

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Impacto de la inmunodepresión basal y su grado de recuperación al año de terapia antirretroviral en sobrevida, complicaciones oportunistas y reacción de recuperación inmune

Claudia Cortés^{1,2}, Carlos Beltrán^{1,3}, Rodrigo Muñoz¹, Elizabeth Daube¹ y Marcelo Wolff^{1,2} por el Grupo SIDA Chile. Cohorte Chilena de SIDA

Impact of baseline CD4 count, immune recovery and viral suppression at 1 year of first highly active antiretroviral therapy on survival, AIDS defining events and immune recovery reactions

Background: Baseline (BL) CD4 cell count is a major factor in outcome of highly active antiretroviral therapy (HAART); treatment induced immune recovery and viral response can modulate this outcome. **Aim:** To evaluate the association between baseline CD4 cell count and outcome during the first HAART regimen. **Material and methods:** Prospective study in 2,050 patients on first HAART with a follow up (f/u) of at least 1 year. All had BL CD4 and viral load (VL) counts which were repeated at least twice a year. Patients were grouped according to BL CD4 (cells/mm³) in <100 (G1), 100-199 (G2) and ≥200 (G3). Groups were further divided according to immune and virological response at 1 year in CD4 > or < 200 and VL detectable or undetectable (<80 copies/mL). Outcome measures were death, AIDS defining events (ADE) and, as a surrogate marker of immune recovery reaction, herpes zoster (HZ). **Results:** During the first year of follow up, 113 patients (10.8%) died in G1 (n =1,044), 17 (2.5%) in G2 (n =675) (G1-2 p <0.05) and 9 (2.7%) in G3 (n =331) (G2-3 p NS). One hundred twenty five of 919 (13.6%) patients alive at 1 year had ADE in G1, 55/643 (8.5%) in G2 (p <0.05) and 20/320 (5.2%) in G3 (G2-3 p NS). ADEs with follow up CD4 > vs < 200 were: 25/274 (9.1%) vs 100/643 (15.7%) in G1 (p <0.005); 28/404 (6.9%) vs 27/235 (11.2%) in G2 (p NS) and 18/281 (6.4%) vs 2/41 (4.8%) in G3 respectively (p NS). Detectable VL was an additional risk for ADE only in G1 without CD4 recovery. HZ was seen in 6.6% of G1 vs 4% in G2 (p <0.05) and 4.3% in G3. HZ rate was higher in all groups reaching a follow up CD4 >200 than those who did not, with a statistically significant difference at p <0.05 only in G1 (9.5% vs 5.3%). **Conclusions:** The occurrence of death and ADE during the first year of HAART was significantly higher in patients with a BL CD4 <100, but no statistically significant difference was observed from BL CD4 >100 upwards. Immune recovery during f/u in the more immunosuppressed group greatly improved the outcome. The group with lowest BL CD4 and greater immune recovery showed the highest rate of immune recovery reaction (Rev Méd Chile 2008; 136: 1503-10).

(Key words: Acquired immunodeficiency syndrome; Antiretroviral therapy, highly active; CD4 cell counts)

Recibido el 2 de abril, 2008. Aceptado el 8 de septiembre, 2008.

Financiamiento: Fondo Global contra el SIDA, Tuberculosis y Malaria.

¹Grupo SIDA Chile. ²Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ³Facultad de Medicina, Universidad de Santiago.

Correspondencia a: Dra. Claudia Cortés M. Santa Elvira 629, Santiago, Chile. Fono/fax: 56 2 5554327. E mail: ccortes@sidachile.cl / claucom@gmail.com

Los beneficios de la terapia antirretroviral moderna están ampliamente documentados a nivel internacional¹⁻³ y nacional^{4,5}. Estos se traducen en una marcada reducción de la mortalidad y una menor presencia de complicaciones oportunistas asociadas a inmunodepresión, así como mejoría en la calidad de vida, evidenciados mediante reinserción social y laboral. Sin embargo, la terapia no es inocua y se asocia a complicaciones a corto y mediano plazo ya conocidas, así como potenciales complicaciones a largo plazo, aún por definir^{6,7}. A mayor inmunodepresión basal previa al inicio de la terapia, mayor es la mortalidad y la presencia de complicaciones oportunistas, al igual que una mayor interferencia con el tratamiento dado por comorbilidades, interacciones farmacológicas, mayor toxicidad y eventualmente menor adherencia. Es sabido que incluso en estos pacientes, con severa inmunosupresión, la recuperación inmune inducida por la supresión sostenida de la replicación viral va disminuyendo progresivamente el riesgo de muerte y de complicaciones oportunistas⁸.

