

TÍTULO : INFECCIÓN Y ENFERMEDAD POR RETROVIRUS HUMANOS

Autores:

Dr. Héctor Manuel Díaz Torres

Especialista de 2º Grado en Medicina Interna. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales, Investigador Titular

Dr. Liodelvio Martínez Fernández

Especialista de 2º Grado en Medicina Interna. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Profesor Auxiliar.

Dra. Marcia Hart Casares

Especialista de 2º Grado en Microbiología. Profesora Auxiliar.

Servicio de Medicina Interna

Email: medint@hha.sld.cu

Introducción

Los retrovirus cobraron importancia a partir del aislamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1983 y su reconocimiento como agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida). Según estimados de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a finales del año 2015 vivían con VIH/Sida aproximadamente 34 millones de personas y se estima que el 0,8 % de los adultos entre 15 y 48 años de edad son seropositivos, dato que varía considerablemente entre países y regiones.

Cuba estableció un Programa Nacional de Control y Prevención del VIH/Sida desde 1983. El año 2016 terminó con el reporte acumulado de 26 413 personas seropositivas al VIH-1. Más de 21 000 personas vivían con VIH/Sida a finales de

2016 y de ellas el 80 % ya recibía terapia antirretroviral, con más de 95 % de adherencia al tratamiento, por lo que la mortalidad decreció en 17,8 % en los últimos nueve meses de 2016.

El Programa ha garantizado una amplia cobertura de pesquizaje, con más de dos millones de pruebas por año. La prevalencia actual conocida en población de 15 a 49 años es de 0,27 %. Sin embargo, a pesar del trabajo realizado, en los últimos años se ha apreciado un aumento en el diagnóstico de casos en estadios avanzados y del 8 al 10 % de los nuevos casos resultaron ser diagnósticos tardíos, con una mayor contribución a la cifra de mortalidad por sida. Estas personas, que escaparon a la pesquisa activa, se presentaron con diversas afecciones en cualquiera de los servicios clínicos de los diferentes niveles de atención médica del país. El Hospital "Hermanos Ameijeiras" ha contribuido a la detección de estos casos y, si tenemos en cuenta que La Habana aporta más de la mitad de los seropositivos diagnosticados, con varios municipios con tasas de incidencia superiores a la media, se puede comprender que al hospital corresponde enfrentar una parte de esta problemática.

Por otra parte, el virus linfotrópico de las células T humanas tipo I (HTLV-I), primer retrovirus reportado en el hombre (año 1980) y señalado como el agente causal de la leucemia-linfoma T del adulto (LLTA) y de la paraparesia espástica tropical (PET) se detectó en nuestro país por primera vez en 1990 en una paciente con LLTA atendida en el Servicio de Hematología del Hospital "Hermanos Ameijeiras". Desde entonces se ha mantenido una vigilancia de las enfermedades potencialmente asociadas que ha permitido diagnosticar otros cuatro casos de

LLTA y tres pacientes con PET. En total se han detectado en el país 40 individuos infectados, de los que aproximadamente la mitad son el resultado del trabajo conjunto del Hospital "Hermanos Ameijeiras" con el Centro de Investigaciones Científicas de la Defensa Civil, donde funciona el Laboratorio Nacional de Referencia para el Diagnóstico de Retrovirus.

OBJETIVOS

- Optimizar la vigilancia epidemiológica sobre las enfermedades indicadoras de sida y las que se consideran potencialmente asociadas a la infección por HTLV-I.
- Garantizar la rápida confirmación del diagnóstico y la atención médica especializada.
- Satisfacer las solicitudes de interconsultas a hospitalizados y seguimiento por consulta de Infectología.
- Estrechar la cooperación con el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR), el Instituto de Medicina Tropical (IPK) y el Programa Nacional de Control y Prevención de las ITS/ VIH/Sida.
- Estudiar las características clínicas y aspectos epidemiológicos de los casos VIH de diagnóstico tardío detectados en el hospital.
- Profundizar en el conocimiento de las enfermedades asociadas al HTLV-I.
- Contribuir al conocimiento de la problemática VIH/Sida en nuestro país.

