

Recomendaciones
de **tratamiento**
Antirretroviral



Ministerio
de SALUD



**Ministerio de Salud Pública
Dirección General de la Salud
Área Programática ITS-VIH/Sida**

**RECOMENDACIONES DE
TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL**

Uruguay 2018

REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

Ministerio de Salud Pública

Ministro

Dr. Jorge Basso

Sub Secretario

Dr. Jorge Quian

Dirección General de la Salud

Dra. Raquel Rosa

Sub Dirección General de la Salud

Dr. Gilberto Ríos

Coordinación

Dra. Susana Cabrera.
Área Programática ITS-VIH/Sida

Equipo Técnico Asesor

Zaida Arteta¹
Pablo Cappuccio²
Héctor Chiparelli³
Virginia González⁴
Mariana Guirado^{1,4}
Stella Gutiérrez⁴
Maynés López⁵
Susana Pereira²
Graciela Pérez¹
Dora Ruchansky³
Ana Visconti^{4,6}

1. Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

2. Sociedad de Infectología Clínica del Uruguay.

3. Unidad de Virología. Departamento de Laboratorios de Salud Pública. División Epidemiología. DIGESA. MSP.

4. Policlínica obstétrico Pediatría del Centro Hospitalario Pereira Rossell. ASSE.

5. Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

6. Responsable Área Programática Salud Sexual y Reproductiva. DIGESA. MSP

Glosario

AAD	Antivirales de acción directa
ARV	Antirretrovirales
BID	2 veces días
CHPR	Centro Hospitalario Pereira Rossell
CK	Creatin Kinasa
CV	Carga viral
EG	Edad Gestacional
HBsAg	Antígeno superficie de hepatitis B
HBsAc	Anticuerpo superficie de hepatitis B
IMC	Índice de masa corporal
INI	Inhibidores de integrasa
INTR	Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa
INNTR	Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa
IP	Inhibidores de proteasa
ITS	Infecciones de Transmisión Sexual
MSP	Ministerio de Salud Pública
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCR	Reacción en Cadena de Polimerasa
PNA	Primer Nivel de Atención
QD	1 vez al día
RA	Reacciones adversas
RFP	Rifampicina
RHS	Reacción de hipersensibilidad
RPR	Rapid Plasma Reagin
Sida	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SNC	Sistema Neurológico Central
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculosis
TV	Transmisión Vertical
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
VHB	Virus de hepatitis B
VHC	Virus de hepatitis C
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VPH	Virus Papiloma Humano

Siglas de antirretrovirales

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ATV	Atazanavir
ATV/r	Atazanavir/ritonavir
AZT	Zidovudina
DTG	Dolutegravir
DRV/r	Darunavir/ritonavir
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirine
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
MVC	Maraviroc
NVP	Nevirapina
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirine
SQV	Saquinavir
TAF	Tenofovir alafenamida
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TDF/XTC	Tenofovir/emtricitabina o tenofovir/lamivudina
T20	Enfuvirtide

El descenso de la morbi-mortalidad por VIH/Sida ha sido establecido como meta en nuestro país en el marco de los Objetivos Sanitarios Nacionales 2020, lo que se inscribe en compromisos internacionales como la Declaración Política de las Naciones Unidas sobre el VIH-Sida de 2016 y los Objetivos de Desarrollo Sostenible para el 2030. En este contexto, se han acordado estrategias de intervención, fortaleciendo las acciones en prevención de ITS-VIH, tratamiento y apoyo a las personas afectadas. La universalización del tratamiento antirretroviral (TARV) se constituye en una de las estrategias priorizadas para alcanzar los mejores estándares de salud de los afectados y para detener la transmisión de la infección. Este último resultado ha comenzado a evidenciarse en nuestro país, donde en los últimos años se verifica un descenso en los nuevos casos de VIH y se ha alcanzado la meta de eliminación de la transmisión vertical en 3 años consecutivos.

El TARV, en constante avance, es la estrategia terapéutica que bien conducida (logrando carga viral indetectable) permite que las personas con VIH tengan una expectativa vital similar a las personas sin VIH, libre de síntomas y con buena calidad de vida, que evita la transmisión perinatal permitiendo que los niños expuestos nazcan sin VIH, así como incidiendo en la disminución de la transmisión sexual. Para que estos objetivos se cumplan es requisito indispensable el compromiso bidireccional que asumen el equipo de salud y el usuario afectado. El primero asume la responsabilidad de proponer y conducir adecuadamente el TARV, mientras que el segundo asume el compromiso de incorporar el tratamiento como un hábito a su rutina de vida de manera permanente.

En este contexto, el Ministerio de Salud Pública, rector de las políticas sanitarias, es responsable de trasladar la más sólida evidencia científica en una política pública accesible y sustentable. Para ello, con el apoyo de expertos y en base a análisis de costo-eficacia, elaboró estas recomendaciones de TARV para adultos y niños.

Las recomendaciones contenidas en este documento proponen una estandarización de planes de tratamiento, considerando que la gran mayoría de los pacientes se benefician de estos planes potentes, simplificados y tolerables, evitando la dispersión de la prescripción que atenta contra un uso racional de las herramientas terapéuticas que son finitas. Por otra parte, el MSP se posiciona respecto a aquellos fármacos que no son considerados en los esquemas preferidos, pero que al estar disponibles en nuestro medio requiere de la

elaboración de orientaciones respecto a su posible rol en la terapia, cuando médicos y prestadores deciden utilizarlos.

En definitiva, el presente documento constituye un marco que regula el uso de recursos terapéuticos, en base a criterios de eficacia, accesibilidad y sustentabilidad constituyéndose en garante del ejercicio del derecho a la salud de personas que hoy viven con VIH.

Por último en nombre del Ministerio de Salud Pública quiero agradecer a todos quienes colaboraron con la presente guía en forma desinteresada. Tener referentes comprometidos con su trabajo y con difundir sus conocimientos, es un gran respaldo para la administración.

Dr. Jorge Quian
Subsecretario del Ministerio de Salud Pública
Presidente de la CONASIDA

PARTE 1. Tratamiento Antirretroviral en personas adultas con VIH

Capítulo I. Objetivos e inicio del TARV.....	15
Capítulo II. Pauta de evaluación y seguimiento.....	18
Capítulo III. Recomendaciones de planes de TARV de inicio	21
Capítulo IV. Componentes del plan de inicio	23
Elección del 3er antirretroviral del plan de inicio	23
Elección de la asociación de Inhibidores Nucleosídicos de la Transcriptasa Reversa.....	30
Capítulo V. Otros antirretrovirales.....	36
Capítulo VI. Tuberculosis.....	43
Capítulo VII. Mujer embarazada.....	45
TARV en la mujer embarazada	45
Profilaxis pre-exposición en mujeres embarazadas y/o en período de lactancia	47
Recomendaciones de abordaje de mujer embarazada con VIH: TARV y finalización del embarazo	48
Capítulo VIII. Estrategias de cambio de TARV por razones diferentes al fallo.....	51
Bibliografía.....	55

PARTE 2. Tratamiento Antirretroviral en niños/niñas y adolescentes

Introducción	65
Capítulo I. Recién nacido expuesto. Diagnóstico de infección.....	67
Quimioprofilaxis	67
Diagnóstico de infección VIH	68
Capítulo II. Tratamiento Antirretroviral en infección por VIH confirmada	69
Esquema de vacunación en el niño infectado con VIH	71
Bibliografía.....	72

ANEXO. Consideraciones generales respecto a interacciones, reacciones adversas y toxicidades de antirretrovirales.	73
---	----

PARTE 1. Tratamiento Antirretroviral en personas adultas con VIH

Tabla 1. Exámenes de evaluación inicial y seguimiento de pacientes con previo al inicio TARV y en seguimiento	18
Tabla 2. Planes de TARV recomendados en 1ª línea.....	21
Tabla 3. Resumen de recomendaciones, contraindicaciones y precauciones según 3er ARV	23
Tabla 4. Ventajas y desventajas de efavirenz	24
Tabla 5. Consideraciones para precaución o exclusión del uso de efavirenz.....	24
Tabla 6. Ventajas y desventajas de dolutegravir	26
Tabla 7. Consideraciones para precaución en el uso de dolutegravir.....	27
Tabla 8. Ventajas y desventajas de raltegravir	28
Tabla 9. Consideraciones para precaución en el uso de raltegravir	29
Tabla 10. Combinaciones de INTR recomendados.....	30
Tabla 11. Resumen de recomendaciones, contraindicaciones y precauciones por INTR	31
Tabla 12. Ventajas y desventajas de tenofovir	32
Tabla 13. Consideraciones para precaución o exclusión del uso de tenofovir.....	33
Tabla 14. Ventajas y desventajas de abacavir	34
Tabla 15. Consideraciones para precaución o exclusión del uso de abacavir	34
Tabla 16. Oportunidad de inicio de TARV según recuento de CD4 en paciente cursando tuberculosis.....	43
Tabla 17. Esquemas preferidos de TARV en la mujer embarazada.....	45
Tabla 18. Combinaciones de TARV que pueden utilizarse en el embarazo	46
Tabla 19. Recomendación de PrEP durante el embarazo y lactancia.....	48
Algoritmo 1. Recomendaciones de TARV en mujer embarazada VIH positiva	49
Algoritmo 2. Recomendaciones de vía de finalización y TARV en mujeres embarazadas VIH positivas.....	50
Tabla 20. Cambio de un INTR para prevenir y/o revertir toxicidad específica.....	52
Tabla 21. Antirretrovirales candidatos para switch según tipo de toxicidad, interacción o simplificación	53

PARTE 2. Tratamiento Antirretroviral en niños/niñas y adolescentes

Tabla 1. Profilaxis con ARV para recién nacidos expuestos.....	68
Tabla 2. Recomendaciones de TARV de inicio en niños/as con infección por VIH según edad.....	70

ANEXO.

Tabla 1. Reacciones adversas y toxicidades de los Inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa reversa (INTR).....	74
Tabla 2. Reacciones adversas y toxicidades de los Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR).....	76
Tabla 3. Reacciones adversas y toxicidades de los Inhibidores de la proteasa (IP).....	78
Tabla 4. Reacciones adversas y toxicidades de Inhibidores de integrasa.....	81
Tabla 5. Reacciones adversas y toxicidades de Inhibidor de correceptores (CCR5).....	82
Tabla 6. Reacciones adversas y toxicidades de Inhibidor de la fusión.....	82

En el presente documento se reconocen los conceptos de orientación sexual e identidades de género como relevantes en la atención de salud. No obstante, a los efectos de la redacción, dentro de esta publicación y para facilitar la lectura no se realiza discriminación de términos en femenino/masculino en la mayor parte del documento. Cuando sea necesario se especificará si por el contrario se está haciendo mención a orientaciones/prácticas sexuales, o a identidad de género concretas (por ejemplo nombrando a gay, mujeres o varones trans).