El requisito básico para obtener una satisfactoria recuperación inmune es la supresión de la replicación viral, pero una vez obtenida ésta, no existe garantía que ello lleve invariablemente a una recuperación inmunológica; 10% a 20% de los pacientes con niveles de carga viral persistentemente indetectables (<50 copias /mL) no evolucionan con aumento relativo o absoluto de su inmunidad celular, medido a través del recuento de linfocitos T CD₄^{9,10}. Es posible anticipar una mayor tasa de complicaciones oportunistas en estos pacientes, pero su magnitud no está claramente definida, ni tampoco es conocido el nivel de inmunodepresión en el cual esta mayor tasa de complicaciones se manifiesta con claridad. Se han definido guías clínicas de terapia antirretroviral que clara y extendidamente indican inicio de terapia con recuentos de CD₄ ≤200 cel/mL y entre ese rango y 350 cel/mL lo hacen optativo¹¹. Continuamente se están reevaluando recomendaciones de inicio de terapia en estadios más precoces, vale decir, con un mayor recuento de CD₄ basal. Por otra parte, una consecuencia un tanto inesperada de la recuperación inmune ha sido la reaparición de la capacidad de respuesta inflamatoria a estímulos antigénicos no presentes previamente debido a la baja repuesta inmune

subyacente. Este fenómeno, denominado síndrome de reconstitución inmune (SRI) se ha descrito para la mayoría de las complicaciones infecciosas características de la infección por VIH, especialmente tuberculosis y herpes zoster^{12,13}. Este último es quizás el más identificable clínicamente; su aparición se ha descrito hasta en 10% de los pacientes con terapia antirretroviral dentro de los tres primeros meses de inicio de terapia.

El presente trabajo tuvo por objetivo:

- a) Evaluar comparativamente la letalidad de acuerdo al nivel de CD₄ basal (se usará en adelante el término mortalidad como sinónimo, dado su uso generalizado).
- b) Evaluar comparativamente la frecuencia de aparición de complicaciones oportunistas mayores: eventos definitorios de SIDA (EDS) durante el tratamiento, de acuerdo al recuento de CD₄ basal y al nivel de CD₄ alcanzado durante el seguimiento.
- c) Evaluar la frecuencia de aparición de SRI de acuerdo al recuento de CD₄ basal y de acuerdo al nivel de CD₄ alcanzado durante el seguimiento.

Las hipótesis de trabajo fueron:

- a) La mortalidad es significativamente mayor sólo en los niveles de más severa inmunosupresión, muy por debajo de los que determinan inicio de tratamiento en las guías nacionales.
- b) La recuperación inmune inducida por tratamiento disminuye significativamente la aparición de EDS, independiente del nivel inmunológico basal.
- c) La tasa SRI es significativamente mayor en los casos de mayor inmunodepresión inicial y con mayor rapidez y magnitud de recuperación inmunológica.
- d) La supresión de la replicación viral en sí es un factor protector, adicional a la recuperación inmunológica, de aparición de complicaciones oportunistas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Seguimiento prospectivo de pacientes previamente vírgenes a terapia antirretroviral (TAR) durante su primer año de tratamiento enrolados en la Cohorte Chilena de SIDA y atendidos en 30 de los 32 centros de atención VIH del sistema público de

salud. El enrolamiento de pacientes comprende desde octubre de 2001 a noviembre de 2005.

La Cohorte Chilena de SIDA está constituida por los pacientes de la mayoría de los centros de atención VIH del sistema público del país (30 de 32) atendidos por un grupo de más de 80 profesionales reunidos en el denominado Grupo SIDA Chile, su enrolamiento es de más de 95% de los pacientes en tratamiento antirretroviral. Se evalúan prospectivamente múltiples variables tales como: sobrevida, resultados clínicos, virológicos e inmunológicos, adherencia y toxicidad. Además, se determina el impacto de condiciones clínicas, de laboratorio y demográficas sobre estos parámetros a evaluar. Se constituyó en el año 2002 a iniciativa del Comité consultivo de SIDA de la Sociedad Chilena de Infectología, con el objeto de llevar un seguimiento homogéneo de los pacientes y evaluar coordinadamente los resultados de la terapia antirretroviral. En el año 2003 obtuvo patrocinio y financiamiento del Fondo Global para la lucha contra el SIDA, la tuberculosis y la malaria para evaluar el impacto del programa de acceso ampliado a terapias antirretrovirales en el sistema público de salud chileno.