Desarrollo

Universo

- Pacientes hospitalizados o atendidos de forma ambulatoria con resultado inicial reactivo por SUMA al VIH o por criterio clínico-epidemiológico de sospecha para infección por VIH o por HTLV-I.

Procedencia de los pacientes

- Remisiones del área
- Interconsultas solicitadas de otros servicios del hospital
- Remisiones de otros hospitales de Ciudad Habana o de otras provincias (previa coordinación)

Criterios de admisibilidad

- Se corresponden con los criterios de inclusión y con las enfermedades o síndromes que se atenderán (se especifican en incisos correspondientes).

Datos de identidad personal

- Tanto para el diagnóstico del VIH como para HTLV-I se recogerán todos los datos que se solicitan en el Anexo 1, según exige el Programa Nacional para la indicación de pruebas para VIH y HTLV-I.

Enfermedades, síndromes o complicaciones que se atenderán

- Pueden presentarse pacientes en cualquiera de los estadios clínicos de la infección por VIH. En todos los casos, después de la confirmación del diagnóstico con una segunda muestra confirmatoria analizada en el LNR y después de la clasificación clínica, se procederá a la remisión del paciente

al sistema de atención integral organizado por el Programa Nacional a nivel municipal y de áreas de salud.

- En el caso de HTLV-I tener en cuenta los pacientes con diagnóstico de:
 - ⊕ Leucemia-linfoma de células T del adulto
 - ⊕ Paraparesia espástica
 - ⊕ Micosis fungoide o linfoma cutáneo de células T
 - ⊕ Otras manifestaciones clínicas potencialmente asociadas

Criterios de inclusión

- Pacientes con resultado reactivo inicial para VIH por SUMA, que necesitan confirmación serológica.
- Pacientes con manifestaciones clínicas indicadoras de sida, que se decidan estudiar enviando las muestras directamente al LNR.
- Pacientes con sospecha clínica o epidemiológica de infección por HTLV-I para estudio serológico en el LNR. La tecnología SUMA aún no tiene reactivos para este retrovirus y todo el proceso de diagnóstico se realizará en el LNR.

Síntomas a recoger y examen físico a realizar

Las manifestaciones clínicas de la infección por VIH son muy diversas y afectan a todos los aparatos y sistemas en los diferentes estadios de la infección, por lo que en el caso de pacientes hospitalizados es necesario tener en cuenta todos los hallazgos recogidos en la historia clínica confeccionada en sala con el objetivo de

clasificar el estadio de la infección según OMS. En el caso de los atendidos en consultas externas se recogerán los datos positivos encontrados en el interrogatorio y examen físico y se dará una impresión diagnóstica sobre el estadio de la infección. En el caso de enfermedades asociadas a HTLV-I se precisarán los siguientes:

Paraparesia espástica tropical	
<p>Síntomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dificultad para la marcha • Disestesias o Parestesias • Frecuencia de la micción • Constipación intestinal • Disfunción sexual eréctil • Dolor lumbar persistente 	<p>Examen físico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marcha • Fuerza muscular • Reflejos • Clonus • Babinski • Otros signos piramidalismo
Leucemia-linfoma T del adulto (LLTA) y micosis fungoide	
<p>Síntomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Astenia • Anorexia • Pérdida de peso • Fiebre • Dolores óseos 	<p>Examen físico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones cutáneas • Coloración de las mucosas • Presencia de íctero • Adenopatías • Hepatomegalia • Esplenomegalia

