

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2015;15(Suppl 3):e6326 doi: 10.5867/medwave.2015.6326

¿Es útil el inicio temprano de la terapia antirretroviral en adultos VIH(+) sin coinfecciones?

Is early antiretroviral therapy initiation useful in HIV(+) adults without co-infections?

Autores: Verónica Chauriye[1,2], Ximena Monsalve[1,2,3]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

E-mail: xbmonsal@uc.cl

Citación: Chauriye V, Monsalve X. Is early antiretroviral therapy initiation useful in HIV(+) adults without co-infections?. *Medwave* 2015;15(Suppl 3):e6326 doi: 10.5867/medwave.2015.6326

Fecha de publicación: 2/12/2015

Resumen

La infección por VIH es una epidemia a nivel mundial. El uso de terapia antirretroviral ha cambiado el pronóstico de estos pacientes, sin embargo existe controversia sobre el mejor momento para iniciarla, especialmente en pacientes con recuentos de CD4 mayores o iguales a 350 células/mm³. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos dos revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen cuatro estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que el uso temprano de terapia antirretroviral probablemente disminuye la mortalidad, el riesgo de enfermedades oportunistas y de tuberculosis, aunque aumenta el riesgo de efectos adversos importantes.

Problema

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una epidemia a nivel mundial. El inicio de terapia antirretroviral cambió el pronóstico de esta enfermedad, reduciendo la morbimortalidad de manera clara y consistente. Existe suficiente consenso en que el tratamiento antirretroviral debe iniciarse de manera inmediata en pacientes en etapas B y C, con recuentos de CD4 menores o iguales a 350 y en casos especiales como embarazadas, pacientes con coinfecciones como virus hepatitis B o C, o tuberculosis, o en mayores de 50 años. Sin embargo, no está claro cuál es el efecto del inicio temprano en pacientes con recuentos de CD4 mayores a 350.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- El uso temprano de terapia antirretroviral probablemente disminuye el riesgo de mortalidad, enfermedades oportunistas y tuberculosis pulmonar en pacientes adultos VIH(+).
- El uso temprano de terapia antirretroviral probablemente aumenta el riesgo de efectos adversos de laboratorio grado 3 y 4.
- Las revisiones sistemáticas existentes aún no incorporan un estudio de gran tamaño, el cual probablemente aumentaría la certeza de la evidencia.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos dos revisiones sistemáticas [1],[2], que consideran 23 estudios primarios reportados en 25 referencias [3],[4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27], incluyendo cuatro estudios controlados aleatorizados reportados en seis referencias [6],[11],[12],[13],[16],[20]. Esta tabla y el resumen en general se basan en los últimos.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Dos estudios se realizaron en múltiples países [6],[11], uno de ellos en Haití [13] y uno en Estados Unidos [16]. Todos los pacientes eran mayores de 18 años, salvo en un estudio que incluyó pacientes mayores a 13 años [11]. Todos los estudios incluyeron pacientes VIH(+) naive a tratamiento, con voluntad de ser tratados. Un estudio incluyó pacientes con CD4 mayor o igual a 350 [11], uno con CD4 entre 200 y 350 [13], uno con CD4 entre 350 y 500 [6] y otro con CD4 mayor o igual a 350 [16]. La media de CD4 de los estudios fue de 337. Todos los estudios excluyeron pacientes embarazadas, en periodo de lactancia, en etapa SIDA o con uso previo de terapia antirretroviral. Dos estudios incluyeron dentro de sus criterios de inclusión, tener parámetros de laboratorio básico aceptables [6],[16].</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Las intervenciones fueron las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estrategia de supresión viral (uso ininterrumpido de terapia antirretroviral para máxima supresión viral) versus mantención de drogas (uso episódico de terapia antirretroviral según CD4 donde están los subgrupos de inicio estándar e inicio precoz con CD4 mayor a 350) [11]. • Inicio diferido (con CD4 menor o igual a 200 o SIDA) versus inicio precoz a las dos semanas desde enrolamiento [13]. • Inicio de terapia antirretroviral con ABC/3TC vs TDF/FTC en pacientes con CD4 mayor o igual a 350[16]. • Inicio diferido (inicio terapia antirretroviral con CD4 menor o igual a 250 o SIDA) versus inicio precoz con CD4 350-550 y parejas serodiscordantes [6].
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los desenlaces medidos en los estudios primarios fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muerte • Enfermedades oportunistas • Eventos relacionado a SIDA • Efectos adversos grado 3-4 • Incidencia de tuberculosis • Eventos severos no relacionados a SIDA • Falla virológica • Pareja libre de SIDA a 6 meses