Se utilizó el test de Chi cuadrado para el análisis estadístico de los datos.

Todos los pacientes contaron con recuento basal (previo al inicio de terapia) de CD4 y carga

viral (CV) por método Nuclisens; estos exámenes se repitieron al menos cada 6 meses. Los pacientes se agruparon de acuerdo al recuento de CD4 basal (cel/mm^3) en <100 (G1), 100-199 (G2) y ≥ 200 (G3). Cada grupo fue posteriormente, dividido en dos subgrupos, conformados por los que al año tenían $\text{CD4} < 0$ ≥ 200 . Los desenlaces medidos fueron muerte, eventos definitorios de SIDA (según clasificación CDC 1993)¹⁴, y como marcador sustituto de reacción de recuperación inmune, la activación de infección por virus varicela zoster, manifestada como herpes zoster (HZ).

RESULTADOS

Se analizaron 2.050 pacientes con seguimiento de al menos doce meses, representado un seguimiento de 738.000 días-paciente. Los pacientes estudiados ingresaron a la cohorte entre abril de 2001 y diciembre de 2004. La distribución de la población en estudio se muestra en Figura 1.

Mortalidad. La mortalidad global fue de 139/2.050 (6,7%) pacientes. Durante el periodo de seguimiento fallecieron 113/1.044 (10,8%) pacientes de G1; 17/675 (2,5%) correspondientes a G2 (G1-G2 $p < 0,005$) y 9/331 de G3 (2,7%) (G2-3 $p = \text{NS}$) (Figura 2).

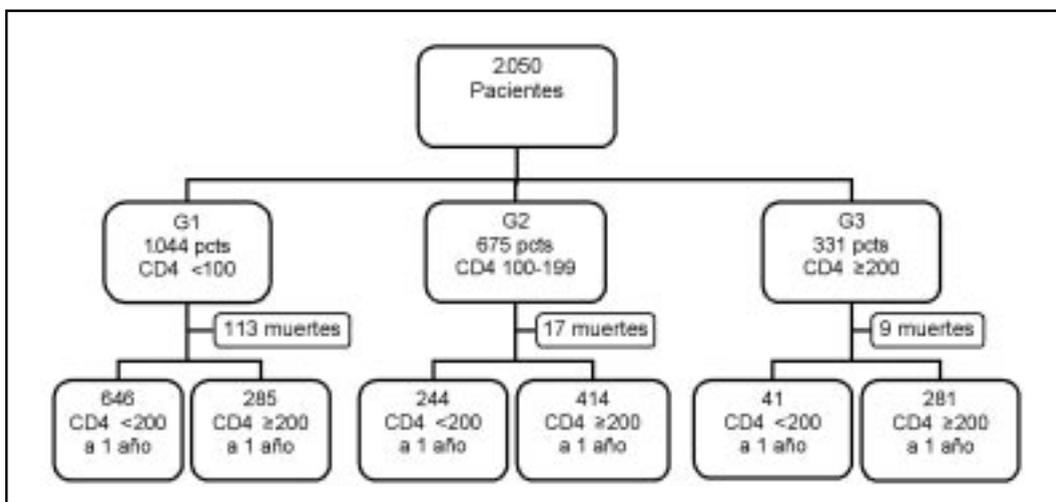


Figura 1. Distribución de pacientes según CD4 basal y al año de seguimiento.