Exámenes complementarios. Cronología de ejecución

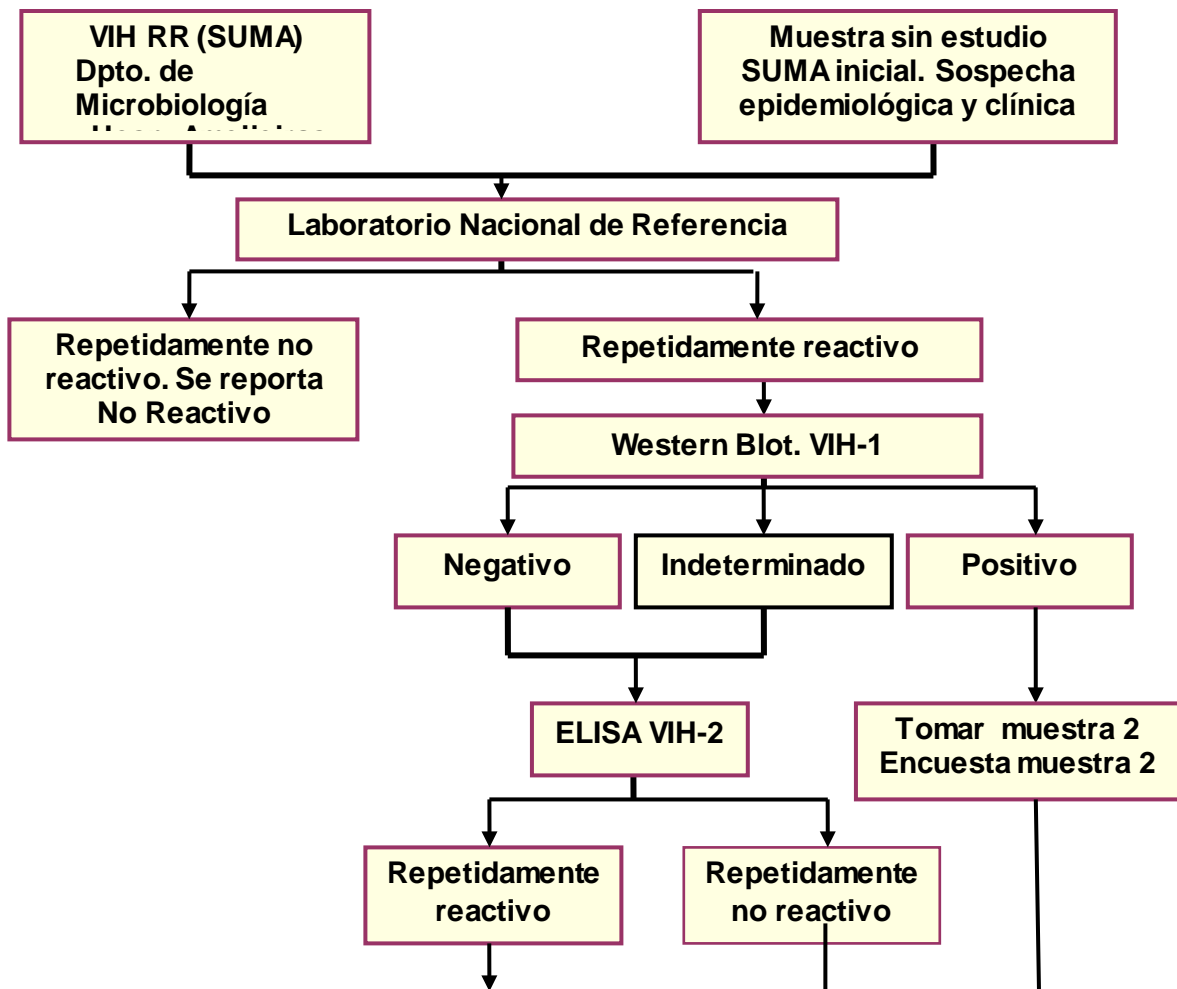
Para VIH

- Umelisa VIH ½ recombinante (SUMA) en el laboratorio de microbiología del Hospital Hermanos Ameijeiras.
- Remisión de las muestras repetidamente reactivas al LNR para continuar el algoritmo de confirmación.
- A los pacientes con una primera muestra confirmada positiva se les tomará la segunda muestra confirmatoria. En esta oportunidad se debe completar

la Encuesta de Segunda Muestra, según establece el Programa Nacional de Control y Prevención.

- Los pacientes con resultados indeterminados o dudosos en la prueba confirmatoria (Western Blot) serán evaluados para seguimiento sero epidemiológico según establece el Programa Nacional de Control y Prevención.
- Previa valoración en la Consulta de Infectología se podrán solicitar estudios de detección de antígeno o de detección de material genético viral (PCR) en pacientes con serología dudosa o negativa que cumplan criterios de sospecha clínica y epidemiológica (Ver algoritmo).