PARTE 1

**TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
EN PERSONAS ADULTAS
CON VIH**

OBJETIVOS E INICIO DE TARV

El tratamiento antirretroviral (TARV) en base a la asociación de fármacos antirretrovirales (ARV), se realiza con los siguientes objetivos:

- a. Aumentar la expectativa de vida de personas con VIH, por reducción de la mortalidad por Sida y enfermedades relacionadas
- b. Mejorar la calidad de vida disminuyendo la morbilidad asociada al VIH
- c. Prevención de nuevas infecciones interrumpiendo la cadena de transmisión

Estos objetivos pueden cumplirse a través del mantenimiento de la carga viral (CV) plasmática indetectable de forma sostenida en las personas con VIH

Recomendaciones para inicio:

- El TARV está indicado y debe ser ofrecido a todas las personas con diagnóstico de VIH, independientemente del recuento de CD4
- El inicio del TARV debe proponerse desde la primera consulta, aún sin contar con resultados de población linfocitaria ni CV. Se ha demostrado que un inicio rápido aumenta la vinculación, retención en cuidados y el tiempo a lograr la CV suprimida
- En mujeres embarazadas se debe iniciar desde la primera prueba reactiva de VIH, sin esperar la confirmación
- En algunas situaciones puede diferirse transitoriamente el inicio:
 - cursando algunas infecciones oportunistas que requieren un tratamiento específico inicial (en general no más de 4 semanas)
 - en aquellos que requieren intervenciones adicionales para apoyar la adherencia o por preferencia de la persona, siempre y cuando no exista riesgo inminente de complicaciones por inmunodepresión severa

Iniciar el TARV precozmente independientemente del recuento de CD4 impacta beneficiosamente en la supervivencia y disminuye la incidencia de eventos relacionados al VIH (Sida o no Sida). La CV suprimida es un factor determinante para el logro de estos resultados, ya que minimiza el estado de activación inflamatoria crónica resultante de la replicación viral.

El inicio precoz del TARV además se asocia a menor surgimiento de resistencia a ARV. La viremia es el principal determinante de la transmisión del VIH, por lo que su supresión a niveles de indetectabilidad se constituye en un factor protector. Existe fuerte evidencia de prevención de la transmisión entre parejas heterosexuales serodiscordantes y recientemente se ha demostrado este efecto protector entre parejas de varones gay. Es bien conocido este efecto preventivo sobre la transmisión perinatal cuando mujeres embarazadas con VIH mantienen supresión virológica bajo TARV. Dado que no es posible establecer con certeza que la indetectabilidad sea permanente, sumado a la posibilidad de transmisión de otras infecciones de transmisión sexual, siempre se asesorará acerca de la importancia del uso de preservativos en todas las relaciones sexuales.

La clave para el logro de la CV suprimida es la adherencia al TARV. Diversas condiciones se reconocen asociadas a pobre adherencia, algunas de ellas en relación a características del individuo y su entorno: factores clínicos (deterioro neurocognitivo, condiciones psiquiátricas no tratadas), factores sociales (falta de sostén familiar y social, privación de libertad, situación de calle), factores comportamentales (consumo problemático de sustancias). **Dado el incuestionable beneficio del tratamiento, ninguna de estas condiciones es criterio de exclusión del TARV y si lo son para implementar las medidas de apoyo necesarias para facilitar el acceso y la retención en cuidados.**

Por otra parte se reconocen factores externos como aquellos asociados al sistema de salud (dificultades de acceso), tipo de atención (atención fragmentada o muy centralizada) y a los fármacos ARV (número de comprimidos, reacciones adversas). Superar estos obstáculos requiere de cambios estructurales que permitan un abordaje acorde al cambio de paradigma, VIH

como enfermedad crónica^{7 8}, por lo que se sugiere como recomendaciones adicionales para mejorar la vinculación, seguimiento y retención en cuidados de salud:

- Disponibilidad y preferencia por co-formulaciones de dosis fija de antirretrovirales
- Implementar un modelo de atención de enfermedades crónicas incluyendo dispensación crónica de fármacos, flexibilización en la periodicidad de las visitas al especialista según situación clínica
- Promover el seguimiento longitudinal integral con participación activa de Medicina Familiar y Comunitaria en un modelo de atención compartida y complementaria con el nivel de especialidad en VIH
- Implementar un modelo centrado en las necesidades de las personas, que tenga en cuenta la diversidad de situaciones de contacto con el sistema de salud (horarios, niveles de atención, situación socio-económica, etc)

7. Objetivos Sanitarios Nacionales 2020 Objetivos Estratégico 2 (Disminuir la carga prematura y evitable de morbilidad y discapacidad), en el Resultado Esperado 2.3 (Reducción la morbilidad por VIH/Sida), se destacan como áreas de intervención: Área de intervención 33. Acceso a atención de calidad a personas con VIH adoptando un modelo de atención de enfermedad crónica con características de accesibilidad, longitudinalidad, integralidad y libre de discriminación.

8. Pautas de Atención a Personas con VIH en el PNA. MSP, 2016

PAUTA DE EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

El control clínico debe estar dirigido a evaluar el estado de salud general, así como comorbilidades y co-infecciones, consumo de sustancias, medicamentos y hierbas u otros productos de medicina alternativa, salud sexual y reproductiva incluyendo prácticas sexuales, vacunas, situación laboral, social y familiar.

Debe asesorarse sobre hábitos saludables, medidas de prevención, posibilidades de procreación, beneficios del TARV jerarquizando la adherencia e investigando sobre preconceptos y conocimientos acerca del VIH y su tratamiento.

Se debe poner especial énfasis en la CAPTACIÓN de CONTACTOS para estudio, la cual la puede realizar el propio paciente o con apoyo del profesional, respetando y garantizando estrictamente la confidencialidad.

Tabla 1. Exámenes de evaluación inicial y seguimiento de pacientes previo al inicio TARV y en seguimiento

Evaluación	Inicial	Según necesidad	c/6 meses	Anual
Anamnesis y examen Físico	√	√	√	√
VIH confirmatorio	√			
CD4	√	√ (1)		√ (2)
Carga viral	√ (3)		√	
Test de resistencia	√ (4)	√ (4)		
HLA-B*5701	√	√ (5)		
PPD	√			√ (6)
Rx tórax	√	√		

VHB	√ ⁽⁷⁾			
VHC	√			√ ⁽⁸⁾
VDRL o RPR	√	√ ⁽⁹⁾		√
ITS mujeres: <i>Trichomonas</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i>	√	√		√
ITS sexo anal receptivo: <i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> rectal	√	√		√
Citología cervical	√	√ ⁽¹⁰⁾		√ ⁽¹¹⁾
Considerar citología anal: sexo anal receptivo o evidencia de VPH de cuello de útero o verrugas genitales	√	√ ⁽¹²⁾		
Glicemia y lípidos	√	√		√
Enzimas hepáticas	√	√	√ ⁽¹³⁾	√
Urea, creatinina	√		√ ⁽¹⁴⁾	√
Examen de orina: glucosa, proteínas.	√ ⁽¹⁴⁾		√ ⁽¹⁴⁾	√
Ionograma: potasio, sodio, fósforo, calcio	√ ⁽¹⁴⁾		√ ⁽¹⁴⁾	√
Hemograma	√	√ ⁽¹⁵⁾		√

⁽¹⁾ Inicio: a las 8–12 semanas; Cambio de TARV c/6 meses en el primer año post cambio. ⁽²⁾ Periodicidad anual en pacientes bajo TARV estables. ⁽³⁾ Inicio con EFV: a las 4–6 semanas; a las 8–12–24 semanas; c/6 meses cuando se obtiene CV indetectable. Inicio con otro plan: c/3–4 meses en primer año, luego con CV indetectable c/6 meses. ⁽⁴⁾ Previo al inicio de TARV en: primoinfección, infección reciente (VIH negativo previo ≤ 12 meses), embarazo, niño/a. En el fallo virológico. ⁽⁵⁾ Previo al uso de ABC. ⁽⁶⁾ Si inicial negativo y no recibí profilaxis. ⁽⁷⁾ HBsAg, HBsAc no reactivos: vacunar. HBsAg reactivo: confirmar infección crónica (persistencia 6 meses) y completar evaluación. ⁽⁸⁾ Si inicial es negativo, si es reactivo completar evaluación. ⁽⁹⁾ Sospecha o riesgo: múltiples parejas sexuales, uso no consistente de condón, trabajadoras/es sexuales. ⁽¹⁰⁾ En el primer año realizar c/6 meses; con 2 citologías normales anual. ⁽¹¹⁾ Luego de 3 PAP normales se puede espaciar. ⁽¹²⁾ No existen recomendaciones bien definidas y el acceso en nuestro medio aún es restringido, podría realizarse cada 3 años si la inicial es normal. ⁽¹³⁾ En coinfección VHB, VHC. ⁽¹⁴⁾ Uso de tenofovir: cálculo del clearance de creatinina: hombres = (140 – edad en años) x peso en KG/72 x creatinina sérica; mujeres: (140 – edad en años) x peso en Kg x 0.85/72 x creatinina sérica. ⁽¹⁴⁾ Riesgo de síndrome de Fanconi: hipofosfatemia, hipocalcemia, proteinuria, glucosuria y acidosis metabólica. ⁽¹⁵⁾ Uso de zidovudina: hemograma a las 8, 12 y 6 meses post inicio, luego anual o según síntomas.

TEST DE RESISTENCIA

El test de resistencia genotípico se realizará en las siguientes situaciones:
En pacientes sin TARV:

- ✓ Primoinfección (cuadro clínico compatible con síndrome retroviral agudo)
- ✓ Infección reciente (prueba diagnóstica de VIH previa negativa menor a 12 meses)
- ✓ Mujeres embarazadas
- ✓ Recién nacidos infectados

En pacientes con TARV:

- ✓ Fallo virológico: al menos 2 cargas virales consecutivas mayores a 1.000 copias/ml, con un mínimo de 6 meses de TARV

RECOMENDACIONES DE PLANES DE TARV DE INICIO

Las recomendaciones de asociaciones de ARV para la construcción de un plan inicial se basan en:

- Potencia y eficacia: capacidad de suprimir la CV a niveles indetectables de manera prolongada
- Tolerabilidad: capacidad de no provocar o provocar efectos adversos mínimos y/o rápidamente reversibles
- Sencillez: presentaciones co-formuladas que permitan el uso de un bajo número de comprimidos y posología una vez al día
- Opciones de secuenciación, ante un eventual fallo, que permita la construcción de un nuevo plan accesible y con un limitado número de comprimidos
- Costo – efectividad

Tabla 2. Planes de TARV recomendados en 1ª línea

	Plan de TARV	Combinación de:	
		2 INTR	3er ARV
Preferidos	TDF/XTC/EFV ¹	TDF/XTC ²	EFV
	TDF/XTC + DTG o, ABC/3TC/DTG	TDF/XTC ² o, ABC/3TC	DTG DTG
Alternativos	TDF/XTC + RAL*	TDF/XTC ²	RAL*
	AZT/3TC + EFV o DTG o RAL*	AZT/3TC	EFV, DTG o RAL

***RAL** especialmente indicado en: Gestación \geq 24 semanas con CV detectable; tratamiento anti-BK como alternativa a EFV; para evitar interacciones medicamentosas; profilaxis post-exposición (alternativo).