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos del inicio precoz de terapia antirretroviral en pacientes VIH(+) con recuentos CD4 mayor o igual a 350 está basada en cuatro estudios aleatorizados [6],[11],[13],[16], que incluyen 4686 pacientes. Dos estudios [6],[11] midieron el desenlace enfermedades oportunistas, tres estudios [6],[11],[13] el desenlace tuberculosis, tres estudios [6],[11],[13] el desenlace mortalidad y dos estudios[6],[13] midieron el desenlace efectos adversos grado 3 y 4.

- El inicio de terapia antirretroviral precoz podría disminuir la incidencia de enfermedades oportunistas. La certeza de la evidencia es moderada.
- El inicio de terapia antirretroviral precoz podría disminuir la incidencia de tuberculosis pulmonar. La certeza de la evidencia es moderada.
- El inicio de terapia antirretroviral precoz podría disminuir la mortalidad en pacientes VIH(+). La certeza de la evidencia es moderada.
- El inicio de terapia antirretroviral precoz probablemente aumenta la incidencia de eventos adversos grado 3 y 4. La certeza de la evidencia es moderada.

Inicio de terapia antirretroviral precoz en pacientes VIH(+) sin coinfecciones				
Pacientes	VIH(+) <i>naïve</i> a tratamiento, sin coinfecciones			
Intervención	Terapia antirretroviral (TARV) precoz con CD4 mayor o igual a 350			
Comparación	Terapia antirretroviral estándar			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN inicio precoz TARV	CON inicio precoz TARV		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Enfermedades oportunistas	40 por 1000	23 por 1000	RR 0,59 (0,38 a 0,92)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada
	Diferencia: 17 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 3 menos a 24 menos)			
Tuberculosis	18 por 1000	11 por 1000	RR 0,63 (0,41 a 0,97)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada
	Diferencia: 7 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 1 menos a 11 menos)			
Mortalidad	26 por 1000	12 por 1000	RR 0,44 (0,25 a 0,77)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada
	Diferencia: 14 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 6 menos a 20 menos)			
Efectos adversos grado 3 y 4	107 por 1000	122 por 1000	RR 1,14 (0,92 a 1,42)	⊕⊕⊕○ ³ Moderada
	Diferencia: 15 pacientes más por 1000 (Margen de error: 9 menos a 45 más)			

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
RR: Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **SIN inicio precoz de TARV** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON inicio precoz de TARV** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

1 Se disminuyó la certeza de la evidencia por alto riesgo de sesgo, ya que los estudios aleatorizados no eran ciegos.
2 No se disminuyó la certeza de la evidencia con respecto a la imprecisión a pesar que el extremo del intervalo de confianza incluye la posibilidad de que el efecto sea pequeño y de baja relevancia clínica. Sin embargo, existe concordancia en la dirección del efecto entre los desenlaces, los cuales están causalmente conectados.
3 Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

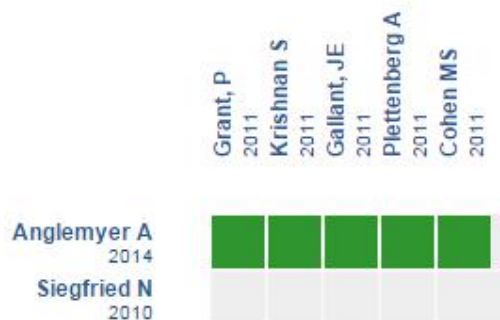
† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