ALGORITMO DE DECISIÓN VIH



ALGORITMO DE DECISIÓN HTLV-I

-Pesquizado por enfermedad probablemente asociada o por sospecha epidemiológica
-Toma de muestra por Laboratorios Clínico o de Microbiología
-Envío de muestra al LNR

ELISA HTLV-I

Repetidamente reactiva

Repetidamente no reactiva

Wester Blot HTLV-I

Reportar No Reactivo

Negativo

Indeterminado

Positivo

Reportar negativo

Seguimiento en Consulta Infectología

-Tomar muestra 2
-Encuesta HTLV-I
-Tipificar con PCR
-Aislamiento viral
-Completar estu-

Reportar HTLV-I (+)
Clasificar
Seguimiento y tratamiento en el Hospital Hnos. Ameijeiras

- El Laboratorio de Microbiología tomará las muestras para pesquizaje de anticuerpos contra HTLV-I y las enviará directamente al LNR. La tecnología SUMA no cuenta aún con reactivos para este estudio.

- En el LNR se realizará el ELISA DAVIH HTLV-I. Las muestras repetidamente reactivas se llevarán a estudio confirmatorio con Western Blot.

- A los pacientes con resultado positivo se les tomará una segunda muestra confirmatoria que incluirá Western Blot, PCR y eventualmente secuenciación del genoma viral, se confeccionará la encuesta establecida para estos casos.

- Los que resulten indeterminados o dudosos en la prueba confirmatoria serán objeto de seguimiento seroepidemiológico en la consulta de Infectología.

- Los casos de PET incluyen:
 - ⊕ Estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo

 - ⊕ Electromiografía de miembros inferiores

 - ⊕ Electroencefalograma

⊕ Resonancia magnética nuclear de médula espinal

Los casos de LLTA incluyen:

⊕ Hemograma completo por hematología especial

⊕ Coagulograma

⊕ Química sanguínea (glicemia, creatinina, ALAT, ASAT, GGT, FAS, LDH)

⊕ Calcio en suero y orina

⊕ Survey óseo

⊕ Biopsia de ganglio, de médula y médulograma y biopsia de hígado

Criterios diagnósticos

Criterio serológico de positividad	
VIH-1	<ul style="list-style-type: none">• Western Blot con reactividad contra por lo menos dos glicoproteínas de envoltura (<i>gp 160, gp 120, gp 41</i>), con cualquier otra combinación de reactividad contra proteínas de los genes <i>gag</i> y <i>pol</i>
VIH-2	<ul style="list-style-type: none">• Western Blot con reactividad a por lo menos dos glicoproteínas de envoltura (<i>gp140, gp 105, gp 36</i>), con cualquier otra combinación de reactividad contra proteínas de los genes <i>gag</i> y <i>pol</i>
HTLV-I	<ul style="list-style-type: none">• Western Blot con reactividad a la glicoproteína de envoltura de 46 Kd combinada con reactividad a proteínas de gen <i>gag</i> (<i>p53, p24, p19</i>)
Resultado dudoso o indeterminado	
<ul style="list-style-type: none">• Cualquier patrón serológico diferente a la ausencia total de reactividad de la muestra estudiada	
Resultado negativo	
<ul style="list-style-type: none">• Ausencia de reactividad en el Western blot	

Criterios de diagnóstico clínico

Para VIH

Las manifestaciones clínicas indicadoras de SIDA se sospecharán y diagnosticarán sobre la base de los Criterios para la Definición de Caso y Clasificación de la infección por VIH y Sida de la OMS según aparecen en el Plan Estratégico Nacional 2014-2018. En el Hospital no se cuenta con la posibilidad de realizar conteos de subpoblaciones linfocitarias, mediciones de la carga viral ni estudios de secuenciación del genoma viral y de resistencia genotípica a los antirretrovirales, pero todas estas determinaciones se realizan en el LNR, IPK o laboratorios de la red nacional de atención al VIH/Sida. Una vez cada semana un transporte del LNR recoge las muestras tomadas para estos fines en la Consulta de Infectología del Hospital. Una vez concluido el diagnóstico y clasificación inicial del paciente, este será remitido a las instituciones que establece el Programa para el seguimiento y tratamiento especializado.