¹XTC significa FTC o 3TC

²Se recomienda evaluar la sustitución de TDF/FTC por TAF/FTC caso a caso cuando esté disponible en Uruguay

TDF + 3TC puede ser utilizado en lugar de TDF/FTC

Abreviaturas: INTR (inhibidor nucleosídico/nucleotídico de la transcriptasa reversa); TDF/FTC (tenofovir/emtricitabina); 3TC (lamivudina); ABC (abacavir); AZT (zidovudina); EFV (efavirenz); DTG (dolutegravir); RAL (raltegravir)

La utilización de la barra "/" significa co-formulación, el signo "+" significa que se trata de fármacos separados.

El inicio con un plan en base a DTG se prefiere – aunque no es exclusivo – para:

- Pacientes con infección aguda o reciente (menor a 1 año) a ajustar por test de resistencia
- Pacientes con inmunodepresión severa (CD4 < 200 cel/mL)
- Pacientes con infección por VIH-2

Recientemente se ha descrito asociación entre el uso de DTG en el período periconcepcional con defectos del tubo neural, esta asociación no fue encontrada en los ensayos clínicos. Por esta razón y a la espera de una evidencia mas fuerte, la OMS realiza algunas recomendaciones que se resumen a continuación. Ante la indicación de DTG en mujeres con potencial de concebir:

- deberá realizarse una evaluación integral, brindar información sobre este riesgo potencial y promover que la usuaria tome una decisión informada.
- Se pondrá especial énfasis en asegurar el acceso a métodos anticonceptivos cuando así lo requiera (prefiriendo doble método).
- En aquellas mujeres que manifiesten su decisión de planificar un embarazo o en aquellas donde el uso de anticonceptivos no es certero, se ofrecerá una alternativa terapéutica, de preferencia EFV.

COMPONENTES DEL PLAN DE INICIO

ELECCIÓN DEL 3ER ANTIRRETROVIRAL DEL PLAN DE INICIO

Los planes recomendados en la tabla 1, probablemente sean adecuados para el total de pacientes que iniciarán TARV. Sin embargo se deben tener algunas consideraciones para optar por uno u otro según su capacidad de interacciones y contraindicaciones.

Se recomienda siempre verificar la existencia de interacciones:

<https://www.hiv-druginteractions.org>.

Tabla 3. Resumen de recomendaciones, contraindicaciones y precauciones según 3er ARV.

Régimen	EFV	DTG	RAL
CD4 < 200/ml	Considerar INI		
CV > 100.000 copias/ml			
Tratamiento anti-TB		Escasos datos clínicos, ajustar dosis	Considerar ajustar posología
Enfermedad psiquiátrica severa, convulsiones	Contraindicado	Vigilancia clínica	
Trabajo de elevado o muy elevado riesgo	Contraindicado		
Dislipemia y/o riesgo CV aumentado	Seguimiento paraclínico		
Coinfección crónica con hepatitis virales	Seguimiento paraclínico		
Tratamiento con AAD para VHC	Verificar interacciones		
Mujer		Precaución en mujeres en edad fértil ⁽¹⁾	Precaución en mujeres en edad fértil ⁽¹⁾
Mujer embarazada		Ver texto	
Infección reciente	Riesgo resistencia primaria		
Antiácidos		Ajustar posología	Ajustar posología
Antifúngicos, antibióticos	Verificar interacciones		
Inmunosupresores/Antineoplásicos	Verificar interacciones	Verificar interacciones	

INI: Inhibidor de integrasa. AAD: antivirales de acción directa. (1) Reportes recientes muestran mayor riesgo de defectos del tubo neural cuando la mujer se encuentra bajo DTG a la concepción; no existen datos suficientes con RAL.

EFVIRENZ (EFV)

Tabla 4. Ventajas y desventajas de efavirenz

Ventajas	Desventajas
Elevada eficacia demostrada	Efectos en el SNC
Posología sencilla	Baja barrera genética y falta de eficacia en pacientes con VIH con resistencia primaria
Escasas interacciones (verificar)	Efecto metabólico negativo frecuente
De elección en concomitancia con anti - TB	Limitación de uso en pacientes coinfectados con hepatitis crónicas, tareas de riesgo, consumo de drogas, enfermedad psiquiátrica
Puede utilizarse en el embarazo (ver capítulo embarazo) y en mujeres en edad reproductiva	

Consideraciones para la exclusión de EFV o utilizar con precaución

Se recomienda desestimar el uso de EFV en las siguientes situaciones:

Tabla 5. Consideraciones para precaución o exclusión del uso de efavirenz

NO utilizar EFV en:	EFV puede utilizarse con seguimiento cercano en:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermedad psiquiátrica grave: depresión mayor, intentos de suicidios, psicosis ✓ Epilepsia o convulsiones recientes ✓ Adicción a drogas inyectables ✓ Tareas de alto riesgo: piloto, manejo de maquinaria pesada o con riesgo de lesiones, trabajo en altura (andamios) ✓ Existen interacciones que proscriben su uso (siempre verificar) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tareas de riesgo: evaluar tolerabilidad. ✓ Co-infección con hepatitis crónica B y/o C: seguimiento mas estrecho con enzimograma hepático ✓ Por riesgo de resistencia primaria: seguimiento mas estrecho con CV para detectar no respuesta ⁽¹⁾ ✓ Asociación con ABC/3TC: menor potencia y posibilidad de rash que confunda el ARV responsable

(1) CV a las 4 a 6 semanas, si no hay descenso > 1log, repetir a las 12 semanas, si persiste CV > 1000 copias/ml realizar test de resistencia.

Resumen de eficacia y seguridad

EFV es un fármaco de la familia de los Inhibidores no Nucleosídicos de la Transcriptasa Reversa (INNTR), junto a nevirapina (NVP), rilpivirina (RPV) y etravirina (ETR)

La recomendación de uso surge de numerosos estudios que demuestran:

- Similar o mayor eficacia respecto a NVP, con tasa de efectos adversos mayor con NVP debido a hepatotoxicidad o rash.
- Similar eficacia respecto a RPV y mayor entre pacientes con CD4 < 200/ml y CV > 100.000 copias/ml, mayor proporción de mutaciones de resistencia al fallo con RPV, mayor tasa de discontinuaciones por efectos sobre el SNC con EFV
- Superior eficacia virológica respecto a LPV/r y SQV/r
- Similar eficacia a ATV/r, mayor para EFV entre mujeres
- No hay comparaciones directas versus darunavir/ritonavir (DRV/r)
- La eficacia fue menor cuando se comparó respecto a regímenes conteniendo DTG o RAL, si bien la tasa de supresión virológica fue similar, la de discontinuación por efectos adversos fue mayor con EFV

El principal efecto adverso de EFV ocurre a nivel del SNC, con mareos, trastornos del sueño, pesadillas, otros. Estos suelen ser tolerables y desaparecer en las primeras semanas de uso (4 a 8), sin embargo pueden llevar a su interrupción hasta en el 10%–15% de los pacientes.

Algunos estudios han asociado el uso de EFV a un mayor riesgo de comportamiento suicida, definido como ideas de suicidio, intentos y suicidios consumados, especialmente entre pacientes con patología psiquiátrica previa o usuarios de drogas inyectables. Sin embargo esta asociación no ha sido descrita en otros estudios. El uso de EFV está contraindicado en pacientes con enfermedad psiquiátrica mayor.

Otras reacciones adversas (RA) vinculadas a EFV son: rash, hepatotoxicidad, dislipemia.

La principal limitación del uso de EFV actualmente lo constituye la presencia de resistencia primaria (resistencia transmitida). Tanto EFV como NVP son los fármacos que han sido utilizados en primera línea en nuestro país por muchos años. Se caracterizan por una baja barrera de resistencia y por tener resistencia cruzada. La baja barrera a la resistencia se define por el número de mutaciones

necesarias para que el fármaco no sea efectivo y la resistencia cruzada significa que las mutaciones que se desarrollan por uno de ellos tiene efecto sobre el otro. En ambos ARV con una única mutación de resistencia se pierde la eficacia de ambos y también a RPV. Las mutaciones que se seleccionan con su uso persisten por largos períodos de tiempo, característica que determina la probabilidad de transmisión en nuevas infecciones. Si bien no se dispone de estudios de resistencia primaria en nuestro país, los estudios realizados en la región muestran una moderada a elevada prevalencia de este tipo de resistencia. Dado que en Uruguay se desconoce la prevalencia de resistencia primaria y no está disponible el test de resistencia para uso sistemático pre-tratamiento, se recomienda:

- Seguimiento virológico estrecho: CV a las 4 a 6 semanas, si no hay descenso > 1log, repetir a las 8 a 12 semanas, si persiste CV > 1000 copias/ml realizar test de resistencia.
- Considere inicio con otro ARV (INI) en pacientes con severa inmunodepresión (CD4 < 200/ml)

DOLUTEGRAVIR (DTG)

Tabla 6. Ventajas y desventajas de dolutegravir

Ventajas	Desventajas
Elevada eficacia demostrada	Efectos en el SNC, principalmente cefaleas, insomnio y mareos. Raramente: depresión e ideas de suicidio en pacientes con patología psiquiátrica previa
Posología sencilla	
Elevada barrera genética	Considerar algunas interacciones: antiácidos, metformina, carbamazepina, DFH, rifampicina
Escasas interacciones (siempre verificar)	Leve aumento de creatinina en sangre que se estabiliza en las primeras semanas
	Escasa experiencia en mujeres embarazadas, aunque datos preliminares muestran seguridad
	Preferir alternativas en mujeres en edad reproductiva que no utilicen métodos de anticoncepción o planifican embarazo por reportes de posible asociación con defectos del tubo neural

Consideraciones para la exclusión de DTG o utilizar con precaución

No existen contraindicaciones absolutas conocidas a DTG y suele ser muy bien tolerado.