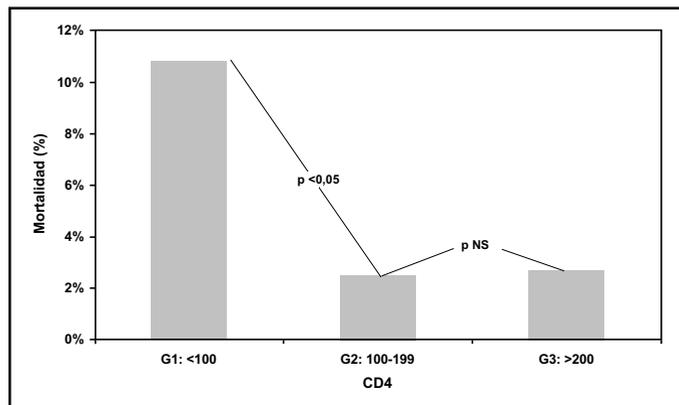


Figura 2. Mortalidad a un año de inicio de primer TAR según recuento de CD4 basal.

Eventos definitorios de SIDA (EDS). Hubo 125 EDS en 919 pacientes vivos al año de G1(13,6%); 55 en 643 (8,5%) de G2 (G1-2, $p < 0,05$) y 20 en 320 (5,2%) de G3 (G2-3 $p > 0,05$ NS) (Figura 3). Tuvieron al menos un episodio de EDS durante el año de seguimiento 25 de 274 (9,15%) pacientes de G1 con $CD4 \geq 200$ alcanzados al año vs 100 de 643 (15,7%) en G1 con $CD4 < 200$ al año ($p < 0,005$); del mismo modo, en G2 se observaron EDS en 28/404 (6,9%) y 27/235 (11,2%) ($p = 0,0665$) respectivamente, de los pacientes que superaron los 200 $CD4$ y los que no. Por último, se observaron EDS en el grupo G3 en 18 de 281 (6,4%) y 2 de 41 (4,8%) pacientes (p NS) en los casos con y sin alza de $CD4 > 200$ al año, respectivamente (Figura 4). La relación

entre resultados virológicos y desenlaces no pudo ser evaluada con análisis multivariado, pero sólo la presencia de carga viral detectable (> 80 copias/mL) en el grupo G1 al año fue factor de mayor frecuencia de EDS.

Recuperación inmune. La presencia de enfermedad clínica por virus varicela zoster, manifestada como herpes zoster fue descrito en 6,6% de G1 vs 4% de G2 ($p < 0,05$) y 4,3% de G3 (G2-3 $p = NS$) (Figura 5). La frecuencia de HZ fue mayor en todos los grupos que alcanzaron $CD4 > 200$ al año, alcanzando significación estadística ($p < 0,05$) sólo en G1 con recuperación (9,5%) vs los sin recuperación inmune (5,3%) (Figura 6).

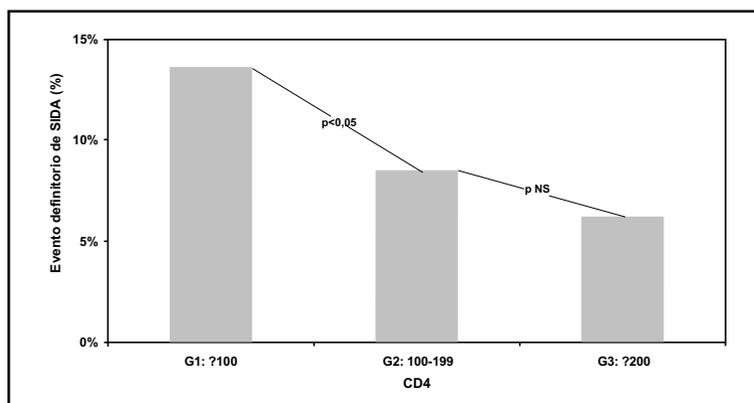


Figura 3. Evento definitorio de SIDA a un año de inicio de primer TAR según recuento $CD4$ basal.

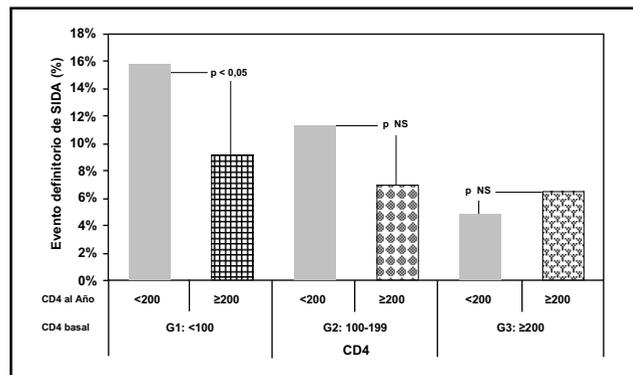


Figura 4. Evento definitorio de SIDA a un año de inicio de primer TAR según recuento de CD4 basal y a un año de seguimiento.