Para HTLV-I

- **Leucemia-linfoma T del adulto**

Linfoma no Hodgkin de células T, con linfadenopatias generalizadas, hepatoesplenomegalia, lesiones cutáneas a forma de eritema, nódulos o maculo papulosas, lesiones óseas líticas e hipercalcemia. Leucocitosis de 10 000 a 500 000, con 10 % de linfocitos atípicos en periferia. Infiltración

focal de médula ósea. En la biopsia de ganglio infiltrado difuso pleomórfico y células que recuerdan a las de Red Sternberg.

- **Paraparesia espástica tropical**

Síndrome piramidal con parálisis espástica progresiva, disfunción esfinteriana, debilidad proximal y luego difusa en miembros inferiores y progresión lenta sin remisión. Al examen se demuestran hiperreflexia, babinski y clonus aquiliano.

- **Micosis fungoide**

Lesiones cutáneas con infiltración por células T. Las lesiones pueden ser: eritema, nódulos, pápulas ó máculopapulares. (Ver protocolo de asistencia de Demartología al respecto).

- **Otras condiciones clínicas asociadas a la infección por HTLV-I**

El conocimiento del espectro de manifestaciones clínicas asociadas a este virus es un tema en desarrollo, por lo que se tendrán en cuenta otras posibles asociaciones y se atenderán las solicitudes de diagnóstico planteadas por los especialistas.

Clasificación clínica de la LLTA

- Forma aguda
- Linfoma
- Forma crónica
- Forma latente

Clasificaciones VIH/sida (Según Plan Estratégico Nacional 2014-2018)

Estadificación clínica de la infección por VIH en adultos (OMS)

Síntomas asociados a la infección por VIH	Estadio Clínico de la OMS
Asintomático	1
Síntomas Leves	2
Síntomas Avanzados	3
Síntomas Graves	4

Clasificación Inmunológica de la Infección por VIH

Inmunodeficiencia asociada al VIH	Valores de CD4
Ninguna o no significativa	> 500 céls /ml
Leve	350 a 499 céls /ml
Avanzada	200 a 349 céls /ml
Grave	< 200 céls /ml o < 15 %

Estadios clínicos de la OMS (Según Plan Estratégico Nacional 2014-2018)

Estadio clínico 1
Asintomático o con Linfadenopatía Generalizada Persistente

Estadio clínico 2

- Pérdida moderada de peso (menos del 10 % del peso corporal)
- Infecciones recurrentes de vías respiratorias
- Herpes Zoster
- Úlceras orales recurrentes
- Erupción papular pruriginosa
- Dermatitis seborreica
- Onicomycosis
- Queilitis angular

Estadio clínico 3

- Pérdida grave de peso idiopática (más del 10 % del peso corporal)
- Diarrea crónica idiopática más de un mes
- Fiebre persistente idiopática mayor de 37,5°C más de un mes
- Candidiasis oral persistente
- Leucoplasia vellosa oral
- Tuberculosis pulmonar
- Infecciones bacterianas graves
- Estomatitis, gingivitis o periodontitis ulcerativa necrotizante aguda
- Anemia (< 8 g/dl), neutropenia (< $0,5 \times 10^9/L$), y/o trombocitopenia crónica (< $50 \times 10^9/L$)

Estadio clínico 4

- Síndrome de consunción por VIH
- Neumonía por Pneumocystis
- Neumonía bacteriana grave recurrente
- Infección crónica por Herpes simple superficial de más de un mes de duración o visceral de cualquier duración.
- Criptococosis extrapulmonar
- Infección diseminada por micobacterias no TB
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Criptosporidiasis crónica
- Isosporiasis crónica
- Micosis sistémica

<ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis esofágica o de tráquea, bronquios o pulmones • Tuberculosis extrapulmonar • Sarcoma de Kaposi • Citomegalovirus (retinitis u otras) • Neurotoxoplasmosis • Encefalopatía por VIH 	<p>(histoplasmosis, coccidioidomicosis)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Septicemia recurrente (incluye salmonella no tifoidea) • Linfoma cerebral o de células B • Carcinoma cervical invasivo • Leishmaniasis atípica diseminada • Nefropatía o miocardiopatía asociada al VIH
---	---

Tratamiento

Para VIH

Se abordará el tratamiento sintomático y el tratamiento de las infecciones oportunistas diagnosticadas según el criterio del médico de asistencia o de acuerdo a las consideraciones emanadas de la interconsulta de Infectología mientras el paciente se encuentre hospitalizado o en estudio ambulatorio.

Una vez confirmado el diagnóstico de infección por VIH se presentará resumen del caso y proposición del esquema de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) a la Comisión Provincial de Terapia Antirretroviral de La Habana. En esa Comisión se define en qué consulta municipal se seguirá al paciente.

**Criterios para el inicio del tratamiento antirretroviral (TAR);
según Plan Estratégico Nacional 2014-2018**

- Si CD4 menor o igual a 500 células/ml
- Priorizar personas con infección severa-avanzada o con CD4 menor o igual a 350 células/ml
- Iniciar independientemente del estadio clínico y del estado inmunológico en las siguientes situaciones:
 1. Tuberculosis activa
 2. Co-infección con VHB o VHC
 3. Gestantes
 4. Carga viral por encima de 100 000 copias / ml
 5. Pareja seropositiva de gestante VIH negativa
 6. Parejas sero-discordantes aunque tengan CD4 >500 células/ml

Esquemas terapéuticos en uso, según Plan Estratégico Nacional 2014-2018

Primera línea:

(Esquemas basados en dos inhibidores de la reverso transcriptasa análogos de nucleósidos y uno no análogo)

- Zidovudina + Lamivudina +Nevirapina

- Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz
- Tenofovir + Lamivudina + Nevirapina
- Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz
- Además se pueden combinar las formulaciones fijas

Atripla (Tenofovir + Entricitabina + Efavirenz) o

Truvada (Tenofovir +Entricitabina)

No utilizar Nevirapina en mujeres con CD4 mayor de 250 ni en hombres con CD4 mayor de 400 céls/ml, por el mayor riesgo de hepatotoxicidad.

Si el paciente presenta anemia preferir iniciar con Tenofovir y no Zidovudina

En la coinfección con hepatitis B utilizar Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz

En la coinfección con TB utilizar Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz

Tenofovir y Zidovudina pueden ser sustituidas por Abacavir si están contraindicadas o se presentan reacciones adversas.

Segunda línea

(Esquemas basados en dos inhibidores de la reverso transcriptasa análogos de nucleósidos y un inhibidor de proteasa potenciado con Ritonavir)

- Abacavir + Lamivudina + Kaletra (Lopinavir/Ritonavir)

- Tenofovir + Lamivudina + Atazanavir/Ritonavir
- Zidovudina + Lamivudina + Saquinavir/Ritonavir

Si en la primera línea se utilizó Zidovudina, en la segunda se utilizará Tenofovir + Lamivudina o Abacavir.

Si en la primera línea se utilizó Tenofovir, en la segunda se utilizará Abacavir + Lamivudina o Zidovudina.

Utilizar Abacavir con precaución en pacientes con alto riesgo cardiovascular o cargas virales superiores a 100 000 copias/ml.

Tercera Línea

Se emplearán en pacientes con fracaso a tres o más esquemas, previa discusión y aprobación por el Comité Nacional de Evaluación del Tratamiento, en este escenario se tendrán en cuenta los resultados de estudios de resistencia a los antirretrovirales realizados al paciente.

Pertencen a la Tercera línea los siguientes antirretrovirales:

- Darunavir
- Tripanavir
- Raltegravir

- Enfuvirtide
- **Para HTLV-I**

No existen suficientes evidencias, por falta de resultados de ensayos clínicos bien diseñados, sobre la utilidad de los antirretrovirales en el tratamiento de la infección por HTLV-I. Sin embargo, los antirretrovirales e inmunomoduladores se están utilizando cada vez más en el marco de protocolos de investigación.