Tabla 7. Consideraciones para precaución en el uso de dolutegravir

DTG puede utilizarse con seguimiento cercano y/o ajuste de dosis o posología en:	
✓	Antecedentes de patología psiquiátrica con depresión-an-siedad y intentos de autoeliminación
✓	Antiácidos, metformina, anticonvulsivantes, rifampicina, otras posibles (verificar interacciones)

Resumen de eficacia y seguridad

Dolutegravir (DTG) es un fármaco de la familia de los inhibidores de la integrasa (INI). Otros ARV de la familia son raltegravir (RAL) y elvitegravir el cual es co-formulado con el potenciador cobicistat (EVG/cobi).

La asociación recomendada de preferencia para construir el plan es con TDF/FTC, posicionada en primera línea en las recomendaciones de la OMS y varias pautas internacionales de referencia. DTG está disponible en una presentación co-formulada con ABC/3TC, que es una opción para el inicio dado su dosificación de un comprimido día.

La recomendación de uso de DTG en primera línea surge de estudios que demuestran:

- Superior eficacia respecto a EFV, fundamentalmente explicada por mayor tasa de discontinuaciones del segundo por efectos adversos sobre el SNC.
- Superior eficacia respecto a darunavir/ritonavir (DRV/r), determinada por mayor proporción de discontinuaciones de DRV/r por efectos adversos. DTG fue mas eficaz cuando la CV era mayor a 100.000 copias/ml.
- No hay comparaciones directas con otros ARV. Un metánlisis basado en un análisis combinado de estudios de diseño simi-

lar fue realizado para estimar eficacia y seguridad de DTG versus otros agentes ARV recomendado como 3er agente de inicio. Fueron incluidos 31 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) incluyendo: EFV, ATV/r, LPV/r, DRV/r, DTG, RPV, EVG/cobi y RAL. Tanto la proporción de pacientes que alcanzaron la supresión virológica como el incremento en el número absoluto de CD4, fue significativamente mayor para DTG con respecto a EFV, DRV/r, ATV/r, LPV/r y RPV. El uso de DTG se asoció con menor incremento en lípidos (colesterol, LDL-colesterol) respecto a EFV, DRV/r, ATV/r y LPV/r y menor incremento significativo en elevación de triglicéridos respecto a DRV/r y LPV/r. No hubo diferencias significativas con RAL o RPV. La tasa de eventos adversos fue significativamente menor con DTG comparado con ATV/r, EFV y LPV/r. La tasa de suspensión por reacciones adversas (RA) fue significativamente menor comparado con todos los tratamientos excepto RAL y RPV.

- Elevada barrera a la resistencia, con surgimiento de mutaciones al fallo de manera excepcional
- Recientemente se han reportado casos de defectos de tubo neural en recién nacidos de mujeres que estuvieron expuestas durante la concepción. En esta población debe asesorarse sobre la importancia del uso de anticoncepción efectiva (doble método) y en casos de mujeres con deseo concepcional se recomienda considerar el cambio a un ARV con mejor perfil de seguridad (EFV o NVP, ATV/r, LPV/r)

RALTEGRAVIR (RAL)

Tabla 8. Ventajas y desventajas de raltegravir

Ventajas	Desventajas
Elevada eficacia demostrada	Requiere posología 2 veces al día si se usa presentación de 400mg. En la presentación de 600mg se utiliza 1 vez al día (2 comp QD)
Muy buena tolerancia	Baja barrera a la resistencia
Escasas interacciones	Elevación de CK
Posible de usar con anti TB	Riesgo de rabdomiólisis y reacciones de hipersensibilidad excepcionalmente
Experiencia en mujeres embarazadas a partir del 2º trimestre	

Consideraciones para la exclusión de RAL o utilizar con precaución

No existen contraindicaciones absolutas conocidas a RAL y suele ser muy bien tolerado.

Tabla 9. Consideraciones para precaución en el uso de raltegravir

RAL puede utilizarse con seguimiento cercano y/o ajuste de dosis o posología en:
✓ Antiácidos, rifampicina

Resumen de eficacia y seguridad

Raltegravir (RAL) es un fármaco de la familia de los inhibidores de la integrasa (INI), con excelente perfil de seguridad y tolerabilidad.

La recomendación de uso surge de estudios que demuestran:

- Superior eficacia respecto a EFV en el seguimiento a largo plazo, fundamentalmente por mayor tasa de discontinuaciones con el segundo
- Similar eficacia comparado con DTG
- Similar eficacia comparado a ATV/r y DRV/r con mayor tasa de discontinuaciones con los IP/r vinculados a RA. Se verificó menor impacto metabólico con RAL
- Nulo o escaso impacto sobre los lípidos demostrado en numerosos estudios
- Si bien se presentan interacciones cuando se utiliza con rifampicina (descenso en concentración de RAL), es una alternativa eficaz a EFV. Requiere ajuste de dosis de RAL (aunque existe evidencia que sustenta la posibilidad de uso en dosis estándar)
- Elevada potencia logrando supresión rápida de la carga viral. Esto ha llevado a su recomendación en mujeres embarazadas que se diagnostican luego de las 20 semanas o que experimentan seroconversión durante el embarazo

ELECCIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS DE TRANSCRIPTASA REVERSA

Como se muestra en la tabla 1, la columna del plan (“backbone”) requiere la asociación de 2 Inhibidores Nucleosídicos/Nucleotídicos de la Transcriptasa Reversa (INTR) a un 3er ARV. Si bien existen regímenes de 2 fármacos ARV asociados (en lugar de 3), existe menor experiencia de uso y en esta pauta solo se sugiere considerar en situaciones excepcionales que requieren la evaluación por un experto.

Tabla 10. Combinaciones de INTR recomendados

Preferidos	Alternativos
TDF/XTC ⁽¹⁾	TDF + 3TC ABC/3TC
	AZT/3TC

TDF/XTC (tenofovir/emtricitabina o tenofovir/lamivudina co-formulado); 3TC (lamivudina); ABC (abacavir); AZT (zidovudina)

⁽¹⁾ Podrá sustituirse por tenofovir alafenamida (TAF/FTC) según la evaluación caso a caso cuando esté disponible.

Tabla 11. Resumen de recomendaciones, contraindicaciones y precauciones por INTR.

Régimen	TDF/XTC ¹	TAF/FTC ²	ABC/3TC	AZT/3TC
CD4 < 200/ml				Mayor toxicidad
CV > 100.000 copias/ml			Menor eficacia	
Tratamiento anti-TB		Contraindicado		
Clearance de creatinina < 60ml/min	Ajustar dosis		Ajustar dosis 3TC	Ajustar dosis 3TC
Clearance de creatinina < 30ml/min	Contraindicado	Contraindicado	Ajustar dosis 3TC	Ajustar dosis 3TC
Osteopenia severa	Contraindicado			
HLAB*5701 positivo			Contraindicado	
Dislipemia y/o riesgo CV aumentado			Precaución	Precaución
Coinfección crónica con hepatitis virales				
Tratamiento con AAD	Verificar interacciones			
Mujer				
Mujer embarazada		No hay datos		
Infección reciente			Riesgo resistencia 1ra	Riesgo resistencia 1ra
Inmunosupresores		No hay datos		Contraindicado

¹XTC: FTC o 3TC de preferencia co-formulado con TDF. ²Aún no disponible en Uruguay

TENOFOVIR/EMTRICITABINA o TENOFOVIR/LAMIVUDINA (TDF/XTC)

La combinación TDF/FTC es recomendada como preferente por su potencia, tolerabilidad y conveniencia (una vez/día). Una alternativa es combinar TDF con 3TC, con el inconveniente de no contar en nuestro medio de presentación co-formulada, lo que aumenta el número de comprimidos de 1 a 3. De disponer TDF/3TC co-formulado se considera análogo a TDF/FTC.

Recientemente se ha aprobado tenofovir alafenamida (TAF), prodroga de tenofovir disoproxil difumarato (TDF) que ofrece como ventajas menor impacto en la función renal y sobre el metabolismo óseo, aunque el impacto sobre el metabolismo lipídico parece favorecer a TDF. El TAF como el TDF tiene también eficacia sobre el VHB. Aún no está disponible la co-formulación TAF/FTC en nuestro medio, pero en caso de estarlo podrá sustituir en la mayoría de los casos a TDF/FTC. La dosificación varía según se combine con ARV potenciados con ritonavir o cobicistat (10mg día) o el resto de los ARV (25mg día).

Tabla 12. Ventajas y desventajas de tenofovir

Ventajas	Desventajas
Elevada eficacia demostrada	Disminución del filtrado glomerular
Co-formulación (1 comprimido/día) ⁽¹⁾	Desmineralización ósea
Escasas interacciones (verificar)	Puede causar Síndrome de Fanconi
Escaso o nulo efecto sobre los lípidos	
Actividad contra el VHB	
Experiencia en mujeres embarazadas	

La asociación de lamivudina con TDF significa un mayor número de comprimidos (TDF 1 comprimidos, 3TC 2 comprimidos/día; total: 3 comprimidos)

Consideraciones para la exclusión de TDF o utilizar con precaución

La principal limitación de TDF es su impacto en el filtrado glomerular el cual suele disminuir en las primeras semanas de uso para luego estabilizarse. En pacientes con clearance menor a 60ml/min puede utilizarse con ajuste de dosis y no debe utilizarse con clearance < 30ml/min.

Otras toxicidades relacionadas al uso de TDF – disfunción tubular renal y osteopenia – deben ser consideradas especialmente en pacientes añosos, mujeres postmenopáusicas, pacientes con riesgo renal, o que reciben otros fármacos nefrotóxicos. La disminución de la densidad ósea es un efecto que se ha relacionado con diversos fármacos, incluso con la propia infección VIH, pero se ha descrito principalmente asociado al uso de TDF. Se ha documentado pérdida de masa ósea así como un aumento de los biomarcadores asociados al “turnover” óseo, significativamente mayor con el uso de TDF respecto a ABC.

Tabla 13. Consideraciones para precaución o exclusión del uso de tenofovir

NO utilizar TDF en:	TDF puede utilizarse con seguimiento cercano en:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Clearance de creatinina < 30mL/min 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Clearance de creatinina > 30mL/min y <60mL/min ✓ Uso en situaciones con mayor riesgo renal: enfermedad renal preexistente, HTA, diabetes, bajo IMC, otros fármacos nefrotóxicos asociados ✓ Personas con osteopenia

Resumen de eficacia y seguridad

Existen numerosos estudios que avalan el uso de TDF/FTC (o TDF/XTC) en diferentes planes.