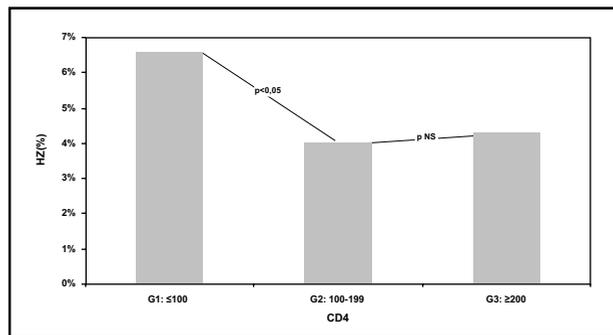


Figura 5. Porcentaje de pacientes con herpes zoster a un año de inicio de primer TAR según recuento de CD4 basal.

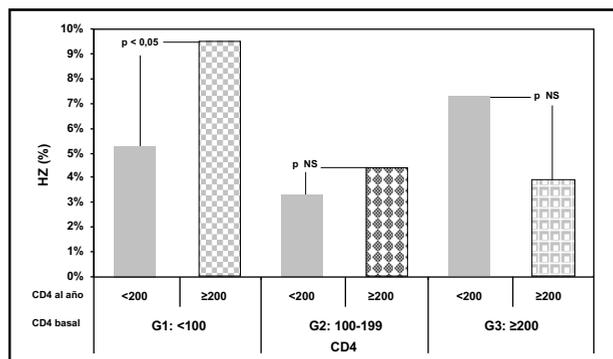


Figura 6. Porcentaje de pacientes con herpes zoster a un año de inicio de primer TAR según CD4 basal y a un año de seguimiento.

DISCUSIÓN

Este estudio forma parte del proyecto de evaluación del impacto del programa de acceso ampliado a terapia antirretroviral nacional que es llevado a cabo por el Grupo SIDA Chile, conformado por

profesionales de 30 de los 32 centros de atención VIH del sistema público del país y que abarca a todas las regiones¹⁵. El proyecto ha enrolado a más de 95% de los pacientes que han iniciado terapia antirretroviral en el sistema público nacional e incorpora a la totalidad de los pacientes que

han recibido al menos una dosis de medicamentos antirretrovirales, sin ser excluido ningún paciente. Los datos analizados corresponden a intención de tratamiento, es decir, son pacientes de la "vida real", no pertenecientes a protocolos o estudios especiales con criterios de inclusión/exclusión y seguimientos diferentes del habitual. Por lo tanto, representa la realidad de la atención cotidiana de los pacientes.

Dado el fuerte impacto que generan los fracasos a terapias previas, en los resultados y desenlaces futuros, se optó por analizar únicamente pacientes en su primer esquema terapéutico. Los principales hallazgos del estudio fueron: la mortalidad global en el primer año de seguimiento fue baja (6,8%) y similar a la obtenida en países industrializados^{16,17}. Esto, a pesar que la población inició tratamiento en fases mucho más avanzadas de la enfermedad que la de dichos países; cerca de la mitad de los pacientes que inician terapia lo hacen en etapa 3 de la clasificación CDC¹⁴ (SIDA), teniendo 72% de los pacientes CD4 menores a 200 al inicio de la terapia (Cohorte Chilena de SIDA, datos internos. Informe anual 2006-7).

Esta mortalidad fue mucho mayor en el grupo que inicialmente se encontraba más inmunodeprimido (CD4 <100) que en el grupo con CD4 entre 100-199, para el cual la guía nacional recomienda tratamiento aunque sea en etapa asintomática. Es interesante destacar que la mortalidad a 1 año entre este último grupo y el de CD4 basal >200, sin indicación perentoria de inicio de terapia en fase asintomática, fue similar. Esta diferencia significativa de mortalidad en el grupo de mayor inmunodepresión es la que determinó el concepto de "inicio precoz de tratamiento" de la guía nacional, que garantiza el derecho a recibir terapia en el plazo de una semana desde su indicación¹⁸.

