el tratamiento
Peer counselors	34	Programas de asesoría y apoyo por parte de personas con VIH/SIDA

Compartiendo el mismo punto de vista de Lederer, Delisle mantiene que si al traducir una palabra no se encuentra su correspondencia en la LT, en la forma de un calco sintáctico, siempre es posible encontrar una forma de expresar la misma idea de la LO, mediante las equivalencias (1993, pp. 134-135). Tomemos el ejemplo de “cold chain”, término que en las etapas iniciales de la traducción nos generó tantas preguntas y dudas. No sabíamos si se refería al plano bioquímico de la composición de los fármacos, o al plano inmunológico con respecto a la acción de los fármacos en el virus del VIH, etc. Finalmente, encontramos en el diccionario en línea de la Unión Europea, Eurodicautom²⁷, la descripción de “cold chain” y pudimos comprender y reexpresar su sentido en español. Se trataba de diferentes medios o técnicas que permiten mantener refrigerados los fármacos.

En el proceso de traducción es posible encontrar la equivalencia o correspondencia de cualquier término o expresión. Empero, la competencia del traductor y su conocimiento de la LT y

²⁷ Disponible en la página Web: <http://europa.eu.int/eurodicautom/Controller>

del tema intervienen también en la solución de problemas léxicos; se deben emplear todos los recursos disponibles para encontrar la correspondencia o equivalencia pertinente.

Abreviaturas

Las abreviaturas constituyen una característica frecuente a lo largo de toda la extensión del TO y del TT, y son utilizadas en su mayoría para designar los fármacos empleados en el tratamiento antirretroviral. A continuación se ofrece una clasificación de los casos presentes en la traducción.

Abreviaturas que no se usan en español

Existe un gran número de abreviaturas en inglés que no se utilizan en español, se emplea en su lugar el nombre completo del sintagma nominal o de la expresión. Si el TT presentara estas abreviaturas, se violarían convenciones del área de la farmacología y medicina (Nord, 1997, p. 58).

En la Tabla 2 se presenta una muestra de este tipo de abreviaturas.

Tabla 2. Abreviaturas en inglés cuyo equivalente en español no se utiliza

Abreviatura en inglés	Nombre o expresión en español
ALT	Alanina aminotransferasa
ARV	Antirretroviral
bid	Dos veces al día
CNS	Sistema nervioso central
FBC	Hematología completa
Hgb	Hemoglobina
HIV ab	Anticuerpo al VIH
MTCT	Transmisión de VIH de madre a hijo

pulmonary TB	Tuberculosis pulmonar
q6-12 mos	Cada 6 a 12 meses
qd	Cuatro veces al día
sgc	Cápsulas blandas de gel
TAR	Tratamiento antirretroviral
WBC	Linfocitos/leucocitos

Abreviaturas con diferente uso en inglés y español

En el TO se observa que no existe un patrón para el uso de las abreviaturas, sobre todo en las abreviaturas de los fármacos. La tendencia, si se nombra a un fármaco de manera aislada es emplear directamente la abreviatura, incluso si es la primera vez que aparece o si no se había mencionado en las últimas páginas. En el ejemplo siguiente se observa que no se utiliza la abreviatura del efavirenz, sino el nombre completo. Por otra parte, cuando se presentan los regímenes de tratamiento, que generalmente son la combinación de tres fármacos, estos últimos se presentan con su abreviatura o su nombre completo, no parece existir reglas al respecto en el TO:

TO (p. 11) The new clinical trial data including recent data suggesting the inferior virologic efficacy of the triple nucleoside combination, **ZDV/3TC/abacavir (ABC)** compared to 3 or 4-drug **efavirenz** based regimen.

TT (p. 43) La nueva información de ensayos clínicos que incluye datos recientes que sugieren que la combinación nucleósida triple, **zidovudina, lamivudina y abacavir (ZDV/3TC/ABC)**, presenta una eficiencia virológica inferior comparada con el tratamiento de 3 ó 4 fármacos basado en **efavirenz (EFV)**.

En el TT se intentó mantener una línea coherente en el uso de las abreviaturas. Si se presenta una combinación de fármacos, en la mayoría de los casos, aparecen con su nombre completo y luego con su abreviatura entre paréntesis. En otros casos de menor frecuencia, se presentan sus abreviaturas como fórmulas matemáticas, unidas por el signo de adición (+). Si se presenta un fármaco solo, se coloca su nombre completo seguido de su abreviatura entre paréntesis.

Sin embargo, es otro el caso cuando el fármaco aparece en varias ocasiones en una sección del texto. En el TO en inglés se utiliza siempre la abreviatura del fármaco, en español, en el TT, la primera vez que se nombra el fármaco se coloca el nombre completo acompañado de la abreviatura entre paréntesis y a continuación sólo la abreviatura como se observa en el ejemplo siguiente:

TO (p. 11) **TDF** has a long intracellular half-life and thus can be used as part of once-daily triple drug regimens. **TDF** has been shown to be an effective component of first-line regimens in combination with **3TC** and **efavirenz (EFV)**.

TT (p. 52) **El fumarato disoproxil tenofovir (TDF)** tiene una larga vida media intracelular y por tanto puede ser usado como parte de tratamientos compuestos por tres fármacos con una administración diaria. Se ha observado que el **TDF** es un efectivo componente de tratamientos de primera línea en combinación con **lamiduvina (3TC)** y **efavirenz (EFV)**.

Sería completamente razonable, luego de observar estos ejemplos de abreviaturas, preguntarse por qué en el TO las abreviaturas se emplean de forma tan generalizada, repetitiva e incongruente. Gamero presenta las abreviaturas como una característica ineludible de los textos

técnicos dentro de la categoría de los elementos metacomunicativos y metalingüísticos (2001, p. 58). Algunos autores afirman que el uso de siglas y acrónimos es un carácter intrínseco de la lengua inglesa, y que son sumamente importantes en un país cuyo nombre se expresa a través de una abreviatura: “U.S.A.” (Percebois, 2001, p. 628). Dentro del área de la farmacología las abreviaturas resultan muy útiles ya que simplifican un sintagma, y de manera general, el discurso. Se facilita la lectura (op. cit., p. 629), puesto que las abreviaturas comprenden un lenguaje simbólico que representa una concisión de muchos términos (Balliu, 1994, p. 18). Además, se considera que todo léxico especializado y técnico se forja a través de sus abreviaturas, y el área de la farmacología y la medicina no escapan a ellas (Van Hoof, 1970: 108).

Podemos concluir, en lo que respecta a las abreviaturas, que el texto científico-técnico las emplea de forma generalizada y repetitiva, como lo evidencian el TO y el TT. No obstante, las lenguas inglesa y española difieren en el uso de las abreviaturas: por una parte existe una mayor frecuencia de uso en el inglés, y por otra, algunas abreviaturas del inglés son traducidas en expresiones completas en español, es decir, la abreviatura correspondiente en español no se utiliza.

Problemas morfosintácticos

Si bien los problemas morfosintácticos se presentaron en el TO en un número menor que los problemas léxicos, encontramos ejemplos significativos en cuanto a la traducción literal.

Traducción literal

En algunos casos, aunque en menor frecuencia que las abreviaturas y las equivalencias, realizamos una traducción literal, sobre todo en secciones del texto donde se exponen los regímenes de tratamiento que consisten en la combinación de tres fármacos y en los apéndices donde se presentan enumeraciones de sintagmas nominales. Al realizar la traducción literal, observamos la misma estructura morfosintáctica en los dos textos, TO y TT, lo que resultó un cambio notable al

contrastarlo con las innumerables ocasiones en que tradujimos siguiendo el método interpretativo-comunicativo (Molina y Hurtado Albir, 2002, 508). Observemos el siguiente ejemplo:

TO (p.10) These regimens consist of a thymidine analog nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) [stavudine (d4T) or zidovudine (ZDV)], a thiacytidine NRTI [lamivudine (3TC)] and a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) [nevirapine (NVP) or efavirenz (EFV)]

TT (p.50) Estos regímenes consisten en un NRTI de timidina [estaduvina (d4T) o zidovudina (ZDV)], un NRTI de tiacitidina [lamivudina (3TC)] y un NNRTI [nevirapina (NVP) o efavirenz (EFV)].

Cabe mencionar que la única diferencia entre el TO y el TT es que en el segundo, no aparece el nombre completo del NRTI, sino su abreviatura. Este hecho contradice lo expuesto anteriormente durante la discusión sobre las abreviaturas, debido a que el español tiende a presentar el nombre completo del fármaco acompañado de su abreviatura entre paréntesis y en este ejemplo sucede lo contrario. Esta particularidad será discutida más adelante en los problemas pragmáticos.

Los problemas morfosintácticos de traducción se presentaron en menor frecuencia que los léxicos, no obstante, la traducción literal fue empleada en algunos casos, como en la presentación de regímenes de tratamiento y en enumeraciones de signos y síntomas de la enfermedad por VIH/SIDA.

Problemas de coherencia y cohesión

En cuanto a la coherencia y cohesión, realizamos ciertos cambios para mantenerlas en el TT y para que la traducción del TO fuese legible y presentara el mensaje de manera comprensible. Entre estos cambios se encuentran la separación de párrafos, y la enumeración nominalizada.

Separación de párrafos

El TO presenta frecuentemente párrafos de larga extensión que al ser traducidos al español generaron párrafos mucho más extensos, en los cuales es fácil perderse y perder el hilo de la lectura. Es por ello que decidimos dividir estos párrafos en otros más cortos, realizando esta segmentación de acuerdo al contenido y manteniendo la coherencia y cohesión. En algunos casos, como en el ejemplo que presentamos a continuación, agregamos un conector que muestra la relación entre los dos párrafos:

- TO (p.21) Figure 1 lists the second line regimens one could consider in adolescents and adults for the first line regimens identified in Table B. When (d4T or ZDV) + 3TC are used as part of the first line regimen, nucleoside cross-resistance may compromise the potency of alternative dual nucleoside components in the second line regimen, in particular in the presence of longstanding virologic failure. In this situation, one has to make empiric alternative choices based on trying to provide as much antiviral activity as possible. Given the cross-resistance that exists between d4T and ZDV, second line regimens that might offer more activity include TDF/ddI or ABC/ddI. The issues of cost and drug hypersensitivity with ABC remain and high level ZDV/3TC co-resistance also confers diminished susceptibility to ABC. TDF can be compromised by multiple nucleoside analog mutations (NAMs) but often retains activity against nucleoside resistant viral strains. It is administered once daily, as is ddI, and is thus attractive in this respect. TDF raises the drug levels of ddI and thus the dose of the latter should be reduced when the two drugs are given together to reduce the chance of ddI associated toxicity (e.g., neuropathy and pancreatitis).
- TT (p. 67) La Tabla G presenta los regimenes de segunda línea que se podrían considerar en adolescentes y adultos para los tratamientos de primera línea identificados en la Tabla B. Cuando se utilice (d4T o ZDV) + 3TC como parte del tratamiento de primera línea, la resistencia cruzada del nucleósido podría comprometer la potencia de los componentes duales de nucleósido alternativos del tratamiento de segunda línea, en particular cuando se presente falla virológica prolongada. En este caso se debe contar con opciones alternativas prácticas concebidas para brindar la mayor actividad antiviral posible. Dada la resistencia cruzada que existe entre d4T y ZDV, los tratamientos de segunda línea que podrían ofrecer una mayor actividad antiviral incluyen TDF/ddI o ABC/ddI. Sin embargo, los problemas de costo y de

hipersensibilidad al fármaco ABC persisten, y el alto nivel de resistencia simultánea para ZDV/3TC también le confiere una susceptibilidad menor al ABC.

Por otra parte, el efecto del TDF puede ser afectado por mutaciones múltiples de análogo de nucleósido, aunque con frecuencia mantiene actividad contra cepas virales resistentes a nucleósido. El TDF se administra una vez al día, como el ddI, lo que presenta un punto a su favor. El TDF eleva los niveles de ddI en la sangre, por lo que la dosis de este último debe ser reducida cuando estos dos fármacos, TDF y ddI, se administren conjuntamente para reducir el riesgo de toxicidad asociada al ddI (por ejemplo, neuropatía y pancreatitis).

La inclusión de un conector que vincule las ideas presentadas en los dos párrafos en el TT está completamente justificada, en primer lugar por la coherencia y cohesión del texto, en segundo lugar por la presentación de un texto que posea las características propias de la LT, debido a que el español, en comparación con el inglés emplea muchos más enlaces entre oraciones (López Guix y Minnett Wilkinson, 2001, p. 76). Los autores afirman que el traductor debe emplear “todo un arsenal de estrategias” para asegurar la cohesión del discurso. Y nuevamente se afirma la importancia del conocimiento de la lengua dentro de la práctica de la traducción (Lederer, 1984, p. 20).

Por otra parte, la división de párrafos en el TT se justifica por la función informativa del texto (Reiss, 1996, p. 151), si el destinatario quiere informarse sobre una combinación específica de tratamiento antirretroviral o sobre un fármaco en particular, la lectura y la ubicación de la información requerida serán más fáciles a través de párrafos más cortos. Al igual que la introducción de un conector entre los dos párrafos, la separación de un gran bloque de texto se justifica entonces para facilitar la lectura del receptor (Orellana, 1997, p. 217).

Ahora bien, esta legibilidad y claridad del TT, determinadas por la coherencia y cohesión que el traductor produce en su traducción, no exigen que se simplifique a ultranza la construcción de párrafos o frases, para evitar cualquier esfuerzo intelectual del lector (Delisle, 1993, p. 430). Delisle afirma que la claridad se expresa mediante la relación entre las ideas, la reorganización de las

nociones presentadas en el TO y el orden lógico de los conceptos. En cuanto a la coherencia, Delisle destaca que la dinámica del mensaje establece ciertas transformaciones estructurales en el TT que el traductor debe reconocer y poner en práctica durante la traducción. El traductor debe ser capaz de identificar los reajustes textuales obligatorios, de acuerdo a las convenciones de la LT, y los opcionales.

Así como el traductor no transfiere palabras de una lengua a otra, sino que lo hace con el sentido, el querer decir del autor determinado por la función del texto, el traductor tampoco traduce frase por frase, de manera aislada. El producto de la traducción debe ser un entramado que comprenda toda la extensión del TT, por lo tanto, el traductor debe ser cuidadoso y debe mantener la cohesión y la coherencia en su trabajo. Resultaría ilógico prestar mucha atención a la interpretación y reexpresión del sentido y dejar en segundo o tercer plano la coherencia y cohesión del TT. Por otra parte, el TT debe llegar a su receptor de una manera asimilable, amigable, si se quiere, siempre de acuerdo a la función del texto.

Enumeración nominalizada

Las frecuentes enumeraciones del TO representaron cierta dificultad en el proceso de redacción, especialmente en la etapa de reexpresión. Esta dificultad se deriva de la inexistencia de una correspondencia directa en español para la mayoría de los términos. Para traducir estas enumeraciones empleamos en primer lugar, la interpretación de los términos y en segundo lugar, tratamos de presentar una enumeración uniforme, nominalizando sus elementos, tal como se evidencia en el ejemplo siguiente:

TO (p.34) Keys to success once treatment has begun include **trying** to minimize the number of pills (in part through the use of FDCs), **the packaging** of pills (coblister packs when available), **the frequency** of dosing (no more than twice daily regimens), **avoidance**

of food precautions, **fitting** the ARVs into the patient's lifestyle, and **involvement** of relatives, friends and/or community members in support of the patient's adherence.

TT (p. 90) La clave del éxito una vez que el tratamiento se ha iniciado incluye **la reducción** del número de píldoras administradas, en parte mediante el uso de combinaciones de dosis fija; **la presentación** de las medicamentos, emplear los empaques burbuja cuando se encuentren disponibles; **la frecuencia** de la administración, que no sea mayor a 2 veces al día; **la elección** de fármacos que no impliquen restricciones alimenticias; **la adaptación** del tratamiento antirretroviral al estilo de vida del paciente, y **la integración** de los familiares, amigos y/o miembros de la comunidad al cumplimiento del tratamiento.

Esta enumeración nominalizada requirió de nuestra parte un gran esfuerzo en la etapa de reexpresión, dado que debíamos mantener una uniformidad en la presentación de los elementos enumerados, en este caso, como en otros, seleccionamos la categoría de sintagma nominal. La uniformidad en la enumeración permite que el texto fluya de manera coherente, que el TT sea legible y que el mensaje se transmita eficazmente de la LO a la LT. Adicionalmente, un texto que no presente cohesión y coherencia pierde el carácter de credibilidad en el receptor.

Consideramos curioso no haber encontrado ninguna referencia de la traducción de enumeraciones del inglés al español, donde se deban tener en cuenta las consideraciones antes mencionadas. Únicamente Lederer presenta en la sección de correspondencias una corta reseña sobre la traducción de enumeraciones del inglés al francés, sin embargo, este ejemplo no resulta para nada complejo ya que es una enumeración de sintagmas nominales que tienen su correspondencia directa en la LT (Lederer, 1994, p. 68).

Nuestro ejemplo de enumeración, que podría parecer superficial, es uno de los casos en los que si el traductor es descuidado y traduce sin atención, producirá un TT impregnado de una cacofonía en el plano de la coherencia y la cohesión. De igual manera, como se evidenció a través del ejemplo de separación de párrafos, el TT debe poseer un formato legible para que el mensaje y la información transmitida de la LO a la LT se refleje de manera coherente y en relación con los elementos que los rodean.

Problemas pragmáticos

La presente traducción contiene algunos problemas pragmáticos, aunque en menor frecuencia que los problemas lingüísticos. El encargo generó problemas en cuanto a la edición y montaje de dos textos término, el respeto de convenciones y la corrección del texto origen. De igual manera, el destinatario del TT estableció la elección y uso de ciertos términos.

Encargo

Dos textos término (TT)

Como se expuso anteriormente en la sección X de la descripción de la pasantía, la traducción del texto “Scaling up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings” posee dos textos término (TT). Un TT corresponde al propio artículo de VITAE 20, que aparece dividido en diferentes páginas de Internet y que se puede consultar en línea²⁸ (ver anexo A). El segundo TT corresponde al documento en formato PDF (ver capítulo 2, sección de edición y montaje de página Web) destinado a la impresión del usuario de la revista que lo requiera. Ambos TT presentan modificaciones con respecto al TO que están completamente justificadas por la función y el encargo de la traducción,

²⁸ Disponible en la página Web de VITAE 20:
<http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeVeinte/DeInteres/ArchivoHTML/introduccion.php>

que en este caso corresponde a la publicación de la traducción del TO en un medio de difusión electrónico, la revista VITAE Academia Biomédica.

Si bien la edición y montaje de estos dos TT en la revista VITAE exigieron una dedicación mayor, tanto en tiempo como en asesoramiento y capacitación para el uso de nuevas tecnologías, consideramos muy provechosa y sumamente útil la experiencia de la pasantía, sobre todo en el área de la traducción para publicación en formato electrónico.