<p>A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esta evidencia se aplica a todos los pacientes VIH(+) <i>naive</i> a tratamiento. • No se aplica a embarazadas, mujeres en lactancia, pacientes en etapa SIDA. Tampoco aplica a pacientes con nefropatía o neuropatía VIH, ya que estos pacientes tendrían indicación de inicio de terapia antirretroviral independiente del recuento de CD4.
<p>Sobre los desenlaces incluidos en este resumen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se seleccionaron aquellos desenlaces críticos para la toma de decisión según la opinión de los autores de este resumen.
<p>Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con respecto al balance entre riesgos y beneficios, se encuentra un probable beneficio en términos de mortalidad, infecciones oportunistas y tuberculosis, lo cual si bien conlleva una probable mayor incidencia de efectos adversos, inclina la balanza a favor del inicio precoz. Es importante tener presente que la certeza de la evidencia es moderada. • La evidencia proveniente de estudios observacionales también refuerza la conclusión de este resumen: por ejemplo, un análisis colaborativo de 18 cohortes prospectivas [28] de pacientes VIH (+) <i>naive</i> a tratamiento, llega a conclusiones similares, debido a que inicios diferidos se asocian a mayores tasas de muerte y SIDA.
<p>Consideraciones de recursos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si bien el costo de la terapia antirretroviral es alto, es muy probable que los beneficios justifiquen el costo, aunque esto variará en distintos escenarios clínicos y en diferentes sistemas de salud.
<p>Diferencias entre este resumen y otras fuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nuestras conclusiones concuerdan con las revisiones sistemáticas identificadas en este resumen. Una de las revisiones [2] concluye que el inicio de terapia antirretroviral con conteos de CD4 entre 350 y 500 sería superior al inicio bajo 350, y la revisión Cochrane [1] concluye que el inicio con CD4 sobre 250 reduciría la mortalidad por lo que se debe considerar caso a caso por el clínico. • En comparación a las principales guías clínicas, las conclusiones también coinciden, aunque entre ellas hay algunas diferencias: por ejemplo las guías americanas [29] recomiendan el inicio de terapia antirretroviral en todos los pacientes con niveles de CD4 menores a 350, lo sugieren entre 350 y 500 y en pacientes mayores con más de 500 CD4 lo dejan a criterio de evaluación por experto; mientras que en las guías inglesas [30] recomiendan el inicio de terapia en todos los pacientes VIH(+).
<p>¿Puede que cambie esta información en el futuro?</p> <ul style="list-style-type: none"> • La probabilidad de que futura evidencia cambie lo que sabemos es baja, debido a la certeza de la evidencia. • Existe un importante estudio controlado aleatorizado recientemente publicado (del grupo de estudios INSIGHT START) [31] en el cual se comparó el inicio de terapia a pacientes VIH(+) con niveles de CD4 mayores a 500 versus inicio con niveles en 350 o menos o etapa SIDA. La inclusión de este estudio en futuras revisiones sistemáticas muy probablemente aumentará la certeza de la evidencia al respecto.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva** [Inicio precoz de terapia antirretroviral en adultos VIH \(+\) sin coinfecciones](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Siegfried N, Uthman OA, Rutherford GW. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD008272. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Anglemyer A, Rutherford GW, Easterbrook PJ, Horvath T, Vitória M, Jan M, et al. Early initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected adults and adolescents: a systematic review. *AIDS.* 2014 Mar;28 Suppl 2:S105-18. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Ahdieh-Grant L, Yamashita TE, Phair JP, Detels R, Wolinsky SM, Margolick JB, et al. When to initiate highly active antiretroviral therapy: a cohort approach. *Am J Epidemiol.* 2003 Apr 15;157(8):738-46. | [PubMed](#) |
4. Babiker A, Darbyshire J, Pezzotti P, Porter K, Prins M, Sabin C, et al. Short-term CD4 cell response after highly active antiretroviral therapy initiated at different times from seroconversion in 1,500 seroconverters. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003 Mar 1;32(3):303-10. | [PubMed](#) |
5. Chêne G, Sterne JA, May M, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet.* 2003 Aug 30;362(9385):679-86. | [PubMed](#) |
6. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of

- HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011 Aug 11;365(6):493-505. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. HIV-CAUSAL Collaboration, Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med.* 2011 Apr 19;154(8):509-15. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 8. HIV-CAUSAL Collaboration, Ray M, Logan R, Sterne JA, Hernández-Díaz S, Robins JM, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS.* 2010 Jan 2;24(1):123-37. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 9. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, de Luca A, et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS.* 2001 May 25;15(8):983-90. | [PubMed](#) |
 10. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet.* 2002 Jul 13;36(9327):119-29. | [PubMed](#) |
 11. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006 Nov 30;355(22):2283-96. | [PubMed](#) |
 12. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis.* 2008 Apr 15;197(8):1133-44. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 13. Fitzgerald D. A randomized clinical trial of early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected patients with a CD4 T cell count of 200 - 350 cells/ml (CIPRA HT 001). International AIDS Society Conference, Cape Town; 2009.
 14. Gallant JE, Hulbert E, Harley C. Health outcomes associated with the timing of antiretroviral therapy initiation. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment Rome, Italy; 2011: Abstract no. CDB320.
 15. García F, de Lazzari E, Plana M, Castro P, Mestre G, Nomdedeu M, et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Jun 1;36(2):702-13. | [PubMed](#) |
 16. Grant P, Tierney C, Katzenstein D. Association of baseline viral load, CD4 count, and Week 4 virologic response (VR) with virologic failure (VF) in ACTG study A5202. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Massachusetts; 2011: Abstract 535.
 17. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Jun 1;45(2):183-92. | [PubMed](#) |
 18. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med.* 2009 Apr 30;360(18):1815-26. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 19. Krishnan S, Schouten JT, Jacobson DL, Benson CA, Collier AC, Koletar SL, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancer in antiretroviral treatment-naïve subjects after antiretroviral treatment initiation: an ACTG longitudinal linked randomized trials analysis. *Oncology.* 2011;80(1-2):42-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 20. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, Emery S, Grund B, et al. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis.* 2008 Apr 15;197(8):1145-55. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 21. Merito M, Pezzotti P; ICONA Study Group. Comparing costs and effectiveness of different starting points for highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients. Evidence from the ICONA cohort. *Eur J Health Econ.* 2006 Mar;7(1):30-6. | [PubMed](#) |
 22. Moore DM, Harris R, Lima V, Hogg B, May M, Yip B, et al. Effect of baseline CD4 cell counts on the clinical significance of short-term immunologic response to antiretroviral therapy in individuals with virologic suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Nov 1;52(3):357-63. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 23. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, Hirschel B, Imhof A, Gallant S, et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 x 10⁶ /l. *AIDS.* 2002 Jul 5;16(10):1371-81. | [PubMed](#) |
 24. Palella FJ Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med.* 2003 Apr 15;138(8):620-6. | [PubMed](#) |
 25. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA.* 2001 Nov 28;286(20):2560-7. | [PubMed](#) |
 26. Plettenberg A, Brockmeyer NH, Haastert B, Michalik C, Dupke S, Schewe K, et al. Impact of earlier HAART initiation on the immune status and clinical course of treated patients on the basis of cohort data of the German Competence Network for HIV/AIDS. *Infection.* 2011 Feb;39(1):3-12. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 27. Writing Committee for the CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med.* 2011 Sep 26;171(17):1560-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 28. When To Start Consortium, Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet.* 2009 Apr 18;373(9672):1352-63. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

29. Adolescents PoAGfAa. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Bethesda (MD): Department of Health and Human Services (DHHS); 2014. | [Link](#) |
30. Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. HIV Med. 2012 Sep;13 Suppl 2:1-85. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
31. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):795-807. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.