La recomendación de uso surge de estudios que demuestran:

- Superior eficacia cuando se compara con ABC/3TC en pacientes con CV > 100.000 copias/ml acompañado con EFV o ATV/r
- Similar eficacia comparado con ABC/3TC cuando se asocia con LPV/r
- Un metánesis describe una eficacia similar de TDF/FTC y ABC/3TC pero con mayor tasa de discontinuaciones por RA del segundo
- Menor impacto en los lípidos respecto a ABC/3TC o AZT/3TC
- Similar eficacia a TAF/FTC. Este último tiene menor impacto en función renal y osteopenia aunque el impacto sobre lípidos favorece a TDF/FTC

ABACAVIR/LAMIVUDINA (ABC/3TC)

La asociación de abacavir y lamivudina, tiene la ventaja de estar disponible co-formulada, indicándose en este caso 1 comprimido/día.

La principal limitación es que el uso de ABC requiere la determinación del HLAB*5701, ya que su positividad predice la presentación de una reacción de hipersensibilidad.

Tabla 14. Ventajas y desventajas de abacavir

Ventajas	Desventajas
Elevada eficacia demostrada Co-formulación (1 comprimido/día) ⁽¹⁾ Experiencia en mujeres embarazadas	Requiere determinación de HLAB*5701 Menor eficacia en algunas asociaciones cuando la CV es > 100.000 copias/ml Dislipemia posible Posible aumento del riesgo cardiovascular

La presentación de los fármacos por separado, significa un mayor número de comprimidos (ABC 2 comprimidos, 3TC 2 comprimidos; total: 4 comprimidos/día)

Tabla 15. Consideraciones para precaución o exclusión del uso de abacavir

NO utilizar ABC en:	ABC puede utilizarse con seguimiento cercano en:
✓ HLAB*5701 positivo ✓ Si se presenta rash o reacción de hipersensibilidad no reintroducir	✓ Dislipemia o riesgo cardiovascular ✓ Asociado a EFV o ATV/r, con CV > 100.000 copias/ml

Resumen de eficacia y seguridad

Existen numerosos estudios que avalan el uso de ABC/3TC en diferentes planes. Para optimizar su uso se recomienda considerar aquellas condiciones en las que se ha demostrado su eficacia, cuando la misma es similar a TDF y/o situaciones donde TDF es desaconsejado.

- Asociado a DTG en co-formulación (1 comprimido/día)
- CV < 100.000 copias/ml cuando se asocia a EFV (o ATV/r)
- Insuficiencia renal
- Osteopenia severa

ZIDOVUDINA/LAMIVUDINA (AZT/3TC)

La combinación AZT/3TC, con extensa historia de uso, ha pasado a ocupar un lugar alternativo y en lo posible debe evitarse. Las situaciones en las que puede considerarse es cuando existe contraindicación de uso de TDF o de ABC.

- Menor eficacia comparado con TDF/FTC combinado con EFV, diferencia explicada por mayor tasa de interrupciones por anemia en el grupo de AZT
- Similar eficacia virológica respecto a ABC/3TC combinado con EFV, sin diferencia significativa en impacto en lípidos, mayor lipoatrofia y anemia para AZT
- La mayor limitación de AZT es la anemia la cual aparece en las primeras semanas de uso y revierte con su suspensión. También se reporta hiperlactacidemia y lipoatrofia. Esta última tiene un especial efecto negativo en la imagen corporal
- Amplia experiencia de uso en mujeres embarazadas

OTROS ANTIRRETROVIRALES

Están disponibles en el país otros fármacos ARV. La mayoría de las situaciones individuales pueden ser atendidas con los planes recomendados en 1ª línea, por lo que la elección de iniciar con otro plan podría considerarse en condiciones muy seleccionadas (ver embarazo y cambio de TARV).

Algunos de los fármacos – no todos – podrían ocupar un lugar en estrategias de cambio (“switch”), para evitar o revertir efectos adversos o como estrategia de simplificación para mejorar la adherencia. Sin embargo, la mayoría de las razones para realizar un cambio son contempladas si se utilizan los fármacos recomendados en 1ª línea.

A continuación se realiza una breve descripción de estos ARV.

I) Inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa reversa (INNTR)

Los INNTR que pueden considerarse en situaciones especiales son nevirapina (NVP) y rilpivirina (RPV). Etravirina (ETR) se reserva para situaciones de fallo guiado por test de resistencia.

i. NEVIRAPINA

NVP se caracteriza por ser un ARV muy bien tolerado, sin los efectos adversos sobre el SNC ni metabólicos que son frecuentes con EFV. Al igual que este último tiene baja barrera a la resistencia y su eficacia se verá afectada ante la presencia de resistencia primaria.

Sus desventajas son el riesgo de hepatotoxicidad y su dosificación (2 veces día).

Cuándo considerar su indicación

- Contraindicación para EFV cuando no se dispone de DTG, RAL o RPV
- Cambio por efectos adversos de EFV e IP, especialmente dislipemia y riesgo cardiovascular, cumpliendo las condiciones para el switch y en pacientes con adherencia óptima

Precauciones

- Coinfección con virus de hepatitis
- Existen interacciones por lo que es necesario chequear cuando se utiliza en concomitancia con otros fármacos
- Riesgo de hepatotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad que requiere seguimiento cercano en las primeras semanas de uso

Contraindicaciones

CD4 nadir en mujeres > 250/ml, en varones > 400/ml

INTR acompañantes

- TDF/XTC, AZT/3TC
- ABC/3TC: previo HLAB*5701 negativo. No en pacientes con CV > 100.000 copias/ml

ii. RILPIVIRINA

Rilpivirina (RPV) se caracteriza por ser un ARV muy bien tolerado, sin los efectos adversos metabólicos frecuentes con EFV y menor tasa significativa de efectos sobre el SNC. Su presentación co-formulado con TDF/FTC (o TAF/FTC) lo hacen una opción a considerar para el switch en determinadas indicaciones.

Al igual que EFV y NVP tiene baja barrera genética a la resistencia y su eficacia se verá afectada ante la presencia de resistencia primaria. Es menos eficaz en pacientes con CD4 < 200/ml y/o CV > 100.000 copias/ml. Es metabolizado por la CYP3A por lo que siempre deben chequearse interacciones.

Cuándo considerar su indicación

- Cambio por efectos adversos de EFV e IP, especialmente dislipemia y riesgo cardiovascular, cumpliendo las condiciones para el switch
- Puede considerarse para inicio si se cumplen las condiciones

Precauciones

- Posible baja adherencia
- Posibilidad de resistencia primaria a INNTR

- Depresión mayor, intentos de autoeliminación
- Coadministración con anti H2
- Incrementa el Q-T (chequear uso concomitante de otros fármacos con este efecto)

Contraindicaciones

- CD4 < 200/ml, CV > 100.000 copias/ml
- Coadministración con inhibidores de la bomba de protones

INTR acompañantes

- TDF/FTC o TAF/FTC (co-formulado con RPV)

II) INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INI)

i. ELVITEGRAVIR/COBICISTAT (EVG/COBI)

Dentro de la familia de INI disponibles en nuestro país se encuentra elvitegravir/cobicistat (EVG/cobi). Cobicistat es un potenciador co-formulado con EVG, metabolizado por la CYP3A lo que explica que existan interacciones con otros fármacos. Tiene baja barrera a la resistencia y comparte mutaciones con RAL.

La principal ventaja es su presentación co-formulada con TDF/FTC y TAF/FTC, que permite la posología de 1 comprimido al día. Ha sido comparado en regímenes de inicio con ATV/r y EFV con eficacia similar.

Cuándo considerar su indicación

- Cambio por intolerancia o simplificación o pobre adherencia
- Dislipemia (especialmente en pacientes con un plan en base a LPV/r).
- Puede ser considerado su uso para inicio de TARV

Precauciones

- Pacientes con factores de riesgo para Insuficiencia Renal y Osteopenia, sobre todo con TDF.
- Control periódico de la Función Renal, Fosfatemia, Calcemia y

Examen de Orina con glucosuria, fosfaturia, calciuria y proteinuria.

- Ingerir con alimentos y separado al menos dos horas antes de antiácidos
- Uso concomitante con AINE
- Verificar siempre interacciones

Contraindicaciones

- Clearance de Creatinina basal <70/ml o si cae a < 50ml/min para TDF o < 30 ml/min para TAF.
- Uso concomitante: rifampicina, ergotamina, sofosbuvir/ledipasvir (con TDF) y con ombitasvir/paritaprevir/RTV/dasabuvir
- Disfunción hepática grave.
- No hay datos en embarazadas.

INTR acompañantes

- TDF/FTC o TAF/FTC (co-formulados con EVG/cobi)

III) INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

Los IP son fármacos muy potentes y con elevada barrera genética. Sus principales desventajas, y razones para no posicionarlos como fármacos de inicio, son que requieren de varios comprimidos, en general 2 veces al día, sus reacciones adversas, fundamentalmente efectos metabólicos negativos y mala tolerabilidad digestiva.

En la mayoría de sus usos deben administrarse potenciados con ritonavir (IP/r) y existen presentaciones potenciadas con cobicistat. Los fármacos de esta familia, metabolizados a través de la CYP3A4, tienen interacciones con numerosos fármacos que inducen o inhiben a la misma isoenzima. Esto puede llevar a concentraciones sub-terapéuticas del IP y el consecuente fallo o, aumento de las toxicidades por fármacos cuyo metabolismo es inhibida (ej. rifampicina, anticomiciales, etc).

No se consideran aquí aquellos IP que han caído en desuso por menor potencia, menor tolerabilidad y/o mayor número de interacciones como: fosamprenavir o saquinavir.

i. ATAZANAVIR ± RITONAVIR (ATV y ATV/r)

También existe una combinación con cobicistat en lugar de ritonavir como potenciador.

Cuándo considerar su indicación

- Planificación de embarazo
- Puede considerarse para el cambio desde regímenes que provoquen dislipemia cuando es necesario mantener el IP
- Puede considerarse su uso sin ritonavir en determinadas situaciones (sin TDF concomitante, switch desde pacientes en primer plan con CV indetectable bajo ATV/r)

Precauciones

- Uso concomitante con antiácidos, anti H2 e inhibidores de la bomba de protones.
- En uso con TDF siempre usar ATV/r (no utilizar ATV sin ritonavir, excepto consulta con experto)
- Chequear interacciones
- Litiasis nefro-urológica
- Puede dar hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina indirecta, puede requerir cambio por motivos estéticos

Contraindicaciones

Uso concomitante con rifampicina

Uso concomitante de ATV/r con ergotamínicos

INTR acompañantes

TDF/XTC (no recomendado si Cl Creat < 60ml/min).