Convenciones de la OMS y del léxico especializado de medicina en Venezuela

En primer lugar, como ya notamos en la sección de problemas léxicos en el ejemplo del uso del término “scale up”, durante esta traducción tuvimos en cuenta las convenciones de la OMS, organización internacional que tiene la autoría del TO. Tal como explicamos anteriormente, no elegimos libremente el título del TT, colocamos el mismo título dado por la OMS a las versiones anteriores de este informe “Expansión del tratamiento antirretroviral en entornos de recursos limitados”. Siguiendo este mismo principio, durante la documentación y la lectura de textos paralelos encontramos otras denominaciones generadas por organizaciones internacionales reconocidas. Observemos los ejemplos siguientes:

TO (p.5) At the **UN General Assembly High-Level Meeting on HIV/AIDS** on 22 September 2003

TT (p. 42) Durante **la Asamblea General de la ONU sobre el VIH/SIDA (UNGASS, según sus siglas en inglés)** del 22 de septiembre de 2003

TO (p. 5) The present updated and simplified treatment guidelines are a cornerstone of the **WHO’s “3-by-5 Plan”**

TT (p. 43) Las presentes directrices de tratamiento, actualizadas y simplificadas constituyen la piedra angular del **Plan de “3 millones para el 2005”**²⁹

Para ambos casos, la documentación, en especial los textos paralelos, fue decisiva para establecer la traducción correcta según los parámetros establecidos por la OMS. Si los neologismos son generalmente evitados y el traductor recurre a otras técnicas de traducción, aún más se debe evitar la creación de nuevos nombres y títulos que ya deben haber sido creados por sus propios organismos internacionales. Orellana afirma que es importante verificar el nombre de los organismos y entidades nacionales e internacionales para no bautizarlos de nuevo, el traductor debe indagar el nombre oficial y correcto de dichos organismos (1997, p. 280)

En segundo lugar, algunas equivalencias requirieron la introducción de información pertinente en la LT de acuerdo con el destinatario. Además la presentación de la información se realiza de acuerdo a las convenciones establecidas en el área de la medicina en América Latina y en Venezuela. Dos ejemplos claros de este caso son las traducciones de “oral thrush” (TO, p.29) por “candidiasis oral o muguet”, y de “Stevens-Johnson syndrome” (TO, p. 16) por “síndrome de Stevens-Johnson o epidermolisis bulosa”³⁰.

Durante la primera versión de la traducción estos términos no presentaron problema aparente, ya que se consiguieron sus correspondencias directas en diccionarios y glosarios especializados. Fue en la etapa de verificación, durante una consulta con un experto en el área, que nos recomendaron incluir el segundo término, “muguet” y “epidermolisis bulosa”, debido a que específicamente en Venezuela se emplean las dos denominaciones con la misma frecuencia.

²⁹ Resultó de mucha utilidad el artículo de la OMS publicado en VITAE 18 “Tratar a tres millones de personas para el 2005: cómo hacerlo realidad”. Disponible en:

<http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeDieciocho/Deinteres/ArchivosHTML/introduccion.htm>

³⁰ En este ejemplo se refleja el patrón contrario observado en los problemas léxicos solucionados por correspondencia, el caso de “infant” y “children”.

Nuevamente se destaca la participación de los expertos en el área, en nuestro caso, en el área de la medicina, de la historia natural de la infección por VIH y de la enfermedad del SIDA.

Corrección del texto origen (TO)

Durante la traducción fue necesario corregir el TO. El TO presenta errores en las tablas y la numeración de páginas.

Con respecto a las tablas, la tabla K no existe en el TO, el documento pasa de la tabla J (TO p. 31) a la tabla L (TO p. 33). Este error en las tablas del TO se solucionó con el cambio que se hizo de la figura 1 (TO p. 21). Debido a las limitaciones de tiempo para la publicación de la traducción en la revista VITAE, decidimos presentar la figura 1 del TO como tabla G en el TT; en consecuencia, las tablas G, H, I y J del TO cambian de denominación en el TT. A continuación se presenta la tabla 3 que contiene los cambios realizados.

Tabla 3. Cambios realizados en las tablas y figura del TO y en el TT

Denominación en TO	Página (TO)	Denominación en TT
Table A	8	Tabla A
Table B	12	Tabla B
Table C	15-16	Tabla C
Table D	17	Tabla D
Table E	18-19	Tabla E
Table F	20	Tabla F
Figure 1	21	Tabla G
Table G	26-27	Tabla H
Table H	29	Tabla I

Table I	230-31	Tabla J
Table J	31	Tabla K
Table L	33	Tabla L

Las correcciones realizadas reflejan en el TT un aumento de la calidad del documento, el traductor debe mejorar el TT si es posible, como en este caso. Con respecto a la página inexistente en el TO, la página 44 de los apéndices, no tuvo repercusiones; este error del TO resulta inocuo ya ninguno de los TT que aparecen publicados en VITAE posee numeración de página. La numeración que presenta el TT de formato PDF que se incluye en este capítulo corresponde a la compaginación del presente trabajo.

Por otra parte, corregimos el título de la tabla F del TO (p. 20) que está truncado y aparece al principio y final de la tabla (ver apéndice A).

Destinatario

Pensando en el destinatario del TT, el lector de VITAE, que comprende generalmente a estudiantes de medicina, especialistas médicos, e investigadores clínicos, entre otros, tomamos ciertas decisiones relacionadas con el léxico y sus abreviaturas.

Si bien presentamos las abreviaturas en la sección de problemas lingüísticos de léxico, debemos exponer un ejemplo en particular mucho más relacionado con el campo pragmático. Como lo mencionamos previamente, las abreviaturas del TO representaron un reto en el proceso de traducción. Durante la documentación, en especial en la revisión de textos paralelos en español, observamos que existía un tipo de abreviaturas que brindaba la oportunidad a los diferentes autores de hacer alarde de creatividad discursiva, se trata de las abreviaturas que designan la clase de fármacos, por ejemplo inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósido, inhibidor de

transcriptasa inversa análogo de nucleótido, inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido, entre otros.

Si tomamos el caso del inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido (*NNRTI*, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) tenemos diversas correspondencias en español en textos paralelos: “inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido” (INNTR) (Noriega, 2002, p. 668), “inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido” (ITINN) (Suárez, 2004), “inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa” (INNTI) (U.S. Department of Health and Human Services, 2003, p.138). No obstante, también se mantiene la abreviatura en inglés en otros documentos, como la versión de 2002 en formato de Resumen de Orientación de “Expansión del tratamiento antirretroviral en los entornos con recursos limitados”.

Luego de reflexionar sobre este caso, decidimos conservar la abreviatura en inglés, dado que la mayoría de los destinatarios conocen esta nomenclatura de tipo de fármaco en inglés, para respetar las convenciones de la OMS y para no contribuir con este pandemónium generando una nueva forma de expresar este término. A continuación presentamos un ejemplo que ilustra este caso en específico:

TO (p.10) Examining non-nucleoside based regimens, the writing committee that drafted the present treatment guidelines considered, taking into account clinical experience with the efficacy and toxicity of **the NRTI and NNRTI components**.

TT (p.50) Durante la revisión de los tratamientos basados en no nucleósidos, el comité de redacción que preparó las presentes directrices consideró, tomando en cuenta la experiencia clínica con respecto a la eficacia y toxicidad de **los componentes NRTI y NNRTI**

Esta conservación de una abreviatura del inglés en el español también podría responder a la necesidad de facilitar la comprensión de este lenguaje simbólico de las abreviaturas, de la LO a la LT. Podríamos decir entonces que el uso de las abreviaturas en inglés, una de las lenguas más utilizadas en las publicaciones científicas y tecnológicas, en diferentes LT difumina las barreras lingüísticas entre dos lenguas, a favor de un conocimiento uniforme (Balliu, 1994, p. 18).

Paralelamente, en el área de la farmacología y de las pruebas de laboratorio, en nuestro caso las pruebas empleadas para determinar la infección por VIH y el estado del sistema inmunológico del paciente, es frecuente el uso de algunas abreviaturas tal como existen en inglés. Tal es el caso de la prueba de reacción de cadena de polimerasa, su abreviatura en español debería ser RCP, pero se usa la abreviatura del inglés PCR, “polymerase chain reaction”, como observamos en el siguiente ejemplo:

TO (p.27) HIV DNA **PCR** or HIV RNA amplification assays or immune complex dissociated p24 antigen assays

TT (p. 78) Pruebas de amplificación de **PCR** de ADN del VIH o de ARN del VIH o prueba del antígeno p24 disociado del complejo inmune

Por otra parte, algunas traducciones de términos médicos que no presentaron problema alguno, ya que se encuentra su correspondencia directa en español en diccionarios y glosarios especializados, sufrieron una pequeña modificación para adaptarse al destinatario del TT. Observemos el ejemplo siguiente:

TO (p.33) Co-administration of methadone with EFV, NVP or RTV in HIV infected individuals with a history of injecting drug use resulted in decreased plasma levels of methadone and **signs of opiate withdrawal**.

TT (p.89) La administración conjunta de metadona y efavirenz (EFV), nevirapina (NVP) o ritonavir (RTV) en pacientes infectados por VIH y que poseen una historia clínica de uso de drogas inyectables ha producido una disminución de los niveles de metadona en plasma y de los **signos del síndrome de abstinencia de opiáceos**.

En la primera versión de la traducción la correspondencia era simplemente “signos de abstinencia de opiáceos”, una correspondencia directa. Una vez más, durante una mayor documentación sobre el tema de usuarios de drogas inyectables, encontramos el término “síndrome de abstinencia” que se emplea de manera generalizada. Es así como decidimos incluir la palabra “síndrome” en la traducción, debido a que si dejábamos simplemente “signos de abstinencia de opiáceos” el lector reconocería el error automáticamente. La técnica de traducción que empleamos en este ejemplo fue la ampliación (Molina y Hurtado Albir, 2002, p. 510), en esta técnica se añade información que el traductor considera conveniente (ver Anexo B).

No obstante, otro ejemplo de la misma naturaleza requirió la técnica de traducción opuesta, la técnica de reducción, para presentar el término correcto en la TT. Observemos este ejemplo:

TO (p.11) EFV should not be given to women of childbearing potential, unless effective contraception can be assured. However is important to emphasize that EFV may interact with **estrogen based contraceptive pills**.

TT (p. 53) No se debe administrar EFV a mujeres en edad fértil, a menos que se garantice el uso de anticonceptivos efectivos. Sin embargo, es importante resaltar que el EFV podría interactuar **con métodos contraceptivos orales**.

En la traducción de “estrogen based contraceptive pills” eliminamos la palabra estrógeno, debido a que la mayoría de las píldoras están formuladas a base de esta hormona. Nuevamente, al documentarnos sobre este tema en los textos paralelos en español nos preguntábamos por qué el estrógeno no aparecía. Recurrimos a un especialista en planificación familiar y obtuvimos la respuesta: por lo general, las píldoras anticonceptivas contienen estrógeno y se considera como un implícito. En los últimos años se han desarrollado hormonas sintéticas que al parecer provocan menos efectos secundarios, si la píldora contiene este tipo de hormonas, la hormona sí se menciona.

Confirmamos nuevamente con estos últimos ejemplos la importancia del respeto de las convenciones, la documentación y la consulta a expertos del área. El traductor debe poseer conocimientos diversos y puntuales para lograr una traducción de calidad, que refleje el sentido contenido en el TO, que sea acorde con las convenciones del área de estudio y de la LT y que sea aceptada por el receptor como si hubiese sido un texto producido en su propia lengua.

De igual manera, a lo largo de todo el comentario aplicamos la teoría antes señalada en el marco teórico, hecho que contribuye a la coherencia y cohesión de nuestra exposición, a la vez que nos motiva a conocer mucho más de las teorías y enfoques de traducción para poder encontrarles aplicación práctica.

CONCLUSIONES

Esta pasantía nos ayudó a comprender una gran cantidad de aspectos relacionados con la práctica profesional de la traducción, la publicación de documentos en formato electrónico, y la aplicación de las teorías de traducción a la realidad laboral.

Muchas nociones teóricas que parecían completamente aisladas y pertenecientes a un nivel abstracto, se vieron reflejadas en ejemplos de traducción o fueron las propias nociones la solución para un problema. Esta consideración de una real utilidad de la teoría de traducción al proceso de transmisión de un mensaje de una lengua a otra posee una gran relevancia, dado el hecho que la mayoría de los estudiantes de traducción, e incluso algunos traductores con experiencia, no logran asociar la teoría con la práctica. En las primeras etapas de realización del presente trabajo, pensaba que las teorías eran simplemente un requisito que se debía incluir en el contenido; ahora, durante el cierre del mismo, estimo que estas teorías constituyen el núcleo de cualquier traducción y su análisis.

Además, debo confesar que al emprender la tarea de traducción de la pasantía no consideraba que la consulta a expertos resultara tan productiva y provechosa; pensaba que el comprender el tema y tener a la disposición diccionarios y glosarios especializados sería lo esencial. Esta misma creencia, que es posiblemente compartida por otros estudiantes de traducción es conocida por los catedráticos, quienes recomiendan en sus cursos de traducción especializada que el estudiante trabaje conjuntamente con los expertos del área, y de esta manera el estudiante puede estar actualizado y conocer las exigencias del destinatario. En este respecto me parece que los estudiantes de la Escuela de Idiomas Modernos, deberían aprovechar la oportunidad de consultar al gran número de expertos que se encuentran en la ciudad universitaria de la UCV.

De igual forma, en lo que concierne al análisis textual y léxico de la traducción realizada, notamos que un gran número de términos empleados en el área de medicina no son traducidos a

través de correspondencias encontradas en diccionarios y glosarios especializados. Estos términos son traducidos mediante la competencia del traductor que abarca múltiples factores y estrategias, que debe ir más allá de las palabras y las frases, que debe observar el discurso como entidad y que debe emplear conocimientos extralingüísticos. Este hecho en particular, la traducción de términos científico-técnicos a través de equivalencias, fue algo que no esperaba encontrar en este texto pragmático.

Por otro lado, se presentaron estructuras léxicas que a pesar de que no exigieron un alto nivel de comprensión fueron un poco difíciles de utilizar y su uso en el TT requirió un análisis profundo. Este es el caso de las numerosas y frecuentes abreviaturas, utilizadas para designar, en la mayoría de los casos, los fármacos empleados en la terapia antirretroviral. Además, la diferencia del uso de las abreviaturas entre el inglés y el español fue notable, por un lado, con una mayor frecuencia de uso en inglés acompañada de una gran incongruencia. Por otro lado, podríamos decir que existe un “vacío abreviado” para una gran cantidad de abreviaturas inglesas, que son traducidas al español a través del uso de su nombre completo.

Las abreviaturas, tanto en el TO como en el TT, mostraron que existen diferentes convenciones de uso entre las dos lenguas antes mencionadas. Las convenciones no se limitaron a las abreviaturas, acompañaron a un número significativo de ejemplos, en cuanto a las normas de organizaciones internacionales reconocidas, las convenciones de un tipo de texto y el uso de léxico especializado.

Para concluir, resaltamos de nuevo las destrezas y conocimientos adquiridos durante la pasantía. Considero que cualquier traductor debe prepararse para la incorporación de nuevas tecnologías en su vida laboral, las oportunidades que ofrece Internet en cuanto a traducción son innumerables. Por otro lado, para las nuevas generaciones de traductores, esta área de los documentos y la publicación en formato digital es sumamente atractiva.

RECOMENDACIONES

La realización de esta pasantía y el respectivo trabajo especial de grado genera recomendaciones de aspectos positivos y negativos. Empecemos por los aspectos positivos.

Resulta ineludible recomendar la realización de pasantía a los estudiantes de la EIM. La pasantía es una experiencia provechosa y permite al estudiante tener una idea de lo que será su vida laboral futura. Durante los cursos de traducción de la EIM, no se presentan las mismas exigencias en cuanto a la entrega de las traducciones, el tema de las traducciones, el trabajo con el resto del personal de la institución, etc. Además, si el estudiante tiene la oportunidad de ser pasante en una institución que incorpore las nuevas tecnologías, como lo es el CAIBCO, la pasantía resultará mucho más beneficiosa en cuanto a la capacitación y adquisición de nuevos conocimientos.

De igual manera, si el estudiante de la EIM puede realizar una pasantía en un ente de la UCV, tanto mejor. Una pasantía dentro de las instalaciones universitarias es sumamente práctica y el estudiante retribuye de alguna forma los conocimientos adquiridos en los años de estudio a nuestra universidad.

En cuanto a los aspectos negativos, mi primera recomendación es solucionar el problema de la no reposición de cargos en la EIM. Reconozco que nuestra escuela y nuestra universidad no son casos aislados, la no reposición de cargos es casi una pandemia en las casas de estudio de nuestro país. Sin embargo, la falta de profesores en el área de traducción e interpretación, y en los departamentos de las lenguas, tiene graves consecuencias en las pasantías y trabajos especiales de grado. Cada tutor de la EIM tiene una lista de estudiantes que realizan la pasantía o que preparan su trabajo especial de grado. No es justo para los profesores, que ya tienen una carga horaria y otras responsabilidades en la EIM y la UCV, dedicar la cantidad de horas y atención cada uno de sus

estudiantes. Igualmente, no es justo para los estudiantes, que luchan por encontrar un tutor para empezar la pasantía.

Y en el mismo sentido de ideas, encontrar una pasantía no es nada fácil. Debería existir mucho más contacto con los egresados de la EIM, que podrían necesitar en determinados momentos pasantes de traducción, y que recurrirían a su propia escuela. Si seguimos la línea del uso de las nuevas tecnologías, este contacto sería posible con la creación de un grupo de Internet, donde todos sus miembros recibirían noticias, boletines, información pertinente, tanto en el ámbito académico, como en el laboral.

Finalmente, se debería establecer de manera más clara la extensión de los TO para la pasantía. En mi caso se contaron simplemente las páginas, pero no se tomó en cuenta el número de palabras, por lo que el producto de la traducción fue mucho más de lo requerido por la EIM. En este respecto, volvemos de nuevo al tutor, ya que no es justo ni para el tutor, ni para el estudiante realizar correcciones interminables, lo que podría entorpecer el logro de los objetivos de la pasantía y tener repercusiones negativas en la calidad de los TT.

BIBLIOGRAFÍA

Fuentes impresas citadas

- Balliu, C. (1994). L'enseignement de la traduction médicale : pour une nouvelle pragmatique. *Meta*, XXXIX (1), 15-25.
- Delisle, J. (1993). *La traduction raisonnée: manuel d'initiation à la traduction professionnelle de l'anglais vers le français*. Ottawa: Les presses de l'Université d'Ottawa.
- Gamero, S. (2001). *La traducción de textos técnicos. Descripción y análisis de textos (alemán-español)*. Barcelona, España: Ariel.
- Hurtado Albir, A. (2001). *Traducción y traductología: Iniciación a la traducción*. Madrid: Cátedra.
- Lederer, M. (1984). Transcoder ou réexprimer? En Seleskovitch y Lederer, *Interpréter pour traduire*, coll. « Traductologie », n° 1. (pp. 15-36). Paris: Didier Érudition
- Lederer, M. (1994). *La traduction aujourd'hui: Le modèle interprétatif*. Paris: Hachette.
- López Guix, J.G. y J. Minnett Wilkinson. (2001). *Manual de traducción Inglés/Castellano. Teoría y práctica*. España: Gedisa.
- Microsoft (2003). *Diccionario de Internet y redes de Microsoft*. Madrid: Mc Graw Hill.
- Molina, L. y A. Hurtado Albir. (2002). Translation techniques revisited: A dynamic and functionalist approach. *Meta*, XLVII (4), 498-512.
- Nord, C. (1997). *Translating as a purposeful activity: Functionalist approaches explained*. Manchester: St. Jerome Publishing UK.
- Noriega, L.M. (2002). *Terapia en infección por VIH*. Capítulo 36. En: *SIDA*. (3a ed.). (2002). Sepúlveda, C. y A. Afani (editores). Chile: Mediterráneo (Primera edición publicada en 1994)
- Orellana, M. (1997). *La traducción del inglés al castellano. Guía para el traductor*. (3a ed.). Chile: Universitaria (Primera edición publicada en 1990)
- Percebois, J. (2001). Fonctions et vie des sigles et acronyms en contextes de langue anglaise et française de spécialité. *Meta*, XLVI (4), 627-645.
- Pérez, C. (2002). *Historia natural de la infección por VIH*. Capítulo 3. En: *SIDA*. (3a ed.). (2002). Sepúlveda, C. y A. Afani (editores). Chile: Mediterráneo (Primera edición publicada en 1994)
- Reiss, K. (1996). *Fundamentos para una teoría funcional de la traducción*. Madrid: Akal.
- Reiss, K y H. J. Vermeer. (1991). *Fundamentos para una teoría funcional de la traducción*. Madrid: Akal.