En el tratamiento de las enfermedades asociadas se aceptan las medidas siguientes:

LLTA

- Poliquimioterapia convencional (vincristina + ciclofosfamida + prednisolona + doxorubicina, con ó sin metotrexate)
- En investigación
 - ⊕ Zidovudina 200 mg 5 veces al día + interferón- α recombinante: 5 a 10 millones U/día)
 - ⊕ Anticuerpos monoclonales contra receptores de IL-2
 - ⊕ Transplante de médula ósea

PET

- Esteroides
- Relajantes musculares (baclofen)
- Fisioterapia y rehabilitación

- En investigación:
 - ⊕ Inmunomoduladores (interferón- α recombinante, factor de transferencia)
 - ⊕ Antirretrovirales (zidovudina y otros)

Criterios de remisión

- Los pacientes seropositivos al VIH se remitirán al IPK o a los Centros Provinciales de Higiene y Epidemiología después de la confirmación del diagnóstico por el LNR.
- Debido a la alta frecuencia de resultados iniciales falsos reactivos no debe ser remitido ningún paciente que no cumpla este requisito.
- Los pacientes con enfermedades asociadas al HTLV-I serán valorados por los servicios de hematología, neurología o dermatología según corresponda.

INDICADORES

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	% de completamiento de personal calificado y personal auxiliar entrenado en el tema del PA	>95%
Recursos materiales	% de aseguramiento del instrumental y equipos médicos según PA	≥95%
	% de disponibilidad de los medicamentos expuestos en el PA	≥95%
	% de disponibilidad de los recursos para la aplicación de investigaciones	≥95%
Recursos Organizativos	% de disponibilidad del diseño organizativo para aplicar el PA	≥95%
	% de planillas para la recogida de datos del PA	100%
	% de la base de datos electrónica	100%
Indicadores de procesos		Estándar
% de pacientes remitidos con diagnóstico infección por		>90%

VIH/Sida, después de su confirmación por médico de asistencia de cada caso	
% de pacientes que fueron estudiadas sus muestras en el LNR y comunicado el resultado al médico asistencia en una semana o menos	>80%
% de confección de las encuestas de segunda muestra confirmatoria en todos los casos, en el momento de toma de la segunda muestra	>80%
Indicadores de resultados	Estándar
% de pacientes con infección por HTLV-I con estudio familiar y de contactos completo a los tres meses siguientes a su detección.	>85%
% de pacientes reportados incorporados al Programa Nacional de Control y Prevención del VIH/Sida en la semana de su detección.	>80%
% de pacientes con HTLV-I en seguimiento y control según lo regula este PA	>80%

Información a pacientes y familiares

- Se seguirán los lineamientos generales del Programa Nacional de Control y Prevención del VIH/Sida que exige el consejo pre "test " y post "test. Esto es, se explicará la necesidad del estudio y se informará posteriormente su resultado de forma confidencial. Este procedimiento también se seguirá para los casos de HTLV-I.
- Los casos de infección por VIH confirmados serán informados sobre aspectos básicos relacionados con esta condición, fundamentalmente con su seguimiento y tratamiento según establece el Programa Nacional de Control y Prevención del VIH/Sida. Los pacientes no serán remitidos a sus áreas de salud hasta que no hayan recibido esta información.
- Los pacientes con diagnóstico de HTLV-I serán informados sobre aspectos epidemiológicos de esta infección, fundamentalmente sobre la necesidad

de estudios familiares y de contactos sexuales. Estos estudios se facilitarán en la consulta de Infectología con el apoyo epidemiológico del Programa Nacional ITS/ VIH/Sida. Cuando se trate de alguna enfermedad asociada a este retrovirus se les informará las características de la misma y las particularidades del seguimiento y tratamiento, que se realizarán en la consulta de Infectología y los servicios relacionados del Hospital Hermanos Ameijeiras. Estos pacientes no serán remitidos.