TAF/XTC (NO recomendado si Cl creat < 30 ml/min)

ABC/3TC (NO recomendado si CV > 100.000, no recomendado si HLAB*5701 positivo. Precaución con riesgo CV)

AZT/3TC: puede considerarse en embarazo

ii. DARUNAVIR/RITONAVIR (DRV/r)

DRV/r es el IP con mayor barrera genética. También existe co-formulado con cobicistat. Si bien existe fuerte evidencia de su eficacia cuando es utilizado en pacientes naive, la elevada barrera genética a la resistencia lo posiciona como un fármaco ideal para diseñar regímenes en pacientes experimentados. Suele ser bien tolerado. Se describe intolerancia digestiva, cefaleas e impacto en lípidos (aunque menor respecto a otros IP/r)

Cuándo considerar su indicación

- Pacientes con resistencia
- Puede considerarse de inicio, en situaciones individualizadas, previa consulta con expertos

Precauciones

- Verificar interacciones

Contraindicaciones

- Uso con rifampicina
- Uso con ergotamínicos

INTR acompañantes

- TDF/XTC (no recomendado si Cl Creat <60 ml/min)
- TAF/XTC (NO recomendado si Cl creat < 30 ml/min)
- ABC/3TC (NO recomendado si HLAB*5701 positivo, precaución en pacientes con Riesgo CV)
- AZT/3TC: puede considerarse en embarazo

iii. LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/r)

LPV/r es un IP con larga experiencia de uso. Su principal ventaja es su elevada barrera genética y la experiencia acumulada que existe en mujeres embarazadas.

Sus principales desventajas son interacciones y mala tolerabilidad. Dentro de los IP/r es el que tiene mayor incidencia de efectos metabólicos negativos (especialmente dislipemia), siendo mala su tolerabilidad gastrointestinal.

Cuándo considerar su indicación

- Planificación de embarazo
- En pacientes naive, puede utilizarse una vez al día
- Puede considerarse su uso asociado únicamente a 3TC en determinadas situaciones (biterapia), previa consulta con experto (switch desde pacientes en primer plan con CV indetectable bajo 2 INTR + LPV/r, inicio con CV < 100.000 copias/ml)
- Pacientes con resistencia

Precauciones

- Riesgo CV, dislipemia, síndrome metabólico
- Chequear siempre interacciones

Contraindicaciones

- Uso con rifampicina
- Uso con ergotamínicos

INTR acompañantes

- TDF/XTC (no recomendado si Cl Creat <60 ml/min)
- TAF/XTC (NO recomendado si Cl creat < 30 ml/min)
- ABC/3TC (NO recomendado si HLAB*5701 positivo, precaución en pacientes con riesgo CV)
- AZT/3TC: puede considerarse en embarazo

TUBERCULOSIS

El inicio del TARV durante el tratamiento de la tuberculosis disminuye el riesgo de muerte independientemente del número de CD4. La oportunidad de inicio tendrá en cuenta la inmunidad del paciente (recuento de CD4), riesgo de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) y posibles toxicidades).

Tabla 16. Oportunidad de inicio de TARV según recuento de CD4 en paciente cursando tuberculosis

Recuento de CD4+ (cel/mL)	Inicio de TARV post inicio anti TB	Comentarios
≤50	2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> Comenzar una vez comprobada la tolerancia Reduce riesgo de muerte y de progresión a SIDA Mayor riesgo de desarrollar SIRI
50–200	4 – 8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> Al mejorar la inmunidad, contribuiría a mejorar la respuesta El inicio debe ser mas precoz en pacientes con repercusión general intensa y mas gravemente enfermos
> 200	8 – 12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> Reduce las interacciones farmacológicas

Existen interacciones medicamentosas entre fármacos ARV y anti TB. La rifampicina (RFP) fármaco de elección en el tratamiento de la tuberculosis es un potente inductor del sistema enzimático CYP3A4, dónde se metabolizan un alto número de antirretrovirales.

Los INTR no presentan interacciones significativas con los fármacos antituberculosos, pueden usarse: ABC, TDF, AZT y 3TC (FTC).

En la elección del tercer fármaco para el TARV sigue teniendo un papel protagónico el EFV, con su dosis habitual (600mg/día). RAL (800mg cada 12hs) es una alternativa a EFV en pacientes con contraindicaciones para el uso de EFV o NVP.

Otras opciones como tercer fármaco con menor nivel de evidencia son: dolutegravir 50mg cada 12hs o maraviroc (MVC) a dosis de 600mg cada 12horas.

Si no existiera otra posibilidad terapéutica diferente a un IP, éste podría utilizarse con dosis ajustada. La rifabutina en esta situación puede utilizarse en sustitución de RFP pero no está disponible en nuestro medio.

Hay que tener en cuenta que el SIRI es una complicación del TARV en pacientes con tuberculosis, en especial en pacientes severamente inmunodeprimidos. Su aparición no debe llevar a interrumpir los tratamientos. Para el manejo de esta situación puede utilizarse AINE y/o corticoides.

MUJER EMBARAZADA

El objetivo principal del TARV durante el embarazo es evitar la transmisión materno-fetal del VIH, así como eventos maternos vinculados a la infección por VIH, además de los objetivos generales anteriormente planteados. En las mujeres con VIH el parámetro más importante a tal fin es mantener la **carga viral plasmática indetectable durante todo el embarazo**, con especial énfasis en las etapas finales y al nacimiento, por lo que el mejor plan será aquel que logre este objetivo.

Asimismo, se plantea optimizar el uso de todas las herramientas disponibles para evitar la primoinfección materna, en las mujeres VIH negativas, durante el embarazo y la lactancia. El riesgo de transmisión fetal es máximo cuando la infección se adquiere durante el embarazo. En este contexto se destaca; incluir el testeo de la pareja, promover en el uso de métodos de barrera para la prevención de la transmisión y valorar el uso de fármacos antirretrovirales como profilaxis pre-exposición cuando la pareja es positiva y no se encuentra con CV indetectable en TARV estable (PrEP).

TARV en la mujer embarazada

En la siguiente tabla se resumen los “planes preferidos” según diferentes situaciones respecto al TARV.

Tabla 17. Esquemas preferidos de TARV en la mujer embarazada

Situación	Plan preferido	
Mujer embarazada sin TARV	1ª opción	<ul style="list-style-type: none"> • AZT/3TC + IP/r • AZT/3TC + EFV • TDF/XTC + EFV
	Alternativo	<ul style="list-style-type: none"> • AZT/3TC (o TDF/XTC) + RAL (o TDF/XTC + DTG)
Paciente con TARV y CV indetectable	<ul style="list-style-type: none"> • Mantener igual plan 	
Paciente con TARV y CV detectable	<ul style="list-style-type: none"> • Test de resistencia + RAL + consulta con especialista 	

Múltiples combinaciones que comprenden 2 INTR y un tercer fármaco (INN-TR, IP o II) han sido utilizadas para el tratamiento durante el embarazo con gran eficacia en la reducción de la transmisión del VIH, entre todas las combinaciones existen algunas que presentan mayor seguridad por mayor experiencia de uso y se describen en la tabla 18.

Tabla 18. Combinaciones de TARV que pueden utilizarse en el embarazo

Combinación de TARV		Es preferido para iniciar en e embarazo	Comentarios
AZT/3TC, o ABC/3TC, o TDF/XTC	+ ATV/r	Si	ATV/r: Altamente eficaz, escasos efectos secundarios, 2 tomas diarias
AZT/3TC, o ABC/3TC	+ LPV-r	Si	LPV/r: Altamente eficaz, estudios lo asocian con parto prematuro, 2 tomas diarias. Evitar asociar con TDF
AZT/3TC, o TDF/XTC	+ EFV	Si	EFV: Altamente eficaz, estudios controversiales sobre teratogenicidad, pero en reciente meta-análisis se concluye que puede utilizarse durante la gestación.
AZT/3TC	+ NVP	Si (en caso de CV < a 100.000 copias/ml y CD4 < a 250/ml) e inicio precoz de TARV en el embarazo.	Combinación menos potente. Preferir en caso de no poder utilizar una de las anteriores.
AZT/3TC, o TDF/XTC	+ RAL	Posible	Especialmente a partir del 2º trimestre. RAL: Altamente eficaz, escasos efectos secundarios, 2 tomas diarias
TDF/XTC	+ DTG	Posible	Existe menos experiencia: reducción mas rápida de CV comparado a EFV cuando se inicia en el 3er trimestre
TDF/XTC		Siempre preferida en mujer con infección crónica por VHB (VHBsAg positivo)	

En mujeres que tienen un plan diseñado por test de resistencia este debe mantenerse con el objetivo de que la carga viral plasmática permanezca indetectable, en caso de requerir modificaciones durante la gestación siempre deben tenerse en cuenta las mutaciones encontradas.

Además:

- En caso de embarazo con CV detectable por cualquier causa (paciente naive, dificultades de adherencia, sospecha de fallo) debe realizarse test de resistencia genotípico lo antes posible, sin retrasar las medidas que se crean necesarias para llevar la CV a niveles por debajo del límite de detección.
- Si la paciente está con carga viral detectable luego de las 24 semanas por cualquier motivo, se debe **agregar** raltegravir al plan con el objetivo de disminuir rápidamente la carga viral con la consiguiente disminución de la probabilidad de transmisión de VIH al feto.
- Desde el inicio del trabajo de parto o 4 hs o más previo a cesárea se debe indicar AZT i/v comenzando con una dosis carga de 2 mg/kg/peso diluido a pasar en 1 hora continuando con 1 mg/kg/peso/hora hasta el clampeo del cordón umbilical
- En todos los casos debe suspenderse la lactancia y sustituir por fórmulas de leche modificada, se debe trabajar esta medida con la paciente durante el embarazo.
- En el recién nacido expuesto de madre VIH positiva es necesario realizar profilaxis post exposición con ARV (ver sección correspondiente).

Profilaxis pre-exposición en mujeres embarazadas y/o en período de lactancia

Indicada en pacientes con serología VIH negativa, con alto riesgo de adquirir infección por VIH durante el periodo preconcepcional, embarazo y lactancia; particularmente aquellas con pareja con VIH sin supresión mantenida de la carga viral VIH o múltiples parejas sexuales con VIH desconocido.

La adherencia es esencial para la eficacia de la PrEP. Se requiere controles seriados con serología VIH (o PCR VIH). Se recomienda monitorizar la función renal y hepática previo y al mes de iniciado el tratamiento.

Es preciso optimizar el uso de todas las herramientas de prevención (uso de preservativo, profilaxis post-exposición en caso de estar indicada, tratamiento de otras infecciones de transmisión sexual, testeo y tratamiento de la pareja, etc.). Tabla 19.