- Seleskovitch, D. (1984). La compréhension d'une pensée à travers son expression. En Seleskovitch y Lederer, *Interpréter pour traduire*, coll. « Traductologie », n° 1. (pp. 294-308). Paris: Didier Érudition
- Sepúlveda, C. (2002). *Terapia antirretroviral: generalidades y descripción de drogas*. Capítulo 35. En: *SIDA*. (3a ed.). (2002). Sepúlveda, C. y A. Afani (editores). Chile: Mediterráneo (Primera edición publicada en 1994)
- U.S. Department of Health and Human Services. (2003). Nuevas recomendaciones para el tratamiento de personas con infección por VIH. *Rev. Panam. Salud Pública*, 14 (2), 138-147
- Van Hoof, H. (1970). La traduction médico-pharmaceutique. *Meta*, XV (2), 97-109.

Fuentes impresas consultadas

- Clave. *Diccionario de uso del español actual* (4ª ed.). (2000). Madrid: SM. (Primera edición publicada en 1997)
- Delisle, J., Lee-Jahnke, H. y Cormier, M. (1999). *Terminologie de la traduction*. Amsterdam, Filadelfia: John Benjamins Publishing Company.
- Manual de trabajos de grado, de especialización y maestría y tesis de doctorado*. (2004). Universidad Pedagógica Experimental Libertador (UPEL). Caracas: FEDUPEL. (Primera edición publicada en 1990).

Fuentes electrónicas citadas

- Navarro, F. (2000). *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina*. McGraw-Hill Interamericana, Madrid.
Disponible: <http://www.medtrad.org/medtradiario/defsI.htm#i19>
[Consulta: 2004, febrero 18]
- Suárez, M. (2004). *Introducción a la farmacocinética de los antirretrovirales II*. Grupo de trabajo sobre tratamientos del VIH. Revista Lo+positivo. Disponible:
http://www.gtt-vih.org/LO+POSITIVO/LO+POSITIVO17/LO+POSITIVO17_17/
[Consulta: 2004, abril 2]

Fuentes electrónicas consultadas

- Meta*. (2005). [Página Web en línea].
Disponible: <http://www.erudit.org/revue/meta/> [Consulta: 2005, mayo]

ANEXOS

ANEXO A - TEXTO ORIGEN

Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: *Treatment guidelines for a public health approach* **2003 Revision**

World Health Organization

December 2003

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 2

This document would not have been possible without the input of experts who have participated in the consultations that led to the formulation of these treatment guidelines.

The World Health Organization wishes to express its special gratitude to the Writing Committee that developed this document. The Writing Committee was chaired by Professor Scott Hammer from Columbia University (New York City, USA) and members were: Diane Havlir (University of California at San Francisco, USA), Elise Klement (Médecins Sans Frontières, France), Fabio Scano (WHO/HTM/STB, Switzerland), Jean-Ellie Malkin (ESTHER, France), Jean-François Delfraissy (CHU BICETRE, ANRS, Paris, France), Joep Lange (International AIDS Society, Sweden), Lydia Mungherera (GNP+, Uganda), Lynne Mofenson (National Institute of Health, NICHD, USA), Mark Harrington (Treatment Action Group, New York, USA), Mauro Schechter (Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil), N. Kumarasamy (YRG Centre for AIDS Research and Education, India), Nicolas Durier (Médecins Sans Frontières, Thailand), Papa Salif Sow (University of Dakar, Senegal), Shabir Banoo (Medicines Control Council, South Africa), and Thomas Macharia (Nazareth Hospital, Kenya).

This document was developed as an expert consultation process taking into consideration the current scientific evidence and state-of-the-art in the treatment of HIV infection, with the primary focus being the context of resource limited settings. After the production of the draft guidelines by the Writing Committee in October 2003, this document was sent to more than 200 institutional and organizational partners worldwide and made available for public consultation from October 28 to November 14, 2003 on the WHO and ITAC websites.

The World Health Organization would like to acknowledge comments and contributions by Alexandra Calmy (Switzerland), Andrew Hill (USA), Annabel Kanabus (United Kingdom), Anthony Amoroso (USA), Anthony Harries (Malawi), Artur Kalichman (Brazil), Bernard Taverne (Senegal), Beverley Snell (Australia), Bess Miller (USA), Brian Eley (South Africa), Carrie Jeffries (USA), Charles Gilks (WHO-Switzerland), Chris Duncombe (Thailand), Chris Green (Indonesia), Clement Malau (Australia), David Cohn (USA), Diana Gibb (United Kingdom), Emanuele Pontali (Italy), Emilia Rivadeneira (USA), Eric Van Praag (USA), Fionuala Mcculagh (Cameroon), Francis Onyango (WHO AFRO), Francois Dabis (France), Gray Sattler (Philippines), Guido Levi (Brazil), Heloisa Marques (Brazil), Herbert Peterson (WHO-Switzerland), Isabelle Girault (United Kingdom), Jaime Uhrig (Myanmar), Jeffrey Sturchio (USA), Joia Mukherjee (Haiti), Jonathan Cohn (USA), Jose Zuniga (USA), Karin Timmermans (Indonesia), Karyaija Barigye (USA), Keith Alcorn (United Kingdom), Kenji Tamura (WHO-Switzerland), Kulkanaya Chokephaibulkit (Thailand), Lali Khotenashvili (WHO-EURO), Leon Levin (South Africa), Márcia Dal Fabbro (Brazil), Marga Vitgnes (South Africa), Marcia Rachid (Brazil), Maria Vigneau (WHO-Switzerland), Marinella de la Negra (Brazil), Marta Segu (Spain), Monica Beg (WHO-Switzerland), Mukadi Ya-Diul (USA), Olavo Munhoz (Brazil), Paul Jareg (Norway), Paula Fujiwara (IUATLD, France), Peter Anton (South Africa), Peter Godfrey-Faussett (United Kingdom), Pier Angelo Todo (Italy), Praphan Pranuphak (Thailand), Ricardo

Marins (Brazil), Richard Laing (WHO-Switzerland), Robin Gray (WHO-Switzerland), Rosana Del Bianco (Brazil), Sailesh Upadhyay (Nepal), Stephen Spector (USA), Sudarshan Kumari (India), Taimor Nawaz (Bangladesh), Thurma Goldman (USA), William Burman (Denver, USA) and Wladimir Queiroz (Brazil) during the public consultation process. Their contributions were discussed in the Writing Committee on October 26, 2003, and when appropriate the draft guideline was amended to take their suggestions into account.

The World Health Organization would also like to thank the Agence Nationale de Recherche contre le SIDA, Paris, France, for hosting the meeting of the Writing Committee on October 15–17, 2003. This work was coordinated by Marco Vitoria and Jos Perriens from WHO/HTM/HIV Department, Geneva, Switzerland.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 3

Table of contents

Abbreviations	4
Introduction	5
Document objectives	6
When to start ARV therapy	7
Recommended first-line regimens in adults	9
Reasons for changing ARV therapy	15
Clinical and laboratory monitoring of antiretroviral use	18
Choice of second-line ARV regimens	20
Considerations for specific categories of patients	22
- Women of childbearing potential or who are pregnant.....	22
- Children.....	24
- People with tuberculosis disease and HIV co-infection.....	32
- Injecting drug users.....	33
Adherence to antiretroviral therapy	34
Drug resistance surveillance	35
Conclusions	36
Appendix A: ARV dosage for adults	37
Appendix B: Human Immunodeficiency Virus Pediatric Immune Category Classification System Based on Age-Specific CD4+ T Cell Count and Percentage	38
Appendix C: Summary of pediatric ARV drug formulations and doses	39
Appendix D: Fixed dose combinations of ARV available for Use in HIV+ Adults and Adolescents in 2003	44
Appendix E: WHO staging system for HIV infection and disease in adults and adolescents	45
Appendix F: WHO staging system for HIV infection and disease in children	47
References	48

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 4

Abbreviations

ABC Abacavir
 AIDS Acquired immune deficiency syndrome
 ALT Alanine aminotransferase
 ARV Antiretroviral

ART Antiretroviral Therapy
 ATV Atazanavir
 BID Twice daily
 d4T Stavudine
 ddI Didanosine
 EFV Efavirenz
 ENF (T-20) Enfuvirtide
 FBC Full blood count
 FTC Emtricitabine
 FDC Fixed dose combination
 HAART Highly Active Antiretroviral Therapy
 HIV Human immunodeficiency virus
 HIV ab Human immunodeficiency virus antibody
 IDU Injecting drug users
 IDV Indinavir
 LPV Lopinavir
 MTCT Mother-to-child transmission of HIV
 NAM Nucleoside analog mutation
 NFV Nelfinavir
 NGO Nongovernmental organisation
 NNRTI Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
 NsRTI Nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor
 NtRTI Nucleotide analog reverse transcriptase inhibitor
 NVP Nevirapine
 PCR Polymerase chain reaction
 QD Once daily
 PI Protease Inhibitor
 PLWH Patients living with HIV
 RTV, r Ritonavir
 RTV-PI Ritonavir boosted protease Inhibitor
 SQV Saquinavir
 RT Reverse transcriptase
 TB Tuberculosis
 TDF Tenofovir disoproxil fumarate
 TLC Total lymphocyte count
 UN United Nations
 UNAIDS United Nations Joint Cosponsored Programme on HIV/AIDS
 WBC White blood cell
 WHO World Health Organization
 ZDV Zidovudine, also known as AZT
 WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 5

I. Introduction

The advent of potent antiretroviral therapy (ART) in 1996 led to a revolution in the care of patients with HIV/AIDS in the developed world. Although these treatments are not a cure and present new challenges of their own with respect to side effects and drug resistance, they have dramatically improved rates of mortality and morbidity, improved quality of life, revitalized

communities and transformed perceptions of HIV/AIDS from a plague to a manageable, chronic illness ¹.

Unfortunately, most of the 40 million people in the world currently living with HIV/AIDS reside in the developing world and do not share this vastly improved prognosis³⁵. WHO conservatively estimates that as of the end of 2003, some 6 million people in developing countries are in immediate need of life-sustaining ARV therapy *now*. Instead, only about 400,000 persons are being treated, and over one-third of these live in one country (Brazil). At the UN General Assembly High-Level Meeting on HIV/AIDS on 22 September 2003, the World Health Organization has declared the lack of access to HIV treatment a global health emergency. WHO calls for unprecedented action to ensure that by the end of 2005 at least 3 million people in need of antiretroviral treatment will have access to it.

To achieve the 3 by 5 target, WHO will develop a strategic framework with the following pillars:

- Global leadership, strong partnership and advocacy
- Urgent sustained country support
- Simplified standardized tools to deliver ART
- Effective, reliable supply of medicines and diagnostics
- Rapid identification and reapplication of new knowledge and success

The present updated and simplified treatment guidelines are a cornerstone of the WHO's "3-by-5 Plan", and are more directive than its predecessor with respect to first and second line therapies. They take into account not only the evidence generated by clinical trials and observational studies on the efficacy and side effects of the treatment regimens discussed, but also the experience gained with ART by programs in resource-limited settings and the cost and availability of drugs in those settings. By taking this approach, WHO seeks to assist countries and regions with the daunting but crucial challenge of providing effective antiretroviral therapy to the millions of individuals in immediate or imminent need of treatment. This document deals only with recommendations for antiretroviral (ARV) treatment and monitoring but it is meant to be a component of a comprehensive package of care at the country level including opportunistic infection prevention and treatment, nutritional programs, and psychosocial support for infected persons. Treatment for HIV, facilitated by these guidelines also compliments the full range of HIV prevention efforts for the uninfected at the country level.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

.6

The recent advances in the field of antiretroviral therapy that have been considered in the preparation of this revision are:

- The new clinical trial data including recent data suggesting the inferior virologic efficacy of the triple nucleoside combination, ZDV/3TC/abacavir (ABC) compared to 3 or 4-drug efavirenz based regimen;
- The availability of the nucleotide analog, tenofovir disoproxil fumarate (TDF);
- Toxicity concerns regarding the dual nucleoside component of stavudine (d4T)/didanosine (ddI);
- Increasing recognition of the extent of drug class cross resistance among the nucleoside and nucleotide analogs;
- The approval of a new nucleoside analog, emtricitabine (FTC), a protease inhibitor, atazanavir (ATV), the fusion inhibitor, enfuvirtide (ENF, T-20) and increasing availability and clinical experience with generic ARV preparations, particularly in fixed dose

combinations and coblister packs (ENF will not be considered further in this document because of the requirement for parenteral administration and its cost, thus making it impractical for use in resource-limited settings).

These treatment guidelines are part of the World Health Organization's ongoing commitment to the treatment of persons living with HIV-AIDS (PLWH/AIDS). The first edition of these recommendations was published and released in April 2002 and reflected the best current practices at the time based on a review of existing evidence. In this rapidly evolving field, WHO recognized at the outset that these recommendations would need to be updated on a regular basis. This update has been brought forward as a result of new scientific data and the increasing reality of antiretroviral therapy scale-up in many countries.

II. Document objectives

Currently, fewer than five per cent of those who require ARV treatment can access these medicines in developing countries. WHO believes that at least three million people needing care should be able to get medicines by 2005 - a more than ten-fold increase.

These treatment guidelines are intended to support and facilitate the proper management and scale-up of ART in the years to come by proposing a public health approach to achieve these goals. The key tenets of this approach are:

- 1) Scaling up of antiretroviral treatment programs, with the objective of 'universal access', i.e., that all those who require treatment, based on medical criteria, will have access to it;
- 2) Standardization and simplification of ARV regimens to support the efficient implementation of treatment programs in resource-limited settings;
- 3) Ensuring that ARV treatment programs are based on scientific evidence, in order to avoid the use of substandard treatment protocols, which compromise the treatment outcome of

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 7

individual patients and create the potential for emergence of drug resistant virus. However, it is also important to consider the realities in terms of availability of human resources, health system infrastructure and the socio-economic context, in order to elaborate clear and realistic recommendations.

While it is hoped that this document will be useful to clinicians in resource-limited settings, it is intended primarily for use by Treatment Advisory Boards, national AIDS program managers, and other senior level policymakers involved in the planning of national and international HIV care strategies in developing countries. The treatment guidelines serve as a framework for selecting the most potent and feasible antiretroviral regimens as a component of an expanded national response for care of HIV-infected individuals. The framework aims to 'standardize' and simplify antiretroviral therapy, much like TB treatment in National TB control programs, while acknowledging the relative complexity of HIV treatment.

Accordingly, options for first-and second line regimens are presented, bearing in mind the need to strengthen health systems that often lack full person-power and monitoring facilities, trying to maximize the quality and outcomes of the treatments offered.

The topics addressed in these treatment guidelines include when to start ART, which ARV regimens to start, reasons for changing ART and what regimens to continue if treatment needs to be changed. It also addresses how treatment should be monitored, with specific reference to the side effects of ART and drug adherence, and makes specific recommendations for certain patient subgroups.

III. When to start ARV therapy in adults and

adolescents

WHO recommends that in ARV treatment programs in resource-limited settings HIV infected adolescents and adults should start ARV therapy when they have confirmed HIV infection and one of the following conditions:

- Clinically advanced HIV disease
 - o WHO Stage IV HIV disease irrespective of CD4 cell count
 - o WHO Stage III disease with consideration of using CD4 cell counts $<350/\text{mm}^3$ to assist decision making.
- WHO Stage I or II HIV disease with CD4 cell counts $< 200/\text{mm}^3$ (See Table A).

The rationale for these recommendations is as follows: Treatment of patients with WHO Stage IV disease (clinical AIDS) should not be dependent on a CD4 cell count determination but, where available, this test can be helpful in categorizing patients with Stage III conditions with respect to their need for immediate therapy. For example, pulmonary TB can occur at any CD4 count level and, if the CD4 cell count level is well maintained (e.g., $>350/\text{mm}^3$), it is reasonable to defer therapy and continue to monitor the patient. For Stage III conditions, a threshold of $350/\text{mm}^3$ has been chosen as a level below which immune deficiency is clearly present such that patients will be eligible for treatment when their clinical condition portends rapid clinical progression. A level of $350/\text{mm}^3$ is also in line with other consensus guideline documents ^{2,3}.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 8

For patients with Stage I or II HIV disease, the presence of a CD4 cell count $<200/\text{mm}^3$ is an indication for treatment.

In cases where CD4 cell counts cannot be assessed, the presence of a total lymphocyte count of $1200/\text{mm}^3$ or below may be used as a substitute indication for treatment in the presence of symptomatic HIV disease (i.e. WHO stages II or III). While the total lymphocyte count correlates relatively poorly with CD4 cell count in asymptomatic persons, in combination with clinical staging it is a useful marker of prognosis and survival ⁴⁻⁹. An assessment of viral load (e.g. using plasma HIV-1 RNA levels) is not considered necessary to start therapy. Given the cost and complexity of viral load testing at the present time, WHO does not currently recommend its use as a routine test to assist with the decision of when to start therapy in severely resource-constrained settings. It is hoped, however, that increasingly affordable methods to determine viral load will become available so that this adjunct to treatment monitoring can become more available.

It is relevant to note that the current WHO Staging System for HIV Infection and Disease for Adults and Adolescents was developed several years ago and has consequent limitations. Given this, adaptations at national program levels may be appropriate. Nevertheless, they remain a useful tool to assist with defining parameters for initiating therapy in resource-limited settings and thus have continued to be applied in this revision.

Table A. Recommendations for initiating antiretroviral therapy in adults and adolescents with documented HIV infection

If CD4 Testing Available:

- **WHO Stage IV disease irrespective of CD4 cell count**
- **WHO Stage III disease** (including but not restricted to HIV wasting, chronic diarrhoea of unknown etiology, prolonged fever of unknown etiology, pulmonary tuberculosis, recurrent invasive Bacterial infections, or recurrent/persistent mucosal candidiasis) **with consideration of using**

CD4 cell counts < 350/mm³ to assist decision making ⁽¹⁾

WHO Stage I or II disease with CD4 cell counts = 200/mm³ ⁽²⁾

If CD4 Testing Unavailable:

- **WHO Stage IV disease irrespective of total lymphocyte count**

- **WHO Stage III disease** (including but not restricted to HIV wasting, chronic Diarrhoea of unknown etiology, prolonged fever of unknown etiology, pulmonary tuberculosis, Recurrent invasive bacterial infections, or recurrent/persistent mucosal candidiasis) **irrespective of total lymphocyte count**

- **WHO Stage II disease with a total lymphocyte count = 1200/mm³** ⁽³⁾

⁽¹⁾ CD4 count advisable to assist with determining need for immediate therapy. For example, pulmonary TB may occur at any CD4 level and other conditions may be mimicked by non-HIV etiologies (e.g., chronic diarrhoea, prolonged fever).

⁽²⁾ The precise CD4 level above 200/mm³ at which ARV treatment to start has not been established.

⁽³⁾ A total lymphocyte count of = 1200/mm³ can be substituted for the CD4 count when the latter is unavailable and HIV-related

symptoms (Stage II or III) exist. It is not useful in the asymptomatic patient. Thus, in the absence of CD4 cell testing, asymptomatic HIV infected patients (WHO Stage I) should not be treated because there is currently no other reliable marker

available in severely resource constrained settings.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 9

IV. Recommended first-line ARV regimens in adults and adolescents

Countries are encouraged to use a public health approach to facilitate the scale-up of ARV use in resource-limited settings as delineated in WHO's "3-by-5" strategy. This means that antiretroviral treatment programs should be developed which can reach as many people as possible in need of therapy and requires that ARV treatment be standardized. In particular, it is suggested that countries select a first and a limited number of second line regimens, recognizing that individuals who cannot tolerate or fail the first and second line regimens would be referred for individualized care by specialist physicians. Use of standardized regimens is an essential component of the "3-by-5 Plan" and will facilitate WHO's efforts to assist member states with achieving this goal. This is the approach to ARV regimen selection taken in this document.