En el caso de las complicaciones oportunistas asociadas a la infección por VIH, este estudio sólo evaluó los más característicos, que llevan al paciente a entrar en categoría de enfermedad avanzada (SIDA). Aquí también se encontró una tasa significativamente superior de complicaciones oportunistas mayores en el grupo más inmunodeprimido y poca diferencia entre el grupo de CD4 basal 100-199 y el de ≥ 200 , reforzando el concepto de que el grupo de mayor urgencia de inicio de tratamiento y vulnerabilidad a complicaciones es el más inmunodeprimido, pero que la inmunode-

presión intermedia, aun cuando tiene indicación perentoria de inicio de tratamiento, ofrece un cierto grado de seguridad respecto a morbimortalidad, dando un tiempo algo mayor para el inicio de TAR, el cual se ve reflejado en las guías nacionales con un plazo legal de 37 días¹⁸.

El estudio mostró además que la recuperación inmune inducida por el tratamiento reduce significativamente las complicaciones oportunistas en todos los grupos en que actualmente está indicada la terapia. Esta recuperación inmune no necesita ser muy marcada, pues basta con superar la barrera de los 200 CD4/mL para mostrar efecto beneficioso. Esto es de relevancia, ya que en el país poco más de 40% de los pacientes han ingresado a terapia en este estado de mayor vulnerabilidad. El acceso universal a terapia moderna y efectiva, vigente en el sistema público desde el año 2003 no ha generado una consulta más precoz en los infectados, manteniéndose hasta ahora el mismo grado de inmunodepresión basal al inicio de los controles y, por ende, de la indicación de tratamiento (Cohorte Chilena de SIDA, datos no publicados).

Los datos de morbimortalidad observados en la población nacional indican que, a pesar de cierta tendencia al inicio de tratamiento precoz, en países industrializados, no es urgente cambiar la norma nacional respecto al momento de inicio de terapia, pero sí es imperioso hacer todo esfuerzo posible para la pesquisa temprana y el inicio de terapia antirretroviral antes de alcanzar el nivel vulnerable de inmunodepresión basal de CD4 <100. Un estudio del año 2006 a nivel nacional mostró que en la era de la terapia garantizada, 70% de los pacientes VIH positivos reunían los requisitos para el inicio de terapia y la estaban recibiendo conforme a las guías nacionales (Cortés C. "Atención de paciente VIH en el sistema público de salud. Censo poblacional, evaluación de recursos humanos e infraestructura, brechas con el estándar ministerial". XXII Congreso Sociedad Chilena de Infectología, Noviembre 2006).

Un eventual cambio en la recomendación de inicio hacia etapas más precoces de la enfermedad incidiría poco en el aumento de la proporción de pacientes infectados en tratamiento y no modificaría la composición de la población con grados de inmunodepresión severa, en quienes el inicio de terapia es urgente.

En relación al efecto de la no supresión viral o detectabilidad viral plasmática, este fenómeno se manifestó, principalmente, a través de su efecto en el nivel del recuento de CD4. La detectabilidad viral, como factor independiente, sólo jugó un rol deletéreo en los pacientes más inmunodeprimidos, lo que constituye otra razón para la detección precoz de la infección por VIH, evitando la progresión de la inmunodepresión (datos no mostrados). En relación a la evaluación del SRI, es opinión de los autores que como marcador sustituto de la reacción, la presencia de enfermedad clínica por herpes zoster fue un buen indicador. Al igual que con las complicaciones oportunistas, apareció con mayor frecuencia en el grupo más inmunodeprimido, pero a diferencia de lo anterior, fue en el grupo de mayor velocidad o cuantía de recuperación en donde se manifestó con mayor frecuencia, lo que es totalmente compatible con su mecanismo fisiopatológico.

La mayor frecuencia de SRI en los más inmunodeprimidos plantea la necesidad de una cuidadosa evaluación de los pacientes en etapa SIDA con CD4

<100, quienes necesitan terapia urgente, pero, a su vez, son los de mayor riesgo de esta complicación. El adecuado balance riesgo/beneficio es un ejercicio que debe realizarse en estos pacientes y es una razón adicional para intentar tener el menor número posible de pacientes en este estado al momento de iniciar controles y terapia.

Tres de las cuatro hipótesis planteadas fueron comprobadas. Sólo el rol de la mantención de la replicación viral (con carga viral detectable) no demostró tener efecto deletéreo en todos los grupos, salvo en el de mayor inmunosupresión.