Tabla 19. Recomendación de PrEP durante el embarazo y lactancia

Evaluación	Siempre ofrecer prueba de VIH a la pareja de la mujer embarazada ⁽¹⁾
Indicación	Mujer VIH negativa, pareja VIH positiva TDF/FTC 1 comprimido 1 vez día, desde la semana 14 de gestación (considerar preconcepcional) y lactancia
Seguimiento	Serología de VIH cada 1-2 meses o frente a síntomas En caso de seroconversión, agregar: LPV/r + RAL

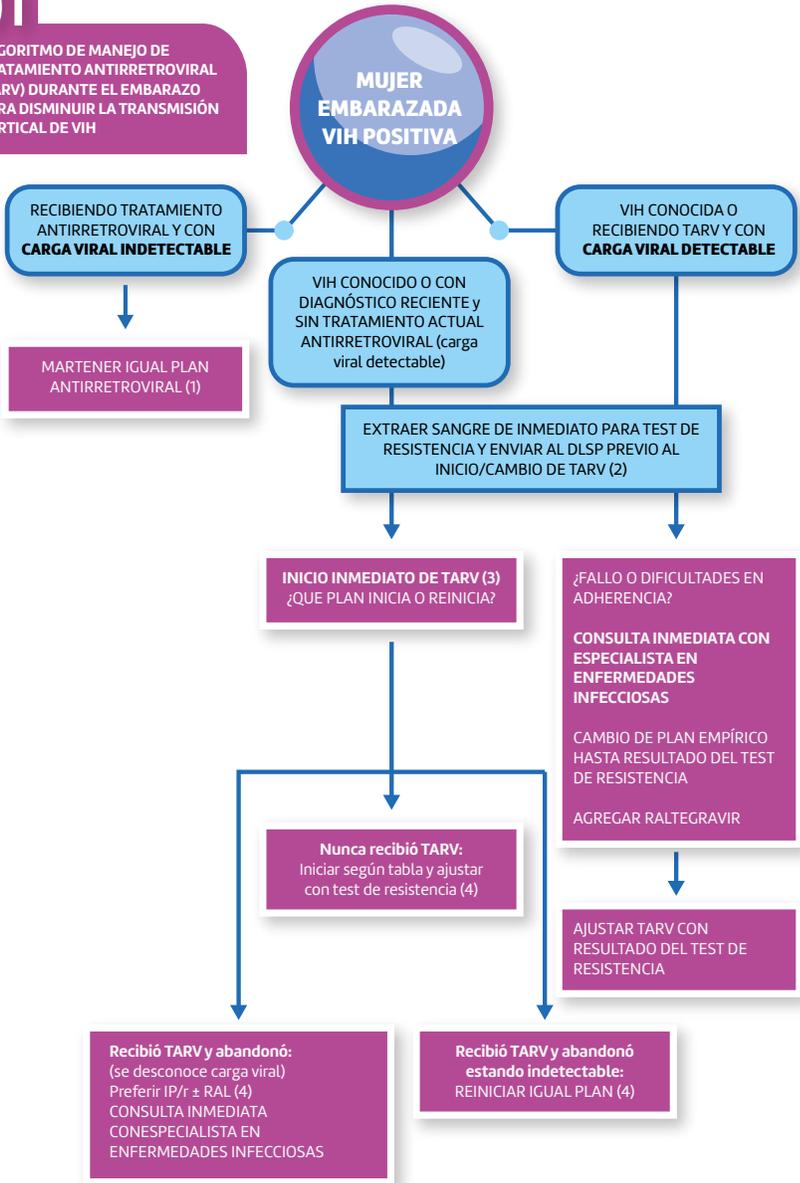
⁽¹⁾ Incluir búsqueda de otras ITS, principalmente sífilis y VHB

Recomendaciones de abordaje de mujer embarazada con VIH: TARV y finalización del embarazo

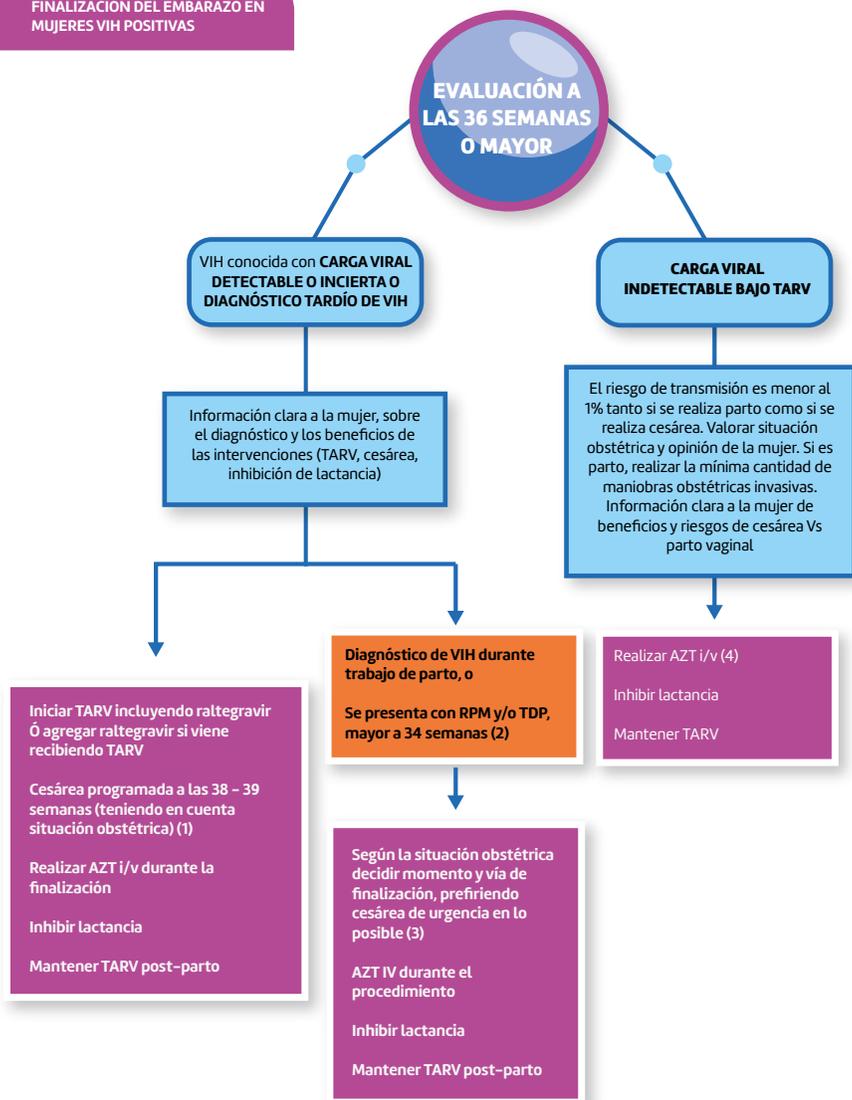
En los siguientes algoritmos (1 y 2) se muestran las recomendaciones de abordaje según diferentes escenarios de embarazo y VIH así como de vía de finalización del embarazo.

01

ALGORITMO DE MANEJO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TARV) DURANTE EL EMBARAZO PARA DISMINUIR LA TRANSMISIÓN VERTICAL DE VIH



*1: si por algún motivo se debe cambiar consulte a un especialista en enfermedades infecciosas.
*2: la sangre extraída puede enviarse al laboratorio del MSP antes de la aprobación por parte de la comisión del test de genotipificación, concomitantemente enviar formulario de solicitud. *3: el tratamiento se inicia con el resultado del primer test de tamizaje reactivo, explicando las posibilidades a la paciente. *4: si la edad gestacional es de 24 semanas o mayor agregar raltegravir al plan para disminuir más rápidamente la carga viral y el riesgo de transmisión en la finalización del embarazo.



(1) en caso de captación muy tardía, en el término, es ideal que la paciente reciba la mayor cantidad de dosis de TARV que incluya raltegravir previo a la cesárea de coordinación, esto al igual que la cesárea disminuye la transmisión del VIH al RN. (2) Si la RPM es menor a 2 horas iniciar AZT i/v al menos 1 hora y realizar cesárea. (3) es posible utilizar uteroinhibición para administrar AZT i/v durante 3 horas, en pacientes que ingresan al inicio de trabajo de parto con membranas íntegras íntegras. (4) en caso de carga viral indetectable puede no realizarse la infusión de AZT en el trabajo de parto y parto, dado que no disminuye el riesgo de transmisión.

ESTRATEGIAS DE CAMBIO DE TARV POR RAZONES DIFERENTES AL FALLO

El cambio o switch es una estrategia que se utiliza para prevenir y/o revertir reacciones adversas y toxicidades, evitar interacciones y como simplificación para obtener una posología mas sencilla que facilite la adherencia.

Cuando se planifica la realización de un cambio de TARV deben considerarse una serie de factores que permitan asegurar que se cumpla el objetivo del TARV: **MANTENER LA SUPRESIÓN VIROLÓGICA.**

Son candidatos a switch aquellos pacientes que cumplan con las siguientes condiciones:

- Encontrarse en el primer o segundo plan de TARV SIN FALLO previo y,
- Tener CV suprimida al menos 6 meses previo a considerar el cambio y,
- De preferencia cambiar a un esquema de similar barrera genética y,
- Estar recibiendo un plan causante o potencialmente causa de toxicidades o,
- Estar recibiendo un plan que genere reacciones adversas o mala tolerancia o interacciones

El cambio desde esquemas diseñados con test de resistencia es posible siempre y cuando se conozcan las mutaciones preexistentes y exista una alternativa que permita diseñar un plan con al menos 2 fármacos activos y de elevada barrera genética.

Tabla 20. Cambio de un INTR para prevenir y/o revertir toxicidad específica.

ARV/efecto	ARV candidatos:		
	TDF	TAF	ABC
AZT: anemia, lipoatrofia, PNP ⁽¹⁾	Verde	Verde	Verde
AZT: dislipemia	Verde	Amarillo	Amarillo
ABC: RHS ⁽²⁾	Verde	Verde	Rojo
ABC: dislipemia	Verde	Verde	Naranja
TDF: IR ⁽³⁾ (Cl Creat < 60ml/min)	Rojo	Verde	Verde
TDF o TAF: IR ⁽³⁾ (Cl Creat < 30ml/min)	Rojo	Rojo	Verde
TDF: osteopenia	Rojo	Verde	Verde

⁽¹⁾ Polineuropatía. ⁽²⁾ Reacción de hipersensibilidad. ⁽³⁾ Insuficiencia renal.