Considerations in the selection of ARV treatment regimens at both the program level and at the level of an individual patient should include the potency, side effect profile, laboratory monitoring requirements, the potential for maintenance of future treatment options, anticipated patient adherence, coexistent conditions (e.g., co-infections, metabolic abnormalities), pregnancy or the risk thereof, the use of concomitant medications (i.e. potential drug interactions), the potential for infection with a virus strain with diminished susceptibility to one or more ARVs including that resulting from prior ARV exposure given as prophylaxis or treatment, and, very importantly, availability and cost.

The use of quality assured antiretrovirals in fixed-dose combinations (FDCs) or as coblister packs is another important consideration as this promotes better adherence which would, in turn, limit the emergence of drug resistance. It would also facilitate ARV storage and distribution logistics. Additional considerations relevant to the developing world include access to a limited number of ARV drugs, limited health service infrastructure including human resource personnel, the need to deliver drugs to rural areas, a high incidence of tuberculosis (TB) and hepatitis B and/or C in the population, and the presence of varied HIV

types, groups and subtypes.

In the previous (April 2002) version of these treatment guidelines WHO recommended that countries should select a first line treatment regimen, and identified regimens composed of 2 nucleosides plus either a non-nucleoside, or abacavir, or a protease inhibitor as possible choices. Since the April 2002 guidelines were published, many countries have started ARV

§ Quality-assured medicines assembled in fixed-dose combinations (FDCs), in the context of this document, include individual products which have been deemed to meet or exceed international standards for quality, safety, and efficacy. In the case of drug combinations whose components are from different manufacturers, the international standards include a requirement for clinical bioequivalence studies to establish therapeutic interchangeability of these components.

For WHO's work on prequalification of ARVs see:

<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/pilotproc/proc.shtml>

Fixed dose combinations are based in the principle of inclusion of two or more active pharmacological products in the same pill, capsule, tablet or solution.

¶ Co-blister pack is the inclusion of two or more pills, capsules or tablets in the same plastic or aluminum coblister.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 10

treatment programs, and have chosen their first line treatment regimens, taking into account how the above factors would come into play in their setting. The majority of treatment programs in developing countries have opted for a regimen composed of two nucleosides and a non-nucleoside RT inhibitor. Triple nucleoside regimens including abacavir were almost never selected because of cost and concerns over hypersensitivity reactions, and protease inhibitor containing regimens became secondary options, mainly – in spite of price decreases – because of cost. However, high pill counts, their side effect profile and more difficult logistics (some require a cold chain) were likely also considerations.

Examining non-nucleoside based regimens, the writing committee that drafted the present treatment guidelines considered, taking into account clinical experience with the efficacy and toxicity of the NRTI and NNRTI components, the availability of fixed dose combinations (see Appendix D), lack of requirement of a cold chain, drug availability and cost, and concluded that the 4 regimens listed in table B are appropriate first line antiretroviral regimens in adults and adolescents. These regimens consist of a thymidine analog nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) [stavudine (d4T) or zidovudine (ZDV)], a thiacytidine NRTI [lamivudine (3TC)] and a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) [nevirapine (NVP) or efavirenz (EFV)].

The choice between d4T and ZDV should be made at the country level based on local considerations but recommended that both drugs be available. D4T is initially better tolerated than ZDV and does not require hemoglobin monitoring. However, among the NRTIs, it has been consistently most associated with lipoatrophy and other metabolic abnormalities including lactic acidosis [particularly when combined with didanosine (ddI)] in the developed world. It can also cause peripheral neuropathy and pancreatitis. ZDV has also been implicated in metabolic complications of therapy but to a lesser extent than d4T. Initial drugrelated side effects are more frequent with ZDV (headache, nausea) and the drug can cause severe anemia and neutropenia, which requires that, at the very least, hemoglobin should be monitored prior and during treatment with ZDV. D4T can be substituted for ZDV for intolerance to the latter and vice versa (except in cases of suspected lactic acidosis in which instance neither drug should be prescribed). However, the initial need for lesser laboratory monitoring might favor at this point in time d4T as chosen nucleoside for the majority of patients in ART programs in settings with severe resource limitations that aim to scale up rapidly.

3TC is a potent NRTI with an excellent record of efficacy, safety and tolerability. It can be given once or twice daily and has been incorporated into a number of fixed dose

combinations. Emtricitabine (FTC) is a recently approved nucleoside analog that is structurally related to 3TC, shares its resistance profile, and can be administered once daily¹⁰. It is currently undergoing testing as a co-formulated product with tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Given the relatively recent approval of FTC in a limited number of countries, it is not included in WHO's recommended first line regimens but this may change based on future experience with the drug, and its availability and cost.

The dual nucleoside component of d4T/ddI is no longer recommended as part of first line regimens because of its toxicity profile, particularly in pregnant women¹¹. It is also worth
WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 11

emphasizing that ZDV/d4T should never be used together because of proven antagonism between the two drugs¹².

TDF has a long intracellular half-life and thus can be used as part of once-daily triple drug regimens. TDF has been shown to be an effective component of first-line regimens in combination with 3TC and efavirenz (EFV)^{13,14}. It is generally well tolerated although reports of renal insufficiency in patients receiving TDF have appeared¹⁵⁻¹⁷. However, worldwide experience with the drug is still relatively limited. In addition, its limited availability and relatively high cost in developing countries remain issues. Consequently, for the purposes of these treatment guidelines, discussion of its use will be reserved for second line therapy. As experience, availability and cost issues in resource limited settings become clarified, the inclusion of TDF in first-line WHO-recommended regimens can be reconsidered.

NNRTI-based regimens are now the most widely prescribed combinations for initial therapy on a global basis. They are potent and relatively simple but are inactive vs. HIV-2 and group O of HIV-1. EFV and NVP are both potent NNRTIs with demonstrated clinical efficacy when administered in appropriate combination regimens. However, differences in toxicity profiles, potential to interact with other treatments, and cost, allow the formulation of both positive and negative recommendations on their use^{13, 18-24}. NVP has a higher incidence of rash, which may be severe and life threatening, and a greater risk of hepatotoxicity, that can also be life threatening. This makes the drug less suitable to treat patients who use other hepatotoxic medications, or that can cause rash, or both, such as rifampicin. The major toxicities associated with EFV are central nervous system related, teratogenicity, and rash. (Rash is more frequent in children than adults, is generally mild in severity, and usually does not require discontinuation of therapy). The CNS symptoms typically abate after 10 to 14 days in most, but not all, patients. EFV should be avoided in persons with a history of severe psychiatric illness and when there is the potential of pregnancy, or during pregnancy. EFV may be considered to be the NNRTI of choice in patients with tuberculosis and NVP may be the best choice in women of childbearing potential or who are pregnant. EFV should not be given to women of childbearing potential, unless effective contraception can be assured. However is important to emphasize that EFV may interact with estrogen based contraceptive pills. NVP is available as part of three-drug FDC which could be used when assured quality formulations of proven bio-equivalence are available. Using the 5-drug “formulary” approach outlined (d4T or ZDV) + 3TC + (NVP or EFV), translates practically into four possible regimens (Table B) and provides options for drug substitutions for toxicity (Table C). Each is considered an appropriately potent, standard-of-care regimen with respect to efficacy; therefore, other factors should determine which regimen a country should opt to choose as its lead regimen. In Table B are listed some of the factors that should be taken into account in making this decision. ARV in FDCs and coblister packs have potential advantages compared

to conventional drug packaging: they are helpful tools to simplify treatment and promote adherence. In addition they potentially minimize prescription errors, improve adherence of health care workers to treatment standards, decrease errors in drug administration, improve drug management (because of fewer items and a single expiration date), simplify drug forecasting, procurement, distribution and stocking due to the need for fewer items and lower volumes, and reduce the risk of misuse of single drugs. FDCs also present challenges with

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 12

respect to individualization of dosing of individual components, the treatment of children, and the differential half-lives of drugs when treatment is interrupted. Laboratory monitoring requirements should also be factored into this decision (see section VI).

When d4T/3TC/NVP or ZDV/3TC/NVP are chosen as the first line regimen, the availability of the two-drug combination (d4T/3TC or ZDV/3TC) is also important for use with NVP lead-in dosing during the first two weeks of treatment and to manage some toxicities associated with NVP (See Appendix D). Additional drugs should be available at the district (level 2) or regional (level 3) hospital levels. This tiered approach to ARV regimen availability can be paralleled by a tiered health care system monitoring strategy (see section VI).

Table B. First-Line ARV Regimens in Adults and Adolescents and Characteristics Which Can Influence Choice

ARV Regimen Major Potential

Toxicities

Usage in

Women (In

Childbearing

Age or Who

Are Pregnant)

Usage in TB

Coinfection ⁽¹⁾

Availability

as Three

Drug Fixed

Dose

Combination

Laboratory

Monitoring

Requirements

Price for least

developed

countries as

June 2003

(US\$/year)⁴

d4T/3TC/NVP d4T-related

neuropathy,

pancreatitis and

lipoatrophy;

NVP-related

hepatotoxicity and

severe rash.

Yes

Yes in

rifampicin-free

continuation

phase of TB

treatment. Use
with caution in
rifampicin –
based

regimens⁽¹⁾

Yes No 281-358

ZDV/3TC/NVP ZDV-related GI

intolerance, anemia,
and neutropenia;
NVP related
hepatotoxicity and
severe rash.

Yes

Yes in

rifampicin-free

continuation

phase of TB

treatment. Use

with caution in

rifampicin –

based

regimens⁽¹⁾.

Yes ⁽³⁾ Yes 383-418

d4T/3TC/EFV d4T-related

neuropathy,

pancreatitis and

lipoatrophy;

EFV-related CNS

toxicity and

potential for

No ⁽²⁾ Yes, but EFV

should not be

given to

pregnant

women or

women of

childbearing

potential, unless

No. EFV not

available as

part of FDC.

However

partial FDC

available for

d4T/3TC ⁽³⁾

No 350-1,086

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. **13**

teratogenicity. effective

contraception

can be assured.

ZDV/3TC/EFV ZDV-related GI

intolerance, anemia,

and neutropenia;

EFV-related CNS

toxicity and

potential for

teratogenicity.
 No (2) Yes, but EFV
 should not be
 given to
 pregnant
 women or
 women of
 childbearing
 potential, unless
 effective
 contraception
 can be assured.
 No. EFV not
 available as
 part of FDC.
 However
 partial FDC
 available for
 ZDV/3TC.
 Yes 611-986

(1) See Section VIII.C (People with Tuberculosis Disease and HIV Coinfection).

(2) See Section VIII.A (Women of childbearing potential or who are pregnant)

(3) These combinations have been not pre-qualified by WHO, but could be used if assured quality formulations of proven bioequivalence are available.

(4) Source: Sources and prices of selected medicines and diagnostics for people living with HIV/AIDS, June 2003 (www.who.int/HIV_AIDS)

Additional Considerations for First Line Therapy Including Treatment of HIV-2 and Group O HIV-1 Infections

PI-Based Regimens. While PI-based regimens remain an accepted standard-of-care for initial regimens, their high cost relative to NNRTI-based regimens makes their use problematic in resource-limited countries seeking to rapidly scale-up therapy. Advantages of PI-based regimens (e.g., PI plus two NRTIs), however, are proven clinical efficacy and well-described toxicities. Disadvantages are higher pill counts, food and water requirements in some cases, significant interactions with other drugs that preclude or complicate their use during TB treatment regimens using rifampicin, metabolic abnormalities, the need for a functioning cold chain for ritonavir boosted regimens and the unavailability of co-formulations with NRTIs. Thus, in these treatment guidelines, PI-based regimens are primarily reserved for second-line therapy (see Section VII). They should be considered as first-line, however, in circumstances where there is concern for the presence of NNRTI resistance (e.g., prevalence in the community of >5-10%)²⁵, viral types with known insensitivity to NNRTIs (e.g., HIV-2 or HIV-1 group O) or intolerance of the NNRTI class of agents. Considerations include (d4T or ZDV) + 3TC combined with either lopinavir/ritonavir (LPV/r), saquinavir/ritonavir (SQV/r), indinavir/ritonavir (IDV/r), or nelfinavir (NFV) with the choice(s) dictated by national
 WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 14

program priorities. Ritonavir-boosted PIs are becoming preferred because of their high potency²⁶ and relatively lower pill burden, but the requirement for a cold chain and frequent laboratory monitoring support will present problems for many low-resource countries. LPV/r is administered as a twice-daily regimen and is relatively well tolerated, but frequently causes elevations in plasma lipids levels. SQV/r can be administered once daily, is known to achieve adequate blood levels in pregnancy, and is compatible with rifampicin co-administration. However the pill burden with currently available formulations is high and the gastrointestinal side effects are frequent. NFV, although considered less potent than LPV/r, is an acceptable

alternative, has been used extensively in pregnancy and does not require cold chain facilities. However, it is less effective versus HIV-2 infection than other PIs ³⁶. IDV/r also can be considered an alternative but is associated with moderate incidence of renal adverse effects (particularly nephrolithiasis) and requires vigorous hydration.

The role of the recently approved protease inhibitor, atazanavir (ATV), in resource-limited settings is currently unclear. The drug has the advantage of once daily administration and it does not induce hyperlipidemia when administered without ritonavir boosting. It can also be given with low dose ritonavir to enhance its potency ²⁷⁻²⁹. It is a reasonable alternative but there is much greater experience with the other PIs listed. As cost, experience and availability of ATV become clearer, firmer recommendations will be made.

Triple NRTI-Based Regimens. In the 2002 edition of these guidelines, the ZDV/3TC/abacavir (ABC) regimen was considered the most “user-friendly” from both a patient and program perspectives (2 pills per day and absence of significant drug interactions). The main disadvantages noted were uncertainty about its potency when the viral load was very high in patients with advanced disease, uncertainty that the drugs - in particular ABC - would become available at an affordable cost, and the potential for fatal ABC hypersensitivity reactions. Recently released data from the AIDS Clinical Trials Group Study A5095 have demonstrated that ZDV/3TC/ABC had a significantly higher virologic failure rate than either of the other two study arms (ZDV/3TC/EFV or ZDV/3TC/ABC/EFV), 21% vs. 10%, respectively, with a median follow up of 32 weeks ³⁰. Importantly, significant differences in virologic outcome were seen in persons with viral loads above and below 100,000 HIV RNA copies/ml. The study remains blinded with respect to the two EFV-containing arms. Incorporating these findings into clinical practice and guidelines policy presents challenges because of the perceived advantages of a triple nucleoside regimen – in particular, its attractiveness in the setting of coinfection with tuberculosis. It is important to note that the efficacy of ZDV/3TC/ABC in A5095 was comparable to previously reported studies of this regimen in treatment naïve persons ^{85,86} and that in A5095 the CD4 cell responses were comparable to the combined EFV-containing arms. Thus, its virologic inferiority to EFV-based regimens in a directly comparative trial moves this triple NRTI combination to a lower tier of consideration but does not, and should not, remove it from serious consideration. It may be useful, for example, when NNRTIs cannot be used because of intolerance or drug resistance and when PI-based regimens are not available. In particular, this regimen is a viable alternative for the management of patients co-infected with TB when antiretroviral and anti-TB therapy are co-administered. For the purposes of these guidelines, it is considered a secondary alternative for initial therapy in specific situations (e.g., active TB co-infection, HIV-2 infection). It is also important to note that the ongoing DART trial will provide crucial

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 15

additional information regarding the efficacy of ZDV/3TC/ABC compared to ZDV/3TC/TDF and ZDV/3TC/NVP in 3000 treatment naive patients in Africa⁸⁴

It should not be assumed that any triple NRTI regimen is comparable to any other and each triple NRTI combination needs to be evaluated on its own merits. Illustrative of this are the recently presented study of the combination of TDF/3TC/ABC administered once daily which reported a high virologic failure rate (49%) and a high incidence of the K65R mutation, a mutation which confers cross resistance to non-ZDV nucleoside analogs ³¹. On the basis of these data, this specific combination should be avoided. Similarly, in a 24-patient pilot study, TDF/ddI/3TC dosed once daily resulted in a 91% virologic failure rate and a high incidence of the K65R mutation ³². Another recent study reported low efficacy and high frequency of

adverse events with d4T/ddI/ABC ³³. These combinations should be avoided.

V. Reasons for changing ART in adults and adolescents

ART may need to be changed for either toxicity or treatment failure.

Toxicity. Toxicity is related to the inability to tolerate the side effects of the medication and to significant organ dysfunction that may result. This can be monitored clinically based on patient reporting and physical examination, and may include a limited number of laboratory tests depending on the specific combination regimen that is utilized and the health care setting.

If a change in regimen is needed because of treatment failure, a new second line regimen will need to be used. When the toxicity is related to an identifiable drug in the regimen, the offending drug can be replaced with another drug that does not have the same side effects [e.g., substitution of d4T for ZDV (for anemia) or NVP for EFV (for CNS toxicity or pregnancy)]. Given the limited number of ARV combination options available in resource-limited settings, it is preferable to pursue drug substitutions where feasible so that premature switching to completely new alternative regimens is minimized. Table C lists the first-level medication switch options for toxicity for the four combination regimens listed in Table B. For life threatening or more complex clinical situations, referral to district or regional hospital centers is recommended.

Table C. Major Potential Toxicities of First-Line ARV Regimens and Recommended Drug Substitutions

Regimen Toxicity Drug Substitution

d4T/3TC/NVP • d4T-related neuropathy or pancreatitis

- d4T-related lipoatrophy
- NVP-related severe hepatotoxicity
- Switch d4T → ZDV
- Switch d4T → TDF or

ABC ⁽²⁾

- Switch NVP → EFV

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 16

- NVP-related severe rash (but not life threatening)

• NVP-related life threatening rash (Stevens-Johnson syndrome) (except in pregnancy)

- Switch NVP → EFV
- Switch NVP → PI ⁽¹⁾

ZDV/3TC/NVP • ZDV-related persistent GI intolerance or severe hematological toxicity

- NVP-related severe hepatotoxicity
- NVP-related severe rash (but not life threatening)
- NVP-related life threatening rash (Stevens-Johnson syndrome)
- Switch ZDV → d4T

- Switch NVP → EFV

(except in pregnancy.
In this situation switch
to NFV, LPV/r or
ABC.)

- Switch NVP → EFV

- Switch NVP → PI ⁽¹⁾

d4T/3TC/EFV • d4T-related neuropathy or pancreatitis

- d4T-related lipodystrophy

- EFV-related persistent CNS toxicity

- Switch d4T → ZDV

- Switch d4T → TDF or

ABC ⁽²⁾

- Switch EFV → NVP

ZDV/3TC/EFV • ZDV-related persistent GI intolerance

or severe hematological toxicity

- EFV-related persistent CNS toxicity

- Switch ZDV → d4T

- Switch EFV → NVP

⁽¹⁾ PI can be LPV/r or SQV/r. IDV/r or NFV can be considered as alternatives (see text).

⁽²⁾ Switching off d4T typically does not reverse lipodystrophy but may slow its progression. TDF and ABC can be considered as alternatives but availability is currently limited in resource-constrained settings. In the absence of TDF or ABC availability, ddI or ZDV are additional alternatives to consider.

Treatment Failure. Treatment failure can be defined clinically as assessed by disease progression, immunologically using measurement of the CD4 counts, and/or virologically by measuring viral loads. Clinical disease progression needs to be differentiated from the immune reconstitution syndrome, an entity that can be seen early after ARV is introduced. This syndrome is characterized by the appearance of signs and symptoms of an opportunistic disease a few weeks after the start of potent antiretroviral therapy in the setting of advanced immunodeficiency, as an inflammatory response to previously sub-clinical opportunistic

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 17

infection. It is also possible that this immunological reconstitution may lead to the development of atypical presentations of some opportunistic infections.