Los resultados aquí presentados han sido obtenidos con pacientes pertenecientes a los centros nacionales de atención del sistema público, atendidos cotidianamente con los recursos y carencias que el sistema ofrece; por lo tanto, totalmente aplicables para la implementación y evaluación del programa a nivel nacional. La mantención del proyecto de evaluación de este programa a través de la Cohorte Chilena de SIDA permitirá continuar aportando resultados de alta importancia a nivel nacional.

REFERENCIAS

1. EGGER M, MAY M, CHÈNE G, PHILLIPS AN, LEDERGERBER B, DABIS F ET AL FROM ART COHORT COLLABORATION. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29.
2. OPRAVIL M, LEDERGERBER B, FURRER H, HIRSCHL B, IMHOF A, GALLANT S ET AL FROM THE SWISS HIV COHORT STUDY. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 x 10⁶/l. *AIDS* 2002; 16: 1371-81.
3. CHÈNE G, STERNE JA, MAY M, COSTAGLIOLA D, LEDERGERBER B, PHILLIPS AN ET AL FROM ART COHORT COLLABORATION. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003; 362: 679-86.
4. WOLFF M, DIOMEDI A, DABANCH J, BIDART, BUSTAMANTE C, MORALES O ET AL. Seguimiento prospectivo de una población infectada por VIH con y sin posibilidades de terapia antirretroviral: impacto en sobrevida y complicaciones (EFITAR). *Rev Méd Chile* 2001; 129: 886-94.
5. WOLFF M, ALVAREZ P, FLORES I, NORTHLAND R, WOLFF C. Evolución de mortalidad y estado actual de una población infectada por VIH controlada en un centro multiprofesional. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 581-8.
6. HOFFMAN R, CURRIER S. Management of Antiretroviral Treatment-Related Complications. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 103-32.
7. SUBBARAMAN R, CHAGUTURU SK, MAYER KH, FLANIGAN TP, KUMARASAMY N. Adverse effects of highly active antiretroviral therapy in developing countries. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1093-101.
8. KAPLAN JE, HANSON D, DWORKIN MS, FREDERICK T, BERTOLLI J, LINDEGREN ML ET AL. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; Suppl 1: S5-14.
9. SCHECHTER M, TUBOI SH. Discordant immunological and virological responses to antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 506-10.
10. VALDEZ H, CONNICK E, SMITH KY, LEDERMAN MM, BOSCH RJ, KIM RS ET AL FOR THE AIDS CLINICAL TRIALS GROUP

- PROTOCOL 375 TEAM. Limited immune restoration after 3 years' suppression of HIV-1 replication in patients with moderately advanced disease. *AIDS* 2002; 16: 1859-66.
11. HAMMER S, SAAG M, SCHECHTER M, MONTANER J, SCHOOLEY R, JACOBSEN D ET AL. Treatment for Adult HIV Infection: 2006 Recommendations of the International AIDS Society—USA Panel. *JAMA* 2006; 296: 827-43.
 12. McILLERON H, MEINTJES G, BURMAN WJ, MAARTENS G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis* 2007; SUPPL 1: S63-75.
 13. DUNIC I, DJURKOVIC-DJAKOVIC O, VESIC S, ZERJAV S, JEVTOVIC D. Herpes zoster as an immune restoration disease in AIDS patients during therapy including protease inhibitors. *Int J STD AIDS* 2005; 16: 475-8.
 14. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41(RR-17): 1-19.
 15. WOLFF MJ, BELTRÁN C, VÁSQUEZ P, AYALA M, VALENZUELA M, BERRIOS G ET AL FOR THE CHILEAN AIDS GROUP. The Chilean AIDS cohort: a model for evaluating the impact of an expanded access program to antiretroviral therapy in a middle-income country—organization and preliminary results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 551-7.
 16. PALELLA FJ JR, DELANEY KM, MOORMAN AC, LOVELESS MO, FUHRER J, SATTEN GA ET AL. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
 17. MAY MT, STERNE JA, COSTAGLIOLA D, SABIN CA, PHILLIPS AN, JUSTICE AC ET AL FOR THE ART COHORT COLLABORATION. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* 2006; 368: 451-8.
 18. Ministerio de Salud. Guía Clínica Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida. VIH/SIDA. 1st Ed. Santiago: Minsal 2005.