- En general, los estudios que se realizarán no implican procedimientos riesgosos y serán siempre debidamente explicados por los médicos de asistencia, excepto en los casos de Leucemia-Linfoma T del adulto que requieren muestras de tejidos para biopsias. En estos casos se seguirán las especificaciones de los protocolos de atención a las neoplasias del sistema hemolinfopoyético.

Bibliografía

Blanco M, Machado LY, Diaz HM, Romay D, Ruiz N, Silva E.(2015) HIV-1 genetic variability in Cuba and implications for transmission and clinical progression. MEDICC Review; 17 (4): 25-31

Departamento del Programa ITS/VIH/SIDA- (2013). Plan Estratégico Nacional para la Prevención y el Control de las ITS y el VIH/SIDA 2014-2018. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Editorial Lazo Adentro. Unidad de Promoción de Salud y Prevención de Enfermedades. La Habana, diciembre 2013. ISBN: 978-959-283-115-5

Díaz HM, Machado LY, Martínez L, Ruiz NM, Romay D, Dubed M, Blanco M. (2014) Resistencia a drogas antirretrovirales en pacientes infectados por VIH-1 con fallo a la terapia antirretroviral en una consulta externa de La Habana durante el año 2012. Revista Cubana de Medicina; 53 (4): 445-455

Díaz HM, Pérez MT, Lubián AL, Nibot C, Cruz O, Silva E, Rolo F, Izquierdo M. (2011) HIV Detection en Cuba: Role and Results of the National Laboratory Network. *MEDICC Review*; 13 (2): 9-13

Díaz HM, Machado LY, Dubed M, Martínez L, Ruiz N, Blanco M. (2014) Evolución rápida de la resistencia a drogas antirretrovirales en dos pacientes infectados por VIH-1. *Revista Cubana de Medicina*; 53 (2)

Díaz HM, Álvarez N, Muñío JE, Lubián AL, Martín D, Díaz DF, Blanco M. (2010) Infección por el HTLV-I en pacientes con síndromes linfoproliferativos en dos sitios centinelas de Cuba. *Rev Panam Salud Pública* 27 (1): 17-22

Díaz HM, Nibot S, Cruz O, Blanco M, Sánchez J, Lubián AL. (2010) Seguimiento seroepidemiológico de contactos sexuales de individuos seropositivos al HTLV-I en Cuba. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 61 (3): 269-74

Lubián AL, Díaz HM, Silva E, Pérez MT, Cruz O, De la Fuente Arbola JL, et al (1998) Seroprevalencia de la infección por HTLV-I en diferentes grupos de riesgo estudiados en Cuba. *Rev Cubana Med*, 37(4): 199-204

Machado LY, Díaz HM, Martínez O, Blanco M, Martínez L, Dubed M, Ruiz NM, Silva E. (2014) Variantes genéticas del VIH-1, resistencia transmitida a drogas antirretrovirales y progresión clínica en pacientes cubanos no tratados. **Revista Panamericana de Infectología**; 16 (4): 221-225

Machado LY, Díaz HM, Noa E, Martín D, Blanco M, Díaz DF, et al. (2014) Phylogenetic analysis of Human Immunodeficiency Virus type 2 isolated from Cuban individuals. *AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES*; 30 (8): 823-826

Machado LY, Martínez O, Díaz HM, Blanco M, Noa E, Romay D, Dubed M. (2015). Origin and evolutionary history of HIV-2 in Cuba. *JIAS*; TUPea050 ISSN 1758-2652

Machado LY, Navea L, Díaz HM, Blanco M, Dubed M, Romay D, et al. (2013). . Phylogenetic Analysis of Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 Isolated from Cuban Individuals. *AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES*; 29 (8): 1168-72

World Health Organization (2016). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data ISBN 978 92 4 154968 4 (NLM classification: WC 503.2)

World Health Organization (2016). Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations, update. ISBN 978 92 4 151112 4 (NLM classification: WC 503.6)

World Health Organization (2016). Plan de acción para la prevención y el control de la infección por el VIH y las infecciones de transmisión sexual 2016-2021
RESOLUCIÓN CE158.R6

.