Definitions of clinical and CD4 related treatment failure are listed in Table D. As viral loads are not normally available in resource-limited settings, it is recommended that programs should primarily use clinical and where possible CD4 count criteria to define treatment failure. Similarly, drug resistance testing will not become a routine part of clinical care in resource-limited settings in the foreseeable future and so is not considered in these recommendations. It should be recognized, however, that in the developing world, treatment failure would be recognized later when based on clinical and/or CD4 criteria alone. This will provide a greater opportunity for drug resistance mutations to evolve prior to regimen change. This can compromise the NRTI component of the alternative regimen through drug class cross-resistance. (See Section VII).

Table D. Clinical and CD4+ Cell Count Definitions of Treatment Failure in HIV+ Adults and Adolescents

Clinical Signs of Treatment Failure CD4 Cell Criteria for Treatment Failure

- Occurrence of new opportunistic infection

or malignancy signifying clinical disease progression. This must be differentiated from the immune reconstitution syndrome which can occur in the first three months following the initiation of ART. ⁽¹⁾ The latter does not signify treatment failure and the opportunistic infection should be treated as usual, without changes in the antiretroviral regimen.

- Recurrence of prior opportunistic infection.⁽²⁾
- Onset or recurrence of WHO Stage III conditions (including but not restricted to HIV wasting, chronic diarrhoea of unknown etiology, prolonged fever of unknown etiology, recurrent invasive bacterial infections, or recurrent/persistent mucosal candidiasis).
- Return of CD4 cell to pre-therapy baseline or below without other concomitant infection to explain transient CD4 cell decrease.⁽³⁾
- > 50% fall from on therapy CD4 peak level without other concomitant infection to explain transient CD4 cell decrease.⁽³⁾

¹Immune Reconstitution Syndrome (IRS) is characterized by the appearance of signs and symptoms of an opportunistic disease a few weeks after the start of potent antiretroviral therapy in the setting of advanced immunodeficiency, as an inflammatory response to previously sub-clinical opportunistic infection. It is also possible that this immunological reconstitution may lead to the development of atypical presentations of some opportunistic infections.

²Recurrence of tuberculosis (TB) may not represent HIV disease progression as reinfection may occur. Clinical evaluation necessary.

³If patient is asymptomatic and treatment failure is being defined by CD4 cell criteria alone, consideration should be given to performing a confirmatory CD4 cell count if resources permit.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 18

VI. Clinical and laboratory monitoring

WHO recommends that in resource-limited settings the basic clinical assessment prior to the initiation of ART include documentation of past medical history, identification of current and past HIV related illnesses, identification of co-existing medical conditions (such as TB or pregnancy) that may influence the timing of initiation and choice of ART, and current symptoms and physical signs. Active TB should be managed in accordance with national TB control programs.

In order to facilitate the scale up ARV use in resource-limited settings, WHO has tiered its monitoring recommendations to the primary health center (level 1), district hospital (level 2), and regional referral center (level 3) hospital levels (Table E). WHO recognizes the importance of laboratory monitoring for efficacy and safety but does not want restricted infrastructure for these tests to place undue limitations on the scale-up effort.

Table E. Recommended Tiered Laboratory Capabilities for ARV Monitoring in Limited Resource Settings ⁽¹⁾

Primary Health Center Level (Level 1)

**District Hospital Level
(Level 2)**

**Regional Referral Hospital
Center Level (Level 3)**

Rapid HIV Ab testing
Hemoglobin (if ZDV is being considered for use) ⁽²⁾
Pregnancy testing ⁽⁴⁾
Referral for sputum smear for TB (if microscopy not available)
Rapid HIV Ab testing
Capability to resolve indeterminate rapid HIV Ab test by second serologic method
FBC and differential
CD4+ cell count ⁽³⁾
ALT
Pregnancy testing ⁽⁴⁾
Sputum smear for TB
Rapid HIV Ab testing
FBC and differential
CD4+ cell count ⁽³⁾
Full serum chemistries (including but not restricted to electrolytes, renal function, liver enzymes, lipids)
Pregnancy testing ⁽⁴⁾
Sputum smear for TB
Viral load testing ⁽⁵⁾

¹This table only considers testing that is desirable for proper monitoring of ARV toxicity, efficacy and two prominent concomitant conditions (pregnancy and TB). It is not meant to be comprehensive with respect to other diagnostic capabilities that are important in the comprehensive care of HIV-infected persons. Other resources are available for these considerations.

²In primary health care centers where laboratory facilities are not available or in the absence of laboratory-based hemoglobinometry, the WHO hemoglobin color scale can be used together with clinical signs to evaluate anemia (see more details in www.who.int/bct/).

³Scale-up of ART under the “3-by-5 WHO Strategy” does not require uniform CD4 testing availability (see these guidelines as well) but WHO will work with member states to make this a reality given the utility of this test in patient WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 19

monitoring.

⁴EFV should not be given to women of childbearing potential unless adequate contraception is assured or to women in the first and second trimester of pregnancy.

⁵Given the cost and technical issues associated with viral load testing, this test is not currently recommended as part of these treatment guidelines but with more cost-effective technologies, regional referral centers will hopefully be able to acquire this capability given its utility in assessing treatment failure.

This section concentrates on the basic clinical and laboratory monitoring indicated for the WHO first-line recommended regimens outlined in Table B. These recommendations are

designed to be implemented at the community health center and/or district hospital levels working in concert, with regional referral hospital center backup. National program managers, working with WHO to implement the 3-by-5 Plan, will need to determine the country specific policies with respect to how and where the decision to initiate therapy for individual patients will be made. Similarly, the specific interactions of the health care delivery system levels to maximize ART efficacy and safety are decisions that are to be made at the national program level.

Clinical and laboratory assessments are considerations at baseline (pre-ART) and on treatment. Many studies conducted in developed and developing countries have demonstrated a reasonable correlation between TLC with CD4 levels in symptomatic patients 4-9 . It means that even if CD4 cell count testing is unavailable, the use of simple tools such as hemoglobin measurement and TLC can be used as laboratory markers to initiate HAART in resource poor settings. For all four recommended first-line regimens, the baseline clinical assessment is the same and should include:

- Staging of HIV disease
- Determination of concomitant medical conditions (e.g., TB, pregnancy, major psychiatric illness)
- Detailing of concomitant medications including traditional therapies
- Weight
- Assessment of patient readiness for therapy

Clinical assessment once therapy has begun should include:

- Assessment for signs/symptoms of potential drug toxicities (see Table D)
- Assessment of adherence
- Assessment of response to therapy
- Weight
- Basic laboratory monitoring considerations are listed in Table F.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 20

Table F. Basic Laboratory Monitoring for Recommended First-Line ARV Regimens at Primary Health (Level 1) and District Hospital (Level 2) Centers

Need for Scale-Up of Laboratory Capacity

WHO recognizes the current limitations on laboratory capacity in resource-limited settings and the 3-by-5 Scale-up Plan is designed to move forward with current realities in place. WHO will work with member countries and diagnostic manufacturers to scale-up laboratory infrastructure at the country level to permit the uniform availability of CD4 testing, wider availability of automated hematology and chemistry testing, and regional availability of viral load testing. This will require choosing uniform, cost-effective methodologies at the country level and insuring reagent supply and equipment maintenance.

VII. Choice of ARV regimens for treatment failure on first-line combinations in adults and adolescents

Regimen Laboratory Assessment at Baseline (Pre-Therapy)

Laboratory Assessment on Therapy

d4T/3TC/NVP Desirable but not required: CD4 Symptom directed determination of ALT for toxicity

CD4 q6-12 mos if available for efficacy
 ZDV/3TC/NVP Recommended: Hgb
 Desirable but not required: FBC,
 CD4
 Symptom directed determination of Hgb, WBC,
 ALT for toxicity
 CD4 q6-12 mos if available for efficacy
 d4T/3TC/EFV Pregnancy test (mandatory)
 Desirable but not required: CD4
 Symptom directed testing but none routinely
 required for toxicity
 CD4 q6-12 mos if available for efficacy
 ZDV/3TC/EFV Pregnancy test (mandatory)
 Recommended: Hgb
 Desirable but not required: FBC,
 CD4
 Symptom directed determination of Hgb, WBC
 for toxicity
 CD4 q6-12 mos if available for efficacy
 WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 21

WHO recommends that the entire regimen be changed from a first to a second line combination regimen in the setting of treatment failure. The new second line regimen will need to use drugs which retain activity against the patient's virus strain and ideally include at least three new drugs, with one from at least one new class, in order to increase the likelihood of treatment success and minimize the risk of cross resistance.

Figure 1 lists the second line regimens one could consider in adolescents and adults for the first line regimens identified in Table B. When (d4T or ZDV) + 3TC are used as part of the first line regimen, nucleoside cross-resistance may compromise the potency of alternative dual nucleoside components in the second line regimen, in particular in the presence of longstanding virologic failure. In this situation, one has to make empiric alternative choices based on trying to provide as much antiviral activity as possible. Given the cross-resistance that exists between d4T and ZDV, second line regimens that might offer more activity include TDF/ddI or ABC/ddI. The issues of cost and drug hypersensitivity with ABC remain and high level ZDV/3TC co-resistance also confers diminished susceptibility to ABC. TDF can be compromised by multiple nucleoside analog mutations (NAMs) but often retains activity against nucleoside resistant viral strains. It is administered once daily, as is ddI, and is thus attractive in this respect. TDF raises the drug levels of ddI and thus the dose of the latter should be reduced when the two drugs are given together to reduce the chance of ddI-associated toxicity (e.g., neuropathy and pancreatitis).

Given the diminished potential of almost any second line nucleoside component, a ritonavir-enhanced

PI (RTV-PI) component [lopinavir (LPV)/r, saquinavir (SQV)/r, or indinavir (IDV)/r,] is preferred to nelfinavir (NFV) in second line regimens given their potency ²⁶. NFV can be considered as an alternative for the PI component if a ritonavir-enhanced PI is not available, a cold chain is not secure, or if there is a clinical contraindication to another PI's use. Despite being considered a potent option, IDV/r is associated with substantial renal side effects and should also be considered as an alternative. As noted above, the role and availability of ATV/r in the developing world cannot be fully specified at this time.

Figure 1. Recommended second-line regimens in adults and adolescents for

treatment failure on first-line ARV regimens

For Failure On: Change To:

⁽¹⁾ Dose of ddI should be reduced from 400 mg to 250 mg when co-administered with TDF.

⁽²⁾ LPV/r and SQV/r require secure cold chain. NFV can be considered as an alternative in resource-limited settings without cold chain.

TDF or ABC

+

ddI ⁽¹⁾

+

LPV/r or SQV/r ⁽²⁾

d4T or ZDV

+

3TC

+

NVP or EFV

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 22

For treatment failure on a first-line, PI-based regimen, the choice of an alternative regimen depends on the reason for the initial choice of a PI-based, rather than an NNRTI-based, regimen. If the reason was suspected NNRTI resistance or HIV-2 infection, then the choice of the alternative regimen is not straightforward. Thus, the options here are dependent on the constraints imposed by the individual patient circumstances, the lack of drug resistance testing capability for individualized management, and the limited ARV formulary a particular country program might have.

Treatment failure on a triple NRTI regimen is more easily managed as two important drug classes (NNRTIs and PIs) will have been spared. Thus, a RTV-PI + NNRTI +/- alternative NRTIs (e.g., ddI and/or TDF) can be considered if drug availability permits.

VIII. Considerations for specific categories of patients

A. Women of childbearing potential or who are pregnant

The guiding principle for treatment of women of childbearing potential or who are pregnant is that therapeutic decisions should be based solely on their need and eligibility for ART as outlined in section III. The special circumstances of pregnancy or breast feeding raise additional issues of toxicity to mother and child and choice of ARV drug, and of prevention of HIV transmission from mother to infant but these concerns should be dealt with in the context of assuring optimal treatment to preserve the mother's health. Thus the recommended WHO first-line regimens for this patient subgroup is:

(d4T or ZDV) + 3TC + NVP

The choice of ART in women with the potential to become pregnant must include consideration of the possibility that the ARV drugs may be received during the early first trimester, prior to recognition of pregnancy and during the primary period of fetal organ development. Thus, EFV should be avoided in such women because of its potential for teratogenicity. Women who are receiving ART and do not wish to become pregnant should have available to them effective and appropriate contraceptive methods to reduce the likelihood of unintended pregnancy. In those women for whom effective contraception can be assured, EFV remains a viable option for the NNRTI component of the regimen. Women

who are receiving ART and become pregnant should continue their treatment with the exception that EFV should be discontinued and replaced by NVP if the woman is in the first or second trimester of pregnancy and EFV has been part of the regimen.

For pregnant women, it may be desirable to initiate ART after the first trimester, although for pregnant women who are severely ill, the benefit of early therapy clearly outweighs any potential fetal risks and therapy should be initiated in such cases. Additionally, the dual NRTI combination WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 23

of d4T/ddI should be avoided in pregnancy and only used when no other alternatives exist, due to the potential increased risk of lactic acidosis with this combination in pregnant women.

Symptomatic NVP-associated hepatic or serious rash toxicity, although uncommon, is more frequent in women than in men, and more likely to be seen in women with higher CD4 cell count ($>250/\text{mm}^3$)⁵⁴⁻⁵⁷. It is not known if pregnancy further predisposes women to such toxicities, but cases have been reported in pregnant women^{58,59}

An important issue that has arisen in the past two years is the potential impact of NVP prophylaxis for the prevention of MTCT on subsequent treatment of the mother and her infected infant. This question has arisen because a single point mutation is associated with resistance for NVP. Mutations associated with NNRTI drug resistance have been detected in plasma virus in approximately 20% of women following single-dose NVP prophylaxis at 6 weeks postpartum; higher rates of mutant virus have been detected at 6 weeks postpartum (67%) if women receive two doses instead of a single intrapartum dose of NVP for prevention of transmission^{60,62}. Additionally, NVP resistance can develop even among women receiving additional antiretroviral drugs if they have detectable viral replication at the time of administration of single dose NVP; genotypic NVP resistance was detected at 6 weeks postpartum in 15% of women who received single-dose NVP and who had received ZDV alone or combination antiretroviral drugs during pregnancy and intrapartum^{63,64}). Similarly, resistance to 3TC is also associated with a single mutation. In a study in which 3TC was added to ZDV therapy at 32 weeks gestation in pregnant women in France, the 3TC resistance mutation M184V was observed at 6 weeks postpartum in 39% of women⁶¹; 3TC resistance was also detected at one week postpartum in 12% of women receiving 4 weeks of ZDV/3TC for prevention of MTCT in the PETRA study⁶⁵. No ZDV or 3TC resistance was observed with intrapartum/one week postpartum ZDV/3TC in the SAINT study in South Africa^{62,65}. The clinical consequences of selection of these resistance mutations in terms of response to future antiretroviral therapy of the woman or the infected infant are unknown. While these mutations fade with time, they doubtless remain archived in minor viral subpopulations, and have the potential to re-emerge when a subsequent NNRTI- or 3TC-containing regimen is introduced. Studies are in progress as well as planned to answer the question whether single dose NVP prophylaxis does compromise subsequent HAART with NNRTI-based regimens. This is one of the most pressing operational research questions facing the field and must be answered with appropriately conducted studies.

Until definitive data are available to answer these questions, treatment of women who have previously received single dose NVP prophylaxis or 3TC prophylaxis for prevention of MTCT should be considered eligible for NNRTI-based regimens and not be denied access to lifesustaining therapy.

Several country programs are already considering using short-course triple combination therapy for the prevention of MTCT in women who are not yet in need of treatment for their own HIV infection, and stopping therapy postpartum if the women do not require continuation of therapy for their own health. Use of highly active combination therapy in such situations should prevent

emergence of resistance to the drugs and also be highly effective in reducing perinatal HIV transmission to the infant. However, this intervention also exposes the mother and the fetus to potential drug toxicities in situations where therapy is not required for maternal health. Studies

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 24

are ongoing to assess the safety and efficacy of this approach for the woman and her infant, particularly for prevention of MTCT in breastfeeding women.

When a PI-based option is preferred to an NNRTI-based regimen during pregnancy, SQV/r or NFV are reasonable choices given the safety experience in pregnancy.

It is important to note that PI's can lower blood concentrations of oral contraceptives and additional or alternative contraceptive approaches (consistent use of condoms) should to be used to avoid pregnancy in women receiving these drugs. The difficulty this imposes from an implementation perspective is recognized to be considerable. It is not known if use preparations such as medroxyprogesterone acetate depot injection, which provide higher blood hormone levels than oral contraceptive, would have contraceptive efficacy compromised; studies are underway to evaluate interactions between medroxyprogesterone acetate and selected PI and NNRTI drugs. The effect of the NNRTI drugs on blood concentrations of oral contraceptives is not well delineated, although the effect is likely to be less than with the PIs. Thus, ideally, additional or alternative contraceptive approaches should be used in women receiving NNRTI drugs as well, particularly if they are receiving EFV.

B. Children

When to Start ARV Therapy in Infants and Children

Because of the difficulties in making a laboratory diagnosis of HIV infection in infants aged <18 months due to persistence of maternal antibody (thus requiring virologic tests to make definitive diagnosis of HIV infection in this age group), WHO recommendations for initiation of ARV therapy in children are divided into categories related to age and availability of virologic diagnostic tests (Table G). When CD4 cell assays are available, use of CD4 cell percentage is recommended for children for decision-making on ARV treatment rather than absolute CD4 cell count because it varies less with age (Appendix B) ⁴¹⁻⁴³. WHO strongly encourages the development of tests applicable to resource-limited settings that would allow early diagnosis of HIV infection in infants; the availability of such tests is critical to the development of improved recommendations for the initiation of therapy in young infants.

- For HIV-seropositive infants aged <18 months, WHO recommends initiation of ARV therapy if:

- o The infant has virologically-proven infection (using either HIV DNA PCR, HIV RNA assay, or immune-complex dissociated p24 antigen) and has:

- WHO Pediatric Stage III HIV disease (e.g., clinical AIDS) (Appendix E), irrespective of CD4%; or
- WHO Pediatric Stage II disease (Appendix E), with consideration of using CD4 <20% to assist in decision making; or
- WHO Pediatric Stage I (e.g., asymptomatic) (Appendix E) and CD4 <20% (asymptomatic children [WHO Stage I] should only be treated when there is access to CD4 assays).

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 25

- o If virologic tests to confirm HIV infection status are *not* available but CD4 cell assays are available, WHO recommends that ARV therapy can be initiated in

HIV-seropositive infants who have WHO Stage **II or III** disease and CD4 percentage <20%. In such cases, HIV antibody testing must be repeated at age 18 months to definitively confirm that the child is HIV infected; only infants with confirmed infection should have ARV therapy continued.

- For HIV-seropositive children aged >18 months, WHO recommends initiation of ARV therapy if:

- o WHO Pediatric Stage III HIV disease (e.g., clinical AIDS) (Appendix E), irrespective of CD4 %; or
- o WHO Pediatric Stage II disease (Appendix E), with consideration of using CD4 <15% to assist in decision making; or
- o WHO Pediatric Stage I (e.g., asymptomatic) (Appendix E) and CD4 <15%.

It should be noted that breastfeeding infants are at risk of HIV infection during the entire period of breastfeeding, and a negative virologic or antibody test at one age does not exclude the child becoming infected at a later time point if continuing to breastfeed.

As in HIV-infected adults, total lymphocyte count significantly correlates with the risk of mortality in HIV-infected children^{44,45}. The 12-month risk of mortality is >20% for children aged <18 months with a total lymphocyte count <2,500/mm³, and for children aged >18 months with a total lymphocyte count <1,500/mm³. Thus, in cases where CD4 cell count cannot be assessed, total lymphocyte count may be used as a substitute indication for treatment for infants or children with documented HIV infection in the presence of symptomatic disease (WHO Pediatric Stage II or III). Ideally, an abnormal total lymphocyte count or CD4 cell count/percentage should be confirmed with a second test prior to therapeutic decisions, but it is recognized that this may not always be possible.

The WHO recognizes that the current staging system for HIV infection in children was developed several years ago, and that many of the clinical symptoms in the Pediatric Stage II and III are not specific for HIV infection and may significantly overlap those seen in children without HIV infection in resource-limited settings. Recognizing this limitation, WHO is planning a consultation with pediatric experts to revise the classification system in 2004. However, in the interim, use of this WHO disease classification (see Appendix F) can have utility in assisting to define parameters for initiation therapy in resource-limited settings, although individual adaptation at the country program level may be appropriate.

The penetration of ARVs into human breast milk in lactating women has not been quantified for most ARVs. Although some ARVs, such as nevirapine, are known to be present in breast milk, the concentration and quantity of drug that would be ingested by the infant would be less than needed to achieve therapeutic levels. Thus, if a breastfeeding infant is ill enough to require ARV treatment (Table G), ARVs at standard pediatric doses should be initiated regardless of whether the mother is receiving ARV therapy or not. Infected breastfeeding infants whose mothers are receiving ARV therapy may ingest subtherapeutic levels of some ARVs, and this could lead to development of drug resistance in the infant's virus. Whether ARVs should be administered during the breastfeeding period to infants with documented HIV infection who do not require ARV therapy themselves but whose mothers are receiving ARV treatment is unknown; further research is needed to address this issue.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 26

Table G: Recommendations for Initiating Antiretroviral Therapy in Infants and Children

CD4 Testing Age HIV Diagnostic Testing Treatment Recommendation

HIV virologic testing not

available but infant is

HIV antibody seropositive

(Note: HIV antibody test

must be repeated at age 18

months to obtain

definitive diagnosis of

HIV infection)

- WHO Pediatric Stages II and III disease with

CD4 <20% ⁽¹⁾

<18 months

Positive HIV virologic

test ⁽²⁾

- WHO Pediatric Stage III (e.g., AIDS)

(Appendix F) irrespective of CD4 %

- WHO Pediatric Stage II disease (Appendix

F), with consideration of using CD4 <20% to

assist in decision making ^(1, 3)

- WHO Pediatric Stage I disease (e.g.,

asymptomatic) (Appendix F) with CD4 <20%^(1, 4)

If CD4 testing

is available

>18 months HIV antibody seropositive

- WHO Pediatric Stage III disease irrespective of

CD4 %

- WHO Pediatric Stage II disease, with consideration

of using CD4 <15% to assist in decision making ^(1, 3)

- WHO Pediatric Stage I disease with CD4 <15%^(1, 4)

HIV virologic testing not

available but infant is

HIV antibody seropositive

- Treatment not recommended ⁽⁵⁾

<18 months

Positive HIV virologic

test

- WHO Pediatric Stage III irrespective of total

lymphocyte count

- WHO Pediatric Stage II disease, with consideration

of using total lymphocyte count <2,500/mm³ to

assist in decision making ⁽⁶⁾

If CD4 testing

is not

available

>18 months HIV antibody seropositive

- WHO Pediatric Stage III irrespective of total

lymphocyte count

- WHO Pediatric Stage II disease, with

consideration of using total lymphocyte count

<1,500/mm³ to assist in decision making ⁽⁶⁾

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 27

¹ A CD4 cell percentage <20% corresponds to an absolute CD4 count of approximately <1,000/mm³ for children

aged <12 months and <750/mm³ for children aged 12-18 months; CD4 <15% corresponds to <500/mm³ for

children aged 1-5 years, and <200/mm³ for children aged >6 years.

² HIV DNA PCR or HIV RNA amplification assays or immune complex dissociated p24 antigen assays.

³ CD4 cell percentage is advisable to assist with determining the need for immediate therapy.

⁴ If a child is asymptomatic and treatment is being initiated based on CD4 criteria, consideration should be given

to performing a confirmatory CD4 assay if resources permit.

⁵ Many of the clinical symptoms in the WHO Pediatric Stage II and III disease classification are not specific for HIV infection and significantly overlap those seen in children without HIV infection in resource-limited settings; thus, in the absence of virologic testing and CD4 cell assay availability, symptomatic HIV-seropositive infants <18 months of age should only be considered for ARV therapy in exceptional circumstances (e.g., a child with a classic AIDS-defining opportunistic infection such as *Pneumocystis carinii* pneumonia or cryptococcal meningitis). If ARVs are given to a symptomatic HIV-seropositive infant in the absence of definitive virologic diagnosis, HIV antibody testing should be repeated at age 18 months to confirm infection status; only infants with confirmed HIV infection should have ARV therapy continued.

⁶ A total lymphocyte count of <2,500/mm³ for children aged <18 months or <1,500/mm³ for children aged >18 months can be substituted for CD4 % when the latter is unavailable and HIV-related symptoms exist. Its utility in asymptomatic children is unknown. Thus, in the absence of CD4 cell testing, asymptomatic HIV-infected children (WHO Pediatric Stage 1) should not be treated because there is currently no other reliable marker available in severely resource-constrained settings.

Recommended First-Line ARV Regimens in Infants and Children

Studies of HAART in children demonstrate that similar improvements are seen in morbidity, mortality and surrogate markers with many different potent ARV regimens ^{46,47}. Drug doses must be adjusted as the child grows, or there is a risk of underdosage and development of resistance; therefore, dosing in children is based on either on body surface area or weight. Standardization is important so that non-expert personnel can safely dispense correct doses, and it is therefore desirable to provide health care workers with a table of drug doses that can be administered according to weight bands; such tables may vary between localities depending on the ARVs and ARV formulations available in the country. In order to improve adherence, regimens chosen for children should take account of those eventually used by the parents to avoid different timings, and if possible, permit the use of same drugs. WHO recognizes the need to provide assistance to countries in the development of such tables for training manuals to implement ARV programs on the ground. Pending the development of a consensus on such tables in the course of 2004, samples of tables used by some pediatricians will be made available on request.

Some ARVs available for adults are also available for children with specific child formulations. However, formulations appropriate for use by young children who cannot swallow whole tablets or capsules are not currently widely available in resource-limited settings. For some ARVs, capsules and tablets are available in low enough doses to enable accurate dosing for children (e.g., d4T capsules of 15, 20 and 30 mg, or NFV scored tablets WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 28

that can be halved and crushed), and the pharmacokinetics of crushed tablets or sprinkled capsule contents in children have been evaluated. However, many drugs do not have solid formulations in doses appropriate for pediatric use and some solid formulations do not have all drugs components evenly distributed in the tablets (e.g., fixed dose ZDV/3TC). Use of tablets that require cutting up, particularly unscored tablets, can result in underdosing or overdosing of the child, which can lead to an increased risk of resistance or toxicity and the dose cannot be easily adjusted as the child grows. However, WHO recognizes that until appropriate formulations can be made more widely available, the splitting of adult dose solid formulation ARVs, while suboptimal, may be the only way a severely ill child can currently receive therapy, and should be considered when no other alternatives are available. Health care providers need to be aware that current fixed dose combination formulations may not contain the appropriate doses of each of the component drugs for children on a weight basis (this is a specific problem for the NVP component of the fixed dose formulation of ZDV/3TC/NVP, for which additional NVP may be necessary if tablets are used to treat

younger children) (see Appendix C). WHO strongly encourages the development of formulations appropriate for pediatric use, particularly solid formulations in doses able to be used by pediatric patients (e.g., crushable tablets or openable capsules), as liquid formulations may also have a more limited shelf life than solid formulations, be more expensive, difficult to store, and require use of syringes for accurate administration.

The preferred first line treatment option for children includes (d4T or ZDV) + 3TC plus an NNRTI (NVP or EFV) (Table H) for the same rationale as discussed for adult initial ARV regimens. A caveat is that EFV cannot be used currently in children under age 3 years due to lack of appropriate formulation and dosing information, although this is under study; thus for children aged <3 years or weighing <10 kg, NVP should be the NNRTI of choice. The use of ZDV/3TC/ABC as first line therapy is now considered a secondary alternative given the results of ACTG A5095 in adults (see section on First-Line Regimens in Adults and Adolescents); further data are awaited.

EFV would be the NNRTI of choice for children who require ARV therapy but require or are receiving anti-TB therapy containing rifampicin. For children <3 years who require ARV therapy while receiving anti-TB therapy, use of ZDV/3TC/ABC should be considered while the TB therapy is being administered, as SQV/r is not available in a formulation appropriate for children of this age. Monitoring for possible ABC hypersensitivity should be assured. SQV/r may also be considered for older children who can receive adult doses of the drugs (e.g., weight >25 kg).

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 29

Table H: Recommended First-Line Antiretroviral Regimens for Infants and Children

First-Line Regimen Comment

d4T or ZDV

Plus

3TC

Plus

NVP or EFV

NNRTI choice:

- If age <3 years or weight <10 kg, NVP
- If age >3 years or weight >10 kg, NVP or EFV

If a mother has received ARV during pregnancy, either to reduce mother to child HIV transmission (MTCT) or for her own disease, there is a possibility that the baby may become infected with drug-resistant virus. In addition, resistance could be induced *de novo* in the infant if the infected infant is exposed to an antiretroviral drug being used for prophylaxis before the infant infection status is known. This is a particular problem if NVP or 3TC have been used, either alone or as a component of a two-drug regimen, for prophylaxis of MTCT, because a single point mutation is associated with resistance for these two drugs ^{48,49}.

Following single-dose NVP, 46% of infants have NNRTI-associated mutations (primarily the Y181C mutation, which may not always be associated with cross-resistance to EFV). As noted in mothers, these mutations fade with time but likely remain as minor viral subpopulations ⁴⁸. It is unknown whether ARV choices should be modified for infants who have been exposed to ARVs used for prevention of MTCT, and studies are in progress or planned in children, as they are in mothers, to address whether single-dose NVP prophylaxis compromises subsequent HAART with NNRTI-based regimens. WHO recognizes the urgency of such research. However, until definitive data are available to answer these questions, children who require ARV therapy and who have previously received either singledose NVP or 3TC as part of prophylaxis for MTCT should be considered eligible for NNRTIbased

regimens and not be denied access to life-sustaining therapy.

Clinical Assessment of Infants and Children Receiving ARV Therapy

Important clinical signs of response to ARV therapy in children include improvement in growth in children who are failing to grow; improvement in neurological symptoms and development in children who are demonstrating delay in developmental milestones or encephalopathy; and/or decreased frequency of infections (bacterial infections, oral thrush, and/or other opportunistic infections).

Laboratory assessments in children on ARV therapy are the same as recommended in adults (Table G). In addition to the clinical assessments recommended in adults, clinical monitoring of ARV treatment in children should include:

- Nutrition and nutritional status
- Weight and height growth

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 30

- Developmental milestones
- Neurologic symptoms

Reasons for Changing ARV Therapy in Infants and Children

The principles on which to base changes in therapy for children are similar to those applied to adults, and management of drug toxicity is the same – when toxicity is related to an identifiable drug in the regimen, the offending drug can be replaced with another drug that does not have the same side effects. In children, important clinical signs of drug failure include: a lack of growth among children who show an initial response to treatment or decline in growth among children who show an initial growth response to therapy; a loss of neurodevelopmental milestones or the development of encephalopathy; and the recurrence of infections, such as oral candidiasis that is refractory to treatment ⁵⁰⁻⁵³ (Table I). Before an ARV regimen is thought be failing based on clinical criteria, the child should have had a reasonable trial on the ARV therapy (e.g., have received the regimen for at least 24 weeks). Because of age-related declines in CD4 absolute cell count through age 6 years, when nearadult levels are reached, it is difficult to use CD4 cell count to assess failure of therapy in younger children. However, for children aged 6 years or more, similar CD4 cell count criteria as used in adults is appropriate (Table E). Because CD4 cell percentage varies less with age, it can be used to gauge treatment response regardless of age. Data on use of total lymphocyte count to evaluate response to ARV therapy are not available.

Table I. Clinical and CD4 Count Definitions of Treatment Failure in Infants and Children

Clinical Signs of Treatment Failure

CD4 Cell Criteria for Treatment Failure ¹

- Lack of growth among children who show an initial response to treatment, or decline in growth among children who show an initial growth response to therapy.
- Return in CD4 cell percentage (or for children >6 years of age, absolute CD4 cell count) to pre-therapy baseline or below, in absence of other concurrent infection to explain transient CD4 decrease.
- Loss of neurodevelopmental milestones or development of encephalopathy.
- >50% fall from peak level on therapy of CD4 cell percentage (or for children >6 years of age,

absolute CD4 cell count), in absence of other concurrent infection to explain transient CD4 decrease.

- Occurrence of new opportunistic infection or malignancy signifying clinical disease progression.²
- Recurrence of prior opportunistic infections, such as oral candidiasis that is refractory to treatment.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 31

¹ If a child is asymptomatic and treatment failure is being defined by CD4 cell criteria alone, consideration should be given to performing a confirmatory CD4 count if resources permit.

² This must be distinguished from immune reconstitution syndrome, which can occur in the first 3 months following the initiation of HAART and does not signify treatment failure.

Recommended Second-Line ARV Therapy for Infants and Children

Second-line therapy for children in the event of first-line regimen failure would include a change in nucleoside backbone based on the same principles as for adults (e.g., from ZDV + 3TC to ABC + ddI) plus a protease inhibitor (Table J). Use of protease inhibitors other than LPV/r and NFV is more problematic in children due to lack of suitable pediatric drug formulations for IDV and SQV and lack of appropriate dosing information for ritonavirboosted PIs other than LPV/r. However, use of SQV/r can be considered as an alternative for children who can swallow capsules and are > 25 kg weight and can therefore receive the adult dosage.

TDF cannot be recommended for pediatric treatment at the current time due to limited data on appropriate dosing in children, particularly for children under age 8 years, and concerns regarding bone toxicity, which may be of more concern and/or more frequent in a growing child.

Table J. Recommended Antiretroviral Regimens for Infants and Children with Treatment Failure

First-Line Regimen

Second-Line Regimen

d4T or ZDV ABC

Plus

3TC

Plus

ddI

Plus

NNRTI:

NVP or EFV

Plus

Protease inhibitor :

LPV/r or NFV, or

SQV/r if weight >25 kg

C. People with tuberculosis disease and HIV co-infection

Tuberculosis (TB) will be an entry point for a significant proportion of patients eligible for antiretroviral therapy. Antiretroviral therapy is recommended for all patients with TB with a CD4 count <200 cells/mm³ and should be considered for patients with CD4 <350 cells/mm³.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 32

In the absence of CD4 cell counts, antiretroviral therapy is recommended for all patients with TB, acknowledging that this will result in the treatment of individuals with CD4 cell counts

over 350 who otherwise would not receive ART. Treatment of TB remains a central priority for patient management and should not be compromised by ART ⁶⁶⁻⁶⁹.

Patients with TB merit special consideration because co-management of HIV and TB is complicated by rifampicin drug interactions with NNRTIs and PIs, pill burden, adherence and drug toxicity. Data to support specific treatment recommendations are incomplete and research is urgently needed in this area ⁷⁰⁻⁷³. Taking the available data into account, the first line treatment recommendation for patients with TB and HIV coinfection is (ZDV or d4T) + 3TC + EFV (600 or 800 mg/day). The 800 mg dose of EFV achieves higher drug levels comparable to those seen in the absence of rifampicin and thus may reduce the chance of HIV drug resistance, but also can increase the toxicity risk. SQV/RTV 400/400 mg bid, SQV/r 1600/200 mg qd (in soft gel capsule- sgc) or LPV/RTV 400/400 mg bid in combination with the NRTI backbone are an alternative to EFV although tolerability, clinical monitoring and risk of resistance may be problematic. Endorsement of these PI-based regimens requires further data. ABC is another alternative to EFV with the advantage of low pill burden, no interaction with rifampicin, and has the advantage of being able to give to children ≤ 25 kg for whom appropriate EFV dosing information is not yet available. Concerns for this regimen include monitoring for hypersensitivity syndrome and virologic potency. Data on the use of NVP + rifampicin are limited and conflicting. NVP levels are reduced in the presence of rifampicin, and higher NVP doses have not been evaluated. Although some clinical experience reports adequate viral and immunologic response and acceptable toxicity, this regimen should only be considered when no other options are available. For women of childbearing age (without effective contraception), pregnant women and children with TB, either SQV/r or ABC + (d4T or ZDV) + 3TC are recommended. For children ≤ 25 kg, (d4T or ZDV)/3TC/ABC is recommended as an alternative ⁷⁴⁻⁸¹.

The optimal time to initiate ARV in patients with TB is not known. Case fatality rates in many patients with TB during the first two months of TB treatment are high - in particular when they present with advanced HIV disease, and ARV in this setting might be life-saving. On the other hand, pill burden, drug to drug interaction, potential toxicity and immune reconstitution syndrome should be kept in mind when deciding the best timing for treatment initiation. ^{70,71,82,83}

The management of patients with HIV and TB poses many challenges including patient acceptance of both diagnoses. Pending ongoing studies, WHO recommends that ART in patients with CD4 cell counts $<200/\text{mm}^3$ be started 2 weeks to 2 months after the start of TB therapy, when the patient has stabilized on TB therapy. This provisional recommendation is meant to encourage rapid initiation of therapy in patients who may have a high mortality rate. However, deferral of ARV initiation may be reasonable in a variety of clinical scenarios. For example, patients with higher CD4 cells may wait to start ART until after the induction of phase of TB is completed in order to simplify management of their treatment.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

.33

Table L. ART Recommendations for Individuals with Tuberculosis disease and HIV Coinfection

CD4 Cell Count Recommended Regimen Comments

CD4 $< 200 \text{ mm}^3$ Start TB treatment. Start ART

as soon as TB treatment is

tolerated (between 2 weeks and

2 months) ⁽¹⁾:

EFV containing regimens ^(2,3,4)

Recommend ART.

EFV is contraindicated

in pregnant women or

women of childbearing

potential without

effective contraception

CD4 between 200-

350/mm³

Start TB treatment. Start one

of the below regimens after

initiation phase (if severely

compromised start earlier):

EFV containing regimens ⁽²⁾

or NVP containing regimens in

case of rifampicin-free

continuation phase TB

treatment regimen.

Consider ART.

CD4 > 350 mm³ Start TB treatment. Defer ART ⁽⁵⁾.

CD4 not available Start TB treatment. Consider ART ^(1,6)

¹Timing of ART initiation should be up to clinical judgement based on other signs of immunodeficiency (see Table A). For extrapulmonary TB, ART should be started as soon as TB treatment is tolerated irrespective of CD4 cell count.

²Alternatives to the EFV portion of the regimen include SQV/r (400/400 mg bid or 1600/200 qd in sgc), LPV/RTV (400/400 mg bid) and ABC (300 mg bid).

³NVP (200 mg qd for 2 weeks followed by 200 mg bid) may be used in place of EFV in absence of other options. NVP containing regimens include: d4T/3TC/NVP or ZDV/3TC/NVP.

⁴EFV containing regimens include d4T/3TC/EFV or ZDV/3TC/EFV.

⁵Unless non-TB Stage IV conditions are present (see Table A). Otherwise start ART upon completion of TB treatment.

⁶If no other signs of immunodeficiency are present and patient is improving on TB treatment, ART should be started upon completion of TB treatment.

D. Injecting drug users

The clinical and immunological criteria for initiating HAART in substance dependent patients do not differ from general recommendations. Therefore, injecting drug users who are eligible for ART should be ensured access to this life saving therapy. Special considerations for this population include dealing prospectively with life style instability which challenges drug adherence and accounting for the potential drug interactions of ARV's with agents such as methadone. Development of programs which integrate care of drug dependence including drug substitution therapy) and HIV is encouraged. In such settings, approaches such as directly observed therapy can be implemented. Once daily ARV regimens are being intensively explored in this arena and lend themselves to such approaches. The number of ARVs which are approved or being investigated for once daily use is progressively expanding and includes 3TC, FTC, ddI, d4T, TDF, ABC, EFV, SQV/r, LPV/r and ATV.

Co-administration of methadone with EFV, NVP or RTV in HIV infected individuals with a history of injecting drug use resulted in decreased plasma levels of methadone and signs of opiate withdrawal. Patients should be monitored for signs of withdrawal and their methadone

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 34

dose should be increased in appropriate increments over time to alleviate withdrawal

symptoms. This provides an important option for treatment programs directed at this vulnerable population.

IX. Adherence to Antiretroviral Therapy

Adherence to ART is well recognized to be an essential component of individual and programmatic treatment success ^{10,13,16,22,29,34,36,44,49, 50,60,62,67} Studies of drug adherence in the developed world have suggested that higher levels of drug adherence are associated with improved virologic and clinical outcomes and that rates >95% are desirable to maximize the benefits of ART. It is a challenge to achieve rates this high over a long period of time and numerous approaches to improving adherence have been investigated in the developed world and have begun to be explored in the developing world. Since viral load testing will not be introduced in a broad fashion in the developing world in the near future due to cost and technical considerations, focusing on maximizing adherence is even more crucial to try to avoid drug resistance and insure durability of ARV regimen effect.

Keys to successful adherence strategies are the proper education of the patient before the initiation of therapy. This includes basic information about HIV and its manifestations, the benefits and side effects of ARV medications, how the medications should be taken and the importance of not missing any doses. Peer counselors and visual materials can be particularly useful in this process. Keys to success once treatment has begun include trying to minimize the number of pills (in part through the use of FDCs), the packaging of pills (coblister packs when available), the frequency of dosing (no more than twice daily regimens), avoidance of food precautions, fitting the ARVs into the patient's lifestyle, and involvement of relatives, friends and/or community members in support of the patient's adherence.

After the initiation of therapy, ongoing adherence support is essential. This should involve adherence assessments at every health center visit, reinforcement of adherence principles to the patient by treatment supporters, and the continuous involvement of relatives, friends and/or community support personnel. Although the penetrance of ART in the developing world has been low in relation to the burden of disease, important lessons have been learned which can be incorporated into newly developing or expanding programs. These include:

- Providing medications free of charge for those who can least afford treatment through subsidized or other financing strategies. It has been suggested that cost sharing may assist adherence, although experiences will vary by country context. Recent data from Senegal and other African countries indicates that cost sharing is detrimental for long term adherence . These issues need further exploration ^{39,40}.
- Engagement of family or community members in the adherence education and maintenance program. Home visits can be particularly useful. Minimizing stigma through psychosocial support is essential.
- Family based care when more than one family member is HIV infected. This is particularly true when mother and child are infected.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 35

- Use of pillboxes or coblister packs.
- Directly observed therapy (DOT) or modified DOT program. This approach is resource intensive and will be difficult to introduce on a large scale and for the lifelong duration of ART. However, for certain groups and for early patient training, this approach may be helpful.
- Use of mobile vans to reach rural communities.

- At the programmatic level, insurance of proper stock and storage of ARVs and provision of necessary resources for culturally appropriate adherence programs are essential.

Adherence may be more difficult in pregnant women and immediately post-partum women than in non-pregnant individuals. Pregnancy-associated morning sickness and gastrointestinal upset may complicate ART and this may be further complicated by ARV-associated side effects or concern about the potential effects of drugs on the fetus. In the post-partum period, physical changes and the demands of caring for a newborn may compromise maternal drug adherence. Specific, culturally appropriate adherence supports should be developed at the country level to address the special challenges of pregnant and post-partum women.

Adherence in children is a special challenge, particularly if the family unit is disrupted by health or economic conditions. Family-based HIV care programs are one of the best approaches to insure that the health of children is assured. Also, it is imperative that pediatric formulations be improved and made widely available. These need to match the adult regimens, where possible, to insure that family based care can be pursued effectively and that children are properly dosed.

X. Drug resistance surveillance

Antiretroviral drug resistance is a major challenge to treatment programs for both developed and developing countries. Currently, approximately 10% of new HIV-1 infections in the United States and Europe are with viral strains exhibiting resistance to at least one drug (refs). Scale-up programs in the developing world can take advantage of the lessons learned in developed countries through proper initiation of potent regimens, incorporation of culturally appropriate adherence training and maintenance programs, and synchronization with drug resistance surveillance and monitoring initiatives.

Drug resistance genotyping is not on the near- or mid-term horizon for individual patient management in resource-limited settings but country programs are encouraged to develop or participate in drug resistance surveillance and monitoring programs to assist with planning at the population level. This may involve developing or expanding genotypic capabilities at regional or national centers of excellence. This capability can be considered an important public health tool, which can be used to inform national, regional and global ARV scale-up programs concerning trends in prevalence of drug resistance so that decisions can be made to minimize its impact.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 36

WHO recommends that countries planning to implement ART programs also concurrently implement an HIV drug resistance sentinel surveillance system. This will allow countries to detect potential drug resistance at the population level and modify recommended treatment regimens accordingly. As a start the approach should be to survey treatment naive persons to establish prevalence rates of drug resistance in the infected population and to monitor treatment experienced persons, particularly those diagnosed with their first episode of treatment failure. A Global HIV Drug Resistance Surveillance and Monitoring Network is being established by WHO in collaboration with partner organizations to assist member states in this area ³⁴.

XI. Conclusions

Member states of the WHO find themselves facing both a great challenge and a great opportunity. The world community is in the position of finally being able to confront the AIDS pandemic in the developing world with the most effective life-sustaining tool in the

HIV care package – ART. The current nexus of political commitment, new sources of funding, ARV availability and lower drug prices have created this opportunity. The WHO is committed to assisting resource-limited countries with the scale-up of ART through its comprehensive “3-by-5” Plan. These updated ARV treatment guidelines are intended to provide specific guideposts to enable national programs to attain the goal of providing ARV access to all infected adults and children in need of treatment.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 37

APPENDIXES

Appendix A. Dosages of antiretroviral drugs for adults and adolescents ⁽¹⁾

Drug class/Drug Dose

Nucleoside RTI's

Abacavir (ABC) 300 mg twice daily

Didanosine (ddI) 400 mg once daily

(250 mg once daily if < 60 kg)

(250 mg once daily if administered with TDF)

Lamivudine (3TC) 150 mg twice daily or 300 mg once daily

Stavudine (d4T) 40 mg twice daily

(30 mg twice daily if < 60 kg)

Zidovudine (ZDV) 300 mg twice daily

Nucleotide RTI

Tenofovir (TDF) 300 mg once daily

(Note: drug interaction with ddI necessitates dose reduction of latter.)

Non-Nucleoside RTI's

Efavirenz (EFV) 600 mg once daily ⁵

Nevirapine (NVP) 200 mg once daily for 14 days, then 200 mg twice daily

Protease inhibitors

Indinavir/ritonavir (IDV/r) 800 mg/100 mg twice daily^{2,4}

Lopinavir/ritonavir (LPV/r) 400 mg/100 mg twice daily

(533 mg/133 mg twice daily when combined with EFV

or NVP)

Nelfinavir (NFV) 1250 mg twice daily

Saquinavir/ritonavir (SQV/r) 1000 mg/100 mg twice daily or 1600 mg/200 mg once daily^{3,4}

1 These dosages are in common clinical use. The dosages featured in this table were selected based on the best available clinical evidence and dosages that can be given on a once or twice daily basis were preferred in order to enhance adherence to therapy. The doses listed are those for individuals with normal renal and hepatic function. Product specific information should be consulted for dose adjustments that may be indicated with renal or hepatic dysfunction or for potential drug interactions with other HIV and non-HIV medications.

2 This dosage regimen is in common clinical use. Other IDV/r dosage regimens that range from 800 mg/200 mg bid to 400 mg/100 mg bid are also in clinical usage.

3 Both the hard-gel and soft-gel capsule formulations can be used when SQV is combined with RTV.

4 Dosage adjustment when combined with an NNRTI is indicated but a formal recommendation cannot be made at this time. One consideration is to increase the RTV component to 200 mg bid when EFV or NVP is used concomitantly.

More drug interaction data are needed.

5 See TB section for specific TB dosing.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 38

Appendix B. Human Immunodeficiency Virus Pediatric Immune Category Classification System Based on Age-Specific CD4+ T Cell Count and Percentage*

< 12 mos 1–5 yrs 6–12 yrs

Immune category No./mm³ (%) No./ mm³ (%) No./ mm³ (%)

Category 1:

No suppression > 1,500 (>25%) > 1,000 (>25%) >500 (>25 %)

Category 2 :

Moderate suppression 750–1,499 (15%–24%) 500–999 (15%–24%) 200–499 (15%–24%)

Category 3:

Severe suppression <750 (<15%) <500 (<15%) <200 (<15%)

* Modified from: CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*, 1994; 43 (No. RR-12): p. 1–10.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 39

Appendix C . Summary of pediatric drug formulations and doses

Name of drug Formulations Pharmacokinetic data available

Age (weight), dose and dose frequency Other comments

Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors

Zidovudine (ZDV) Syrup: 10 mg/ml

Capsules: 100 mg; 250 mg

Tablet: 300 mg

All ages < 4 weeks: 4 mg/kg/dose twice daily

4 weeks to 13 yrs: 180 mg/m²/dose twice daily

Maximum dose:

≥13 yrs: 300 mg/dose twice daily

Large volume of syrup not well tolerated in older children

Syrup needs storage in glass jars and is light sensitive

Can give with food

Doses of 600 mg/m²/dose per day

required for HIV encephalopathy

Capsule can be opened and contents

dispersed or tablet crushed and contents

mixed with small amount of water or

food and immediately taken (solution is

stable at room temperature)

Do not use with d4T (antagonistic antiretroviral effect)

Lamivudine (3TC) Oral solution: 10 mg/ml

Tablet: 150 mg

All ages < 30 days: 2 mg/kg/dose twice daily

≥30 days or < 60 kg: 4 mg/kg/dose twice

daily

Maximum dose:

> 60 kg: 150 mg/dose twice daily

Well tolerated

Can give with food

Store solution at room temperature

(use within one month of opening)

Tablet can be crushed and contents

mixed with small amount water or food

and immediately taken

Fixed-dose

combination of

ZDV plus 3TC

No liquid available

Tablet: 300 mg ZDV plus 150 mg 3TC

Adolescents

and adults

Maximum dose:

> 13 yrs or > 60 kg: 1 tablet/dose twice daily

(should not be given if <30 kg weight)

Ideally, tablet should not be split

Tablet can be crushed and contents mixed

. 40

with small amount of water or food and immediately taken

At weight <30 kg, ZDV and 3TC cannot be dosed accurately in tablet form

Stavudine (d4T) Oral solution: 1 mg/ml

Capsules: 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg

All ages < 30 kg: 1 mg/kg/dose twice daily

30 to 60 kg: 30 mg/dose twice daily

Maximum dose:

> 60 kg: 40 mg/dose twice daily

Large volume of solution

Keep solution refrigerated; stable for 30 days; must shake well. Needs to be stored in glass bottles

Capsules can be opened up and mixed with small amount of food or water (stable in solution for 24 hours if kept refrigerated)

Do not use with AZT (antagonistic antiretroviral effect)

Fixed dose

combination of d4T

plus 3TC

No liquid available

Tablet: d4T 30 mg plus 3TC 150 mg;

d4T 40 mg plus 3TC 150 mg

Adolescents and adults

Maximum dose:

30-60 kg: one 30 mg d4T-based tablet twice daily

>60 kg: one 40 mg d4T-based tablet twice daily

Ideally, tablet should not be split

See comments under individual drug components

Didanosine (ddI, dideoxyinosine)

Oral suspension pediatric powder/ water:

10 mg/ml. In many countries needs to be made up with additional antacid

Chewable tablets: 25 mg; 50 mg;

100 mg; 150 mg; 200 mg

Enteric-coated beadlets in capsules: 125

mg; 200 mg; 250 mg; 400 mg

All ages < 3 mos: 50mg/m²/dose twice daily

3 mos to < 13 yrs: 90-120 mg/m²/dose twice daily or 240 mg/m²/dose once daily

Maximum dose:

≥13 yrs or > 60 kg: 200 mg/dose twice daily or 400 mg once daily

Keeps suspension refrigerated; stable for 30 days; must shake well

Administer on empty stomach, at least 30 minutes before or 2 hours after eating

If tablets dispersed in water, at least 2 of appropriate strength tablets should be dissolved for adequate buffering

Enteric-coated beadlets in capsules can be opened and sprinkled on small amount of

food

Abacavir (ABC) Oral solution: 20 mg/ml Over age 3 months < 16 years or < 37.5 kg: 8 mg/kg/dose twice daily

Can give with food

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 41

Tablet: 300 mg

Maximum dose:

> 16 years or ≥ 37.5 kg: 300 mg/dose twice daily

Tablet can be crushed and contents mixed with small amount water or food and immediately ingested

MUST WARN PARENTS ABOUT HYPERSENSITIVITY REACTION.

ABC should be stopped permanently if hypersensitivity reaction

Fixed-dose

combination of ZDV

plus 3TC plus ABC

No liquid available

Tablet: ZDV 300 mg plus 3TC 150 mg

plus ABC 300 mg

Adolescents

and adults

Maximum dose:

> 40 kg: 1 tablet/dose twice daily Ideally, tablet should not be split

At weight <30 kg, ZDV/3TC/ABC cannot

be dosed accurately in tablet form

MUST WARN PARENTS ABOUT HYPERSENSITIVITY REACTION.

ZDV/3TC/ABC should be stopped permanently if hypersensitivity reaction occurs.

Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors

Nevirapine (NVP) Oral suspension: 10 mg/ml

Tablet: 200 mg

All ages 15 to 30 days: 5 mg/kg/dose once daily x 2 weeks, then 120 mg/m²/dose twice daily x 2

weeks, then 200 mg/m²/dose twice daily

> 30 days to 13 yrs: 120 mg/m²/dose once

daily for 2 weeks, then 120-200

mg/m²/dose twice daily

Maximum dose:

> 13 yrs: 200 mg/dose once daily for first 2

weeks, then 200 mg/dose twice daily

If rifampicin co-administration, avoid use (see Tuberculosis section)

Store suspension at room temperature;

must shake well

Can give with food

Tablets are scored and can be divided into two equal halves to give a 100 mg dose; can be crushed and combined with small amount of water or food and immediately administered

MUST WARN PARENTS ABOUT

RASH. Do not dose escalate if rash occurs (if mild/moderate rash, hold drug; when rash cleared, restart dosing

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 42

from beginning of dose escalation; if severe rash, discontinue drug)

Drug interactions

Efavirenz (EFV) Syrup: 30 mg/ml (note: syrup requires higher doses than capsules, see dosing chart)

Capsules: 50 mg, 100 mg, 200 mg

Only for children

over 3 yrs

Capsule (liquid) dose for > 3 yrs:

10 to 15 kg: 200 mg (270 mg = 9 ml) once daily

15 to < 20 kg: 250 mg (300 mg = 10 ml) once daily

20 to < 25 kg: 300 mg (360 mg = 12 ml) once daily

25 to < 33 kg: 350 mg (450 mg = 15 ml) once daily

33 to < 40 kg: 400 mg (510 mg = 17 ml) once daily

Maximum dose:

≥ 40 kg: 600 mg once daily

Capsules may be opened and added to food but have very peppery taste; however, can mix with sweet foods or jam to disguise taste

Can give with food (but avoid after high fat meals which increase absorption by 50%).

Best given as bedtime, especially first 2 weeks, to reduce central nervous system side effects.

Drug interactions

Fixed-dose

combination of d4T

plus 3TC plus NVP

No liquid available

Tablet: 30 mg d4T/150 mg 3TC/200 mg NVP; 40 mg d4T/150 mg 3TC/200 mg NVP

Adults and

adolescents

Maximum dose:

30-60 kg: one 30 mg d4T-based tablet twice daily

>60 kg: one 40 mg d4T-based tablet twice daily

Ideally, tablet should not be split

At weight <30 kg, d4T/3TC/NVP cannot be dosed accurately in tablet form; if tablets are split, NVP dose requirements will be inadequate for very young children and additional NVP is needed to give total of 200 mg/m²/dose twice daily

Since contains NVP, requires dose escalation (see NVP dosing recommendations)

See comments under individual drug components

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 43

Protease inhibitors

Nelfinavir (NFV) Powder for oral suspension (mix with liquid): 200 mg per level teaspoon (50 mg per 1.25 ml scoop): 5 ml
 Tablet: 250 mg (tablets can be halved; can be crushed and added to food or dissolved in water)
 All ages
 However, extensive pharmacokinetic variability in infants, with requirement for very high doses in infants < 1 yr
 < 1 yr: **50 mg/kg/dose** three times daily or **75 mg/kg/dose** twice daily
 > 1 yr to < 13 yrs: 55 to 65 mg/kg/ dose twice daily
 Maximum dose:
 ≥13 yrs: 1250 mg/dose twice daily
 Powder is sweet, faintly bitter, but gritty and hard to dissolve; must be reconstituted immediately prior to administration in water, milk, formula, pudding, etc. – do not use acidic food or juice (increases bitter taste); solution stable for 6 hours
 Because of difficulties with use of powder, use of crushed tablets preferred (even for infants) if appropriate dose can be given
 Powder and tablets can be stored at room temperature
 Take with food
 Drug interactions (less than ritonavir-containing protease inhibitors)
 Lopinavir/ritonavir, (LPV/r)
 Oral solution: 80mg/ml lopinavir plus 20 mg/ml ritonavir
 Capsules: 133.3 mg lopinavir plus 33.3 mg ritonavir
 6 mos of age or older > 6 mos to 13 yrs: 225 mg/m² LPV/57.5 mg/m² ritonavir twice daily or weight-based dosing:
 7-15 kg: 12mg/kg LPV/3 mg/kg ritonavir/dose twice daily
 15-40 kg: 10 mg/kg lopinavir/5 mg/kg ritonavir twice daily
 Maximum dose:
 > 40 kg: 400 mg LPV/100 mg ritonavir (3 capsules or 5 ml) twice daily
 Preferably oral solution and capsules should be refrigerated; however, can store at room temperature up to 25°C (77°F) for 2 months; at temperature >25°C (77°F), drug degrades more rapidly
 Liquid formulation has low volume but bitter taste
 Capsules large
 Capsules should *not* be crushed or opened, but must be swallowed whole
 Should be taken with food
 Drug interactions

* Meter: body surface area calculation: square root of (height in centimeters times weight in kilograms divided by 3600)

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 45

Appendix D: Fixed Dose Combinations of Antiretrovirals Available as of Dec 1, 2003 *

d4T (40 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)

d4T (30 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)

ZDV (300 mg) + 3TC (150 mg) + ABC (150 mg)

Three-Drug Fixed Dose Combinations

ZDV (300 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg)

d4T (30 mg) + 3TC (150 mg)

d4T (40 mg) + 3TC (150 mg)

Two-Drug Fixed Dose Combinations

ZDV (300 mg) + 3TC (150 mg)

(*): WHO encourages the use of fixed dose combinations when formulations of assured quality and proven bio-equivalence are available and offer operational advantages. Not all of the FDCs in this table have yet been evaluated for prequalification by WHO.

WHO operates a voluntary pre-qualification system, in which, as of 1 Dec 2003, 3 manufacturers pre-qualified ZDV/3TC

combinations, 2 pre-qualified d4T/3TC/NVP combinations, and one pre-qualified ZDV/3TC/ABC.

The list of WHO-pre-qualified

manufacturers is continuously updated, and available on the website: <http://www.who.int/medicines>

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 46

Appendix E. WHO Staging System for HIV Infection and Disease in Adults and Adolescents

Clinical Stage I:

1. Asymptomatic

2. Generalized lymphadenopathy

Performance scale: 1: asymptomatic, normal activity

Clinical Stage II:

3. Weight loss, < 10% of body weight

4. Minor mucocutaneous manifestations (seborrheic dermatitis, prurigo, fungal nail infections, recurrent oral ulcerations, angular cheilitis)

5. Herpes zoster within the last five years

6. Recurrent upper respiratory tract infections (i.e. bacterial sinusitis)

And/or performance scale 2: symptomatic , normal activity

Clinical Stage III:

7. Weight loss, > 10% of body weight

8. Unexplained chronic diarrhoea, > 1 month

9. Unexplained prolonged fever (intermittent or constant) , > 1 month

10. Oral candidiasis (thrush)

11. Oral hairy leucoplakia

12. Pulmonary tuberculosis

13. Severe bacterial infections (i.e. pneumonia, pyomyositis)

And/or performance scale 3: bedridden < 50% of the day during last month.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 47

Clinical Stage IV:

14. HIV wasting syndrome ⁽¹⁾
15. *Pneumocystis carinii* pneumonia
16. Toxoplasmosis of the brain
17. Cryptosporidiosis with diarrhoea > 1 month
18. Cryptococcosis, extrapulmonary
19. Cytomegalovirus disease of an organ other than liver, spleen or lymph node (ex: retinitis)
20. Herpes simplex virus infection, mucocutaneous (>1month) or visceral
21. Progressive multifocal leucoencephalopathy
22. Any disseminated endemic mycosis
23. Candidiasis of esophagus, trachea, bronchi
24. Atypical mycobacteriosis, disseminated or lungs
25. Non-typhoid *Salmonella* septicemia
26. Extrapulmonary tuberculosis
27. Lymphoma
28. Kaposi's sarcoma
29. HIV encephalopathy ⁽²⁾

And/or performance scale 4: bedridden > 50% of the day during last month.

(1) HIV wasting syndrome: weight loss of > 10% of body weight, plus either unexplained chronic diarrhoea (> 1 month) or chronic weakness

and unexplained prolonged fever (> 1 month).

(2) HIV encephalopathy: clinical findings of disabling cognitive and/or motor dysfunction interfering with activities of daily living, progressing

over weeks to months, in the absence of a concurrent illness or condition other than HIV infection which could explain the findings.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 48

Appendix F WHO Staging System for HIV Infection and Disease in Children

Clinical Stage I:

1. Asymptomatic
2. Generalized lymphadenopathy

Clinical Stage II:

3. Chronic diarrhoea >30 days duration in absence of known etiology
4. Severe persistent or recurrent candidiasis outside the neonatal period
5. Weight loss or failure to thrive in the absence of known etiology
6. Persistent fever >30 days duration in the absence of known etiology
7. Recurrent severe bacterial infections other than septicemia or meningitis (e.g., osteomyelitis, bacterial (non-TB) pneumonia, abscesses)

Clinical Stage III:

8. AIDS defining opportunistic infections
9. Severe failure to thrive (“wasting”) in the absence of known etiology (*)
10. Progressive encephalopathy
11. Malignancy
12. Recurrent septicemia or meningitis

(*) persistent weight loss > 10% of baseline, or less than 5th percentile on weight for height chart on 2 consecutive measurements more than 1 month apart in the absence of another etiology or concurrent illness)

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 49

REFERENCES:

1. Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, Holmberg SD. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell

strata. *Ann Intern Med.* Apr 15 2003;138(8):620-626.

2. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hirsch

MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schechter M, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Volberding PA. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *Jama*. Jul 10 2002;288(2):222-235.

3. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Available at: <http://AIDSInfo.nih.gov/guidelines>.

4. Badri M, Wood R. Usefulness of total lymphocyte count in monitoring highly active antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Aids*. Mar 7 2003;17(4):541-545.

5. Kumarasamy N, Mahajan AP, Flanigan TP, Hemalatha R, Mayer KH, Carpenter CC, Thyagarajan SP, Solomon S. Total lymphocyte count (TLC) is a useful tool for the timing of opportunistic infection prophylaxis in India and other resource-constrained countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Dec 1 2002;31(4):378-383.

6. van der Ryst E, Kotze M, Joubert G, Steyn M, Pieters H, van der Westhuizen M, van Staden M, Venter C. Correlation among total lymphocyte count, absolute CD4+ count, and CD4+ percentage in a group of HIV-1-infected South African patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. Nov 1 1998;19(3):238-244.

7. Brettle RP. Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection. *Int J STD AIDS*. Sep 1997;8(9):597.

8. Beck EJ, Kupek EJ, Gompels MM, Pinching AJ. Correlation between total and CD4 lymphocyte counts in HIV infection: not making the good an enemy of the not so perfect. *Int J STD AIDS*. Oct 1996;7(6):422-428.

9. Fournier AM, Sosenko JM. The relationship of total lymphocyte count to CD4 lymphocyte counts in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med Sci*. Aug 1992;304(2):79-82.

10. Bang LM, Scott LJ. Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs*. 2003;63(22):2413-2424; discussion 2425-2416.

11. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, Boggian K, Chave JP, Bernasconi E, Egger M, Opravil M, Rickenbach M, Francioli P, Telenti A. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. Dec 1 2001;33(11):1931-1937.

12. Pollard RB, Tierney C, Havlir D, Tebas P, Fox L, Smeaton L, Richman D, Friedland GH. A phase II randomized study of the virologic and immunologic effect of zidovudine + stavudine versus stavudine alone and zidovudine + lamivudine in patients with >300 CD4 cells who were antiretroviral naive (ACTG 298). *AIDS Res Hum Retroviruses*. Jul 1 2002;18(10):699-704.

13. Staszewski S GJ, Pozniak AL, Suleiman JMAH, DeJesus E, Lu B, Sayre J, Cheng A. Efficacy and safety of tenofovir DF versus stavudine when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral naive patients: 96-week preliminary interim results. Paper presented at: 10th Conference on

Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, MA.

14. Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis*. Oct 1 2003;37(7):944-950.

15. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, Legendre C, Martinez F, Molina JM. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis*. Apr 15 2003;36(8):1070-1073.

16. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. Aug 1 2003;37(3):e41-43.

17. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougnot B, Girard PM, Ronco P, Rossert J. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis*. Dec 2002;40(6):1331-1333.

18. Ena J, Amador C, Benito C, Fenoll V, Pasquau F. Risk and determinants of developing severe liver toxicity during therapy with nevirapine-and efavirenz-containing regimens in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS*. Nov 2003;14(11):776-781.

19. Keiser P, Nassar N, White C, Koen G, Moreno S. Comparison of nevirapine- and efavirenz-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve patients: a cohort study. *HIV Clin Trials*. Jul-Aug 2002;3(4):296-303.

20. Keiser P, Nassar N, Yazdani B, Armas L, Moreno S. Comparison of efficacy of efavirenz and nevirapine: lessons learned for cohort analysis in light of the 2NN Study. *HIV Clin Trials*. Sep-Oct 2003;4(5):358-360.

21. Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JM, Phanuphak P, Cooper DA. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIVNAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *Aids*. Oct 17 2003;17(15):2191-2199.

22. Martin-Carbonero L, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials*. Mar-Apr 2003;4(2):115-120.

23. Moyle GJ. NNRTI choice: has 2NN changed our practice? *AIDS Read*. Jul 2003;13(7):325-328. WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 51

24. van Leth F HE, Phanuphak P, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Wood R, Squires K, Katlama C, Santos

B, Robinson P, van Leeuwen R, Wit F, Lange J. Results of the 2NN study: a randomized comparative trial

of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone, or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. Paper presented at: 10th Conference on

Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, MA.

25. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, Demeter LM,

- Hammer SM, Johnson VA, Loveday C, Mellors JW, Jacobsen DM, Richman DD. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. Jul 1 2003;37(1):113-128.
26. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, Johnson M, Johnson D, Lalonde R, Japour A, Brun S, Sun E. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. Jun 27 2002;346(26):2039-2046.
27. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Jan 1 2003;32(1):18-29.
28. Haas DW, Zala C, Schrader S, Piliero P, Jaeger H, Nunes D, Thiry A, Schnittman S, Sension M. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *Aids*. Jun 13 2003;17(9):1339-1349.
29. Piliero PJ. Atazanavir: a novel HIV-1 protease inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. Sep 2002;11(9):1295-1301.
30. Gulick RM, Shikuma CM, Lustgarten S, Meyer WA, Klingman K, Squires KE, Snyder S, Kuritzkes DR. ACTG 5095: a comparative study of 3 protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. Paper presented at: 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 13-16, 2003; Paris, FR.
31. Gallant JE, Weinberg W, Young B, Berger D, Lim ML, Liao Q, Ross L, Johnson J, Shaefer MS. Early non-response to tenofovir DF and abacavir and lamivudine in a randomized trial compared to efavirenz + ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis. Paper presented at: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 14-17, 2003; Chicago, IL.
32. Gilead. High rate of virologic failure in patients with HIV infection treated with once daily triple NRTI regimen containing didanosine, lamivudine, and tenofovir; 2003.
33. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, Pedersen C, Mathiesen L, Nielsen H, Katzenstein TL, Lundgren JD. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *Aids*. Sep 26 2003;17(14):2045-2052.
34. Havlir D, Vella S, Hammer S. The Global HIV Drug Resistance Surveillance Program: a partnership between WHO and IAS. International AIDS Society. *Aids*. Jul 5 2002;16(10):7-9.
- WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)
- . 52
35. UNAIDS. AIDS Epidemic Update: December 2003 (in press)
36. Adje-Toure CA, Cheingsong R, Garcia-Lerma JG, et al. Antiretroviral therapy in HIV-2-infected patients: changes in plasma viral load, CD4+ cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 2003; 17(suppl 3):S49-S54.
37. Van der Ende ME, Prins JM, Brinkman K, et al. Clinical, immunological and

- virological response to different antiretroviral regimens in a cohort of HIV-2-infected patients. *AIDS* 2003;17(suppl 3):S55-S61.
38. Smith NA, Shaw T, Berry N, et al. Antiretroviral therapy for HIV-2-infected patients. *J Infect* 2001;42:126-33.
39. Adherence to HAART and its principal determinants in a cohort of Senegalese adults. *AIDS* 2003, 17 (suppl 3):S103-S108.
40. Access to antiretroviral drugs and AIDS management in Senegal. *AIDS* 2003, 17 (suppl 3):S95-S101
41. Wade AM, Ades AE. Age-related reference ranges: significance tests for models and confidence intervals for centiles. *Stat Med* 1994;13:2359-67.
42. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003, in press.
43. Embree J, Bwayo J, Nagelkerke N, et al. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children in Nairobi. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:397-403.
44. Mofenson LM, Harris DR, Moya J, et al. Alternatives to HIV-1 RNA concentration and CD4 count to predict mortality in HIV-1-infected children in resource-poor settings. *Lancet* 2003, in press.
45. European Collaborative Study. Gender and race do not alter early-life determinants of clinical disease progression in HIV-1 vertically infected children. *AIDS* 2003, in press.
46. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001;345:1522-8.
47. De Martino M, Tovo P-A, Balducci M, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA* 2000;284:190-7.
48. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001;184:914-7.
- WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)
- . 53
49. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001;285:2083-93.
50. Lindsey JC, Hughes MD, McKinney RE, et al. Treatment mediated changes in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA and CD4 cell counts as predictors of weight growth failure, cognitive decline, and survival in HIV-infected children. *J Infect Dis* 2000;182:1385-93.
51. Verweel G, van Rossum AMC, Hartwig NG, et al. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics* 2002;109 (2): URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/2/e25>.
52. Saulsbury FT. Resolution of organ-specific complications of human immunodeficiency virus infection in children with use of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:464-8
53. McCoig C, Castrejon MM, Castano E, et al. Effect of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA, HIV resistance, and clinical manifestations of encephalopathy. *J*

Pediatr 2002;141:36-44.

54. Stern JO, Love JT, Robinson PA, et al. Hepatic safety of nevirapine: Results of the Boehringer Ingelheim Viramune Hepatic Safety Project. 14th International Conference on AIDS. Barcelona, Spain. July 7-12, 2002 (abstract LBO15).

55. Imperiale SM, Stern JO, Love JT, et al. The VIRAMUNE (nevirapine) hepatic safety project: analysis of symptomatic hepatic events. 4th International Workshop on Adverse Events and Lipodystrophy in HIV. San Diego, CA. September 22-25, 2002 (abstract 87).

56. Stern JO, Robinson PA, Love JT, et al. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. JAIDS 2003;34:S21-33.

57. Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Viramune drug label. Revised June 20, 2003.

58. Lyons F, Hopkins S, McGeary A et al. Nevirapine tolerability in HIV infected women in pregnancy – A word of caution. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, France. July 13-16, 2003 (late breaker).

59. Langlet P, Guillaume M-P, Devriendt J, et al. Fatal liver failure associated with nevirapine in a pregnant HIV patient: the first reported case. Gastroenterol 2000;118 (suppl 2):Abs 6623 (101st Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, San Diego, May 21-24, 2000).

60. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). AIDS 2001;184:914-7.

61. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA 2001;285:2083-93.

62. Sullivan J. South African Intrapartum Nevirapine Trial: selection of resistance mutations. XIV International Conference on AIDS. Barcelona, Spain, July 7-12, 2002 (Abs. LbPeB9024).

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)

. 54

63. Cunningham C,K, Chaix ML, Rackacewicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 316. J Infect Dis 2002;186:181-8.

64. Chaowanachan T, Chotpitayasunondh T, Vanprapar N, et al. Resistance mutations following a single-dose intrapartum administration of nevirapine to HIV-infected Thai women and their infants receiving short-course zidovudine. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 10-14, 2003 (Abs. 855).

65. Giuliano M, Palmisano L, Galluzzo CM, et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. AIDS 2003;17:1570-1.

66. Santoro-Lopes G, de Pinho AM, Harrison LH, Schechter M. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 34(4):543-6, 2002.

67. Giarardi E, Antonucci G, Vanacore P et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS*; 14:1985-91, 2000

68. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*;359:2059-64, 2002

69. Harvard University. Consensus statement on antiretroviral treatment for AIDS in poor countries, Boston, Harvard University, 2001.

70. Burman WJ. Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 164(1):7-12, 2001.
 71. Wagner KR. Bishai WR. Issues in the treatment of Mycobacterium tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *AIDS*. 15 Suppl 5:S203-12, 2001.
 72. Havlir DV. Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*. 340(5):367-73, 1999
 73. Dean GL. Edwards SG. Ives NJ. Matthews G. Fox EF. Navaratne L. Fisher M. Taylor GP. Miller R. Taylor CB. de Ruiter A. Pozniak AL. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 16(1):75-83, 2002.
 74. Lopez-Cortes L, Ruiz-Valderas R, Viciana P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:681-690.
- WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION)
- . 55
75. Patel A, Patel K, Patel J, et al. To study the safety and antiretroviral efficacy of rifampicin and efavirenz in antiretroviral-naïve tuberculosis co-infected HIV-1 patients in India. X Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA. 2003: abstract 138.
 76. Pedral-Samapio D, Alves C, Netto E, et al. Efficacy of efavirenz 600 mg dose in the ARV therapy regimen for HIV patients receiving rifampicin in the treatment of tuberculosis. X Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA. 2003: abstract 784.
 77. Dean G, Back D, de Ruiter A. Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentration (correspondence). *AIDS* 1999;13:2489-2490.
 78. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Synr* 2001; 28:450-453.
 79. Olivia J, Moreno S, Sanz J, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis (correspondence). *AIDS* 2003;17:637-642.
 80. Ribera E., Azuaje C., Montero F. Saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once daily regimen for HIV infection in patients with rifampin-containing antituberculosis treatment. XVI International AIDS Conference. Barcelona, Spain 2002. abstract ThPeB7280
 81. la Porte C, Colbers E, Bertz R, et al. Pharmacokinetics of two adjusted dose regimens of lopinavir/ritonavir in combination with rifampin in healthy volunteers. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA 2002: abstract #A-1823.
 82. Narita M, Ashkin D, Hollander E, Pitchenik A. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 158:157-161. 1998
 83. Harries AD. Hargreaves NJ. Kemp J. Jindani A. Enarson DA. Maher D. Salaniponi FM. Deaths from tuberculosis in sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. *Lancet*. 357(9267):1519-23, 2001.
 84. Kityo C. A randomised trial of monitoring practice and structured treatment interruptions in the management of antiretroviral therapy in adults with HIV infection in Africa: The DART trial. 13th International Conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA). Nairobi, Kenya 2003, abstract 1098933.

- 85.** Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*. 2001 Mar 7;285(9):1155-63.
- 86.** Ibbotson T, Perry CM. Lamivudine/zidovudine/abacavir: triple combination tablet. *Drugs*. 2003; 63(11):1089-98; discussion 1099-1100.

ANEXO B - TEXTO TÉRMINO (FORMATO HTML)

ANEXO C – TÉCNICAS DE TRADUCCIÓN

ANEXO D – LISTA DE TEXTOS PARALELOS EN ESPAÑOL

TEXTOS PARALELOS EN ESPAÑOL

Textos paralelos de Fuentes impresas en español

Sepúlveda, C. y A. Afani. (2002). SIDA. (3ra ed.) Chile: Mediterráneo. (Primera edición publicada en 1994)

U.S. Department of Health and Human Services. (2003). Nuevas recomendaciones para el tratamiento de personas con infección por VIH. *Rev. Panam. Salud Pública*, 14 (2): 138-147

Textos paralelos de Fuentes electrónicas en español

Suárez, M. (2004). *Introducción a la farmacocinética de los antirretrovirales II*. Grupo de trabajo sobre tratamientos del VIH. Revista Lo+positivo. Disponible:
http://www.gtt-vih.org/LO+POSITIVO/LO+POSITIVO17/LO+POSITIVO17_17/
[Consulta: 2004, abril 2]

OMS (2002). *Expansión del tratamiento antirretroviral en los entornos de recursos limitados*. Organización Mundial de la Salud. Disponible:
http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/isbn9243545671.pdf
[Consulta: 2004, febrero 10]

OMS. (2003). *Tratar a tres millones para el 2005: cómo hacerlo realidad*. Revista VITAE Academia Biomédica, VITAE 18 (enero/marzo 2004) Disponible:
<http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeDieciocho/Deinteres/ArchivosHTML/introduccion.htm>
[Consulta: 2004, mayo 15]

ANEXO E – LISTA DE TEXTOS PARALELOS EN INGLÉS

TEXTOS PARALELOS EN INGLÉS

Textos paralelos de Fuentes impresas en inglés

Kumar and Bent. (2003). Characteristics of HIV-Infected Childbearing Women in Barbados. *Rev. Panam. Salud Pública*, 13 (1), 1-9.

Textos paralelos de Fuentes electrónicas en inglés

WHO. (2002). *Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach*. World Health Organization Website. Disponible: http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/ScalingUp_E.pdf
[Consulta: 2004, abril 6]

WHO. (2004). *Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach*. World Health Organization Website. Disponible: http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/arvrevision2003en.pdf
[Consulta: 2004, abril 6]

World Bank. (2003). *HIV/AIDS in Central America: an overview of the epidemics and priorities for prevention*. World Bank Website. Disponible: <http://www.worldbank.org>
[Consulta: 2004, febrero 20]

Páginas Web de antirretrovirales en inglés

RX List Website. Disponible: <http://www.rxlist.com/cgi/rxlist.cgi?drug=abacavir>

[Consulta: 2004, mayo 22]