Tabla 21. Antirretrovirales candidatos para switch según tipo de toxicidad, interacción o simplificación

ARV candidatos como opciones para revertir o prevenir el efecto						
Efecto	RAL	DTG	EVG/c	RPV	NVP ⁽¹⁾	ATV
Dislipemia o síndrome metabólico						(2)
Interacciones		Verificar	Verificar	Verificar	Verificar	Verificar
Rifampicina	Ajuste dosis	Posible ajuste dosis ⁽³⁾			(4)	
Insuficiencia hepato-cítica		(5)		No hay datos		
Insuficiencia renal				(6)		
Efectos en el SNC		(7)		(7)		
Simplificación	(8)				(9)	(2)

⁽¹⁾ Todo cambio a NVP debe considerar que ésta requiere dosificación c/12hs y la contraindicación de uso: CD4 nadir en mujeres > 250/ml y en varones > 400/ml. ⁽²⁾ Considerar si es posible suministrar ATV (sin ritonavir), recordar no combinarlo con TDF/FTC. ⁽³⁾ Datos de estudios farmacocinético muestran que es necesario ajustar dosis de DTG a 50mg c/12hs. ⁽⁴⁾ Puede haber menor eficacia virológica. ⁽⁵⁾ No recomendado en Child-Pugh C. ⁽⁶⁾ No administrar con TDF/FTC y clearance < 60 ml/min o con TAF/FTC y clearance < 30 ml/min. ⁽⁷⁾ Pueden considerarse con vigilancia cercana inicial, se han descrito efectos sobre el SNC. ⁽⁸⁾ Si bien el uso de RAL asegura mejor tolerabilidad, su dosificación 2 veces al día lo hace una opción alternativa en circunstancias bien seleccionadas. Si bien existe una opción de 1 vez al día, se deben utilizar 2 comprimidos (600mg por 2 en una toma). ⁽⁹⁾ No recomendable por: menor barrera genética, mayor riesgo de hepatotoxicidad y requiere 2 tomas al día.



1. Aberg JA, Tebas P, Overton ET, Gupta SK, Sax PE, Landay A, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV type 1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Human Retrovir* 2012; 28: 1184–95
2. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011; 365:1492–501
3. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 74–78
4. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, Di Perri G, Reynes J, Tebas P, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 581–9
5. Avila-Ríos S, Sued O, Rhee SY, Shafer RW, Reyes-Teran G, Ravasi G. Surveillance of HIV transmitted drug resistance in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016; 11(6): e0158560
6. Bavinton B, Grinsztejn B, Phanuphak N, Jin F, Zablotska I, Prestage G, et al. HIV treatment prevents HIV transmission in male serodiscordant couples in Australia, Thailand and Brazil. 9th IAS Conference on HIV Science. Paris, France, 23–26 July 2017. Abstract TUAC0506LB <http://programme.ias2017.org/Abstract/Abstract/5469>
7. Behrens G, Maserati R, Rieger A, Domingo P, Abel F, Wang H, Pearce G. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. *Antivir Ther* 2012; 17: 1011–20
8. Bissio E, Barbás MG, Bouzas MB, Cudolá A, Salomón H, Espínola L, et al. Pretreatment HIV-1 drug resistance in Argentina: results from a surveillance study performed according to WHO-proposed new methodology in 2014–15. *J Antimicrob Chemother* 2016; 72: 504–10
9. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1471–81

10. Bonnet M, Bhatt N, Baudin E, Silva C, Michon C, Taburet AM, et al. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet Infect Dis* 2013; 13: 303–12
11. Borand L, Laureillard D, Madec Y, Chou M, Pheng P, Marcy O, et al. Plasma concentrations of efavirenz with a 600 mg standard dose in Cambodian HIV-infected adults treated for tuberculosis with a body weight above 50 kg. *Antiviral therapy* 2013; 18:419–23
12. Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: Prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1637–45
13. Cahn P, Andrade Villanueva J, Arribas JR; Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual Therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral therapy naive adults with HIV 1 infection: 48 weeks of the randomized, open label, non inferiority GARDEL Trial. *Lancet infect Dis* 2014; 14: 572–80
14. Clotet B, van der Valk M, Negredo E, Reiss P. Impact of nevirapine on lipid metabolism. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 Sep;34 Suppl 1:S79–84
15. 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; 365: 493–505
16. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral treatment for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016; 375: 830–9
17. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS* 2014; 28: 989–97
18. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Serpelloni G, Parisi SG, Moyle G, et al. Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3169–80
19. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Mollan K, Budhathoki C, Godfrey C, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011; 154: 445–56
20. Dejesús E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz,

- for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1038–46
21. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014; 28(Suppl 2): S123–S131
 22. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Bronson C, Ruane P, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 2016; 3(4):e158–165
 23. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak A, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006; 354: 251–60
 24. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, et al; for the ANRS 12 180 Reflate TB study group. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 459–67
 25. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009;373(9657): 48–57
 26. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1482–91
 27. Josephson F, Andersson MC, Flamholz L, Magnus G, Lars H, Vidar O, et al. The relation between treatment outcome and efavirenz, atazanavir or lopinavir exposure in the NORTHIV trial of treatment-naïve HIV-1 infected patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 349–57
 28. Kawalec P, Kryst J, Mikrut A, Pilc A. Nevirapine-based regimens in HIV-infected antiretroviral-naïve patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8(10):e76587
 29. Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efavirenz-based regimens in antiretroviral-naïve HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2015; 10(5): e0124279
 30. Le T, Wright EJ, Smith DM, Weijing S, Catano G, Okulicz JF, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 218–30

31. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud H, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al; for the AIDS Clinical Trials Group A5257. A Phase III Comparative Study of the Efficacy and Tolerability of Three Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Sparing Antiretroviral Regimens for Treatment-Naïve HIV-1-Infected Volunteers: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2014; 161: 461-71
32. Lundgren DJ, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795-807
33. Mbuagbaw L, Mursleen S, Irlam JH, Spaulding AB, Rutherford GW, Siegfried N. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 12. Art. No.: CD004246
34. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011; 203: 1791-801
35. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al; FLAMINGO study team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV* 2015; 2(4):e127-36
36. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: An analysis of trial data. *Ann Intern Med* 2014; 161:1-10
37. Montaner JS, Schutz M, Schwartz R, Jayaweera DT, Burnside AF, Walmsley S, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of once-daily saquinavir soft-gelatin capsule/ritonavir in antiretroviral-naïve, HIV-infected patients. *MedGenMed* 2006; 8:36
38. Moyle GJ, Orkin C, Fisher M, Dahr J, Anderson J, Wilkins E, et al. A randomized comparative trial of continued abacavir/lamivudine plus efavirenz or replacement with efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in hypercholesterolemic HIV-1 infected individuals. *PLoS One* 2015; 10:e0116297

39. Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc* 2014; 17:19214
40. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, Mills A, Hodder SL, Segal-Maurer S, et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials* 2013; 14: 81-91
41. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, McComsey GA, Godfrey C, et al; AIDS Clinical Trials Group A5257 Team; AIDS Clinical Trials Group A5257 Team. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir vs raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1842-51
42. Okulicz JF, Le TD, Agan BK, Camargo JF, Landrum ML, Wright E, et al. Influence of the timing of antiretroviral therapy on the potential for normalization of immune status in human immunodeficiency virus 1-infected individuals. *JAMA Intern Med* 2015;175: 88-99
43. Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, Sudharshan L, Lim JW, Cuffe R, et al. 48-Week Efficacy and Safety of Dolutegravir Relative to Commonly Used Third Agents in Treatment-Naive HIV-1- Infected Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014; 9(9): e105653
44. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 49-57
45. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71: 530-7
46. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients. Virologic, immunologic, and morphologic changes- a 96 week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 535-40
47. Pozniak A, Markowitz M, Mills A, Stellbrink H-J, Antela A, Domingo P, et al. Switching to co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse

- transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14: 590-9
48. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al; extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 927-35
 49. Raffi F, Rachlis A, Brinson C, Arasteh K, Górgolas M, Brennan C, et al. Dolutegravir efficacy at 48 weeks in key subgroups of treatment-naive HIV-infected individuals in three randomized trials. *AIDS* 2015; 29: 167-74
 50. Rahangdale L, Cates J, Potter JN, Badell ML, Seidman D, Miller ES, et al. Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 385.e1-7
 51. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 358: 2095-106
 52. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63: 77-85
 53. Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, Saag MS, Lazzarin A, Wan H, et al, for the STARTMRK Investigators. Long-term Treatment With Raltegravir or Efavirenz Combined With Tenofovir/ Emtricitabine for Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Patients: 156-Week Results From STARTMRK. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 807-16
 54. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* 2013;8(12):e81355
 55. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey Pet al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; 23: 1547-56
 56. Smith C, Ryom L, Monforte A, Reiss P, Mocroft A, El-Sadr W, et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19512

57. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 2230-40
58. Smith KY, Tierney C, Mollan K, Venuto CS, Budhathoki C, MaQ, et al. Outcomes by sex following treatment initiation with atazanavir plus ritonavir or efavirenz with abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 555-63
59. Squires K, Kityo C, Hodder S, Johnson M, Voronin E, Hagins D, et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet HIV* 2016; 3:e410-20
60. Stanley TL, Grinspoon SK. Body composition and metabolic changes in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2012; 205(Suppl 3): S383-S390
61. Stellbrink H-J, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-weeks results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 963-72
62. Taburet A-M, Sauvageon H, Grinsztejn B, Assuied A, Veloso V, Pilotto JH, et al. Pharmacokinetics of Raltegravir in HIV-Infected Patients on Rifampicin-Based Antitubercular Therapy. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1328-35
63. TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373: 808-22
64. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis* 2010; 50: 585-96
65. Update on antiretroviral regimens for treating and preventing HIV infection and update on early infant diagnosis of HIV. HIV treatment -Interim Guidance. WHO 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273129/WHO-CDS-HIV-18.19-eng.pdf?ua=1>
66. Valantin MA, Bittar R, de Truchis P, Bollens D, Slama L, Giral P, et al. Switching the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone to tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine promptly improves triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in dyslipidaemic patients. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 556-61
67. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, et al. Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for

- the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;70: 515-19
68. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, Petry AS, Ghosh K, Jin B, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2852-56
 69. WHO Statement on DTG. Geneva 18 May 2018. http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf?ua=1
 70. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, DeJesus E, et al. A randomised, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65: 118-21
 71. Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, et al. Brief Report: A randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72:58-64
 72. Yang HY, Zhang MN, Chen HJ, Deng M, Ruan B. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2014; 25:130-5



PARTE 2

**TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
EN NIÑOS/NIÑAS
Y ADOLESCENTES**



INTRODUCCIÓN

La implementación de distintas medidas preventivas ha permitido lograr cifras de transmisión vertical (TV) del VIH < 1 % en algunos países desarrollados, considerándose que se ha alcanzado la meta de eliminación cuando esta cifra se sitúa en un valor $\leq 2\%$. En Uruguay la TV ha disminuido en forma progresiva alcanzando en los últimos años cifras consideradas de eliminación.

El tratamiento antirretroviral (TARV) además de la reducción de la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida presenta, como objetivo propio en pediatría, la disminución de las secuelas nutricionales y neurológicas que puedan afectar el crecimiento y desarrollo del niño.

El logro de una carga viral (CV) indetectable en este grupo etario es más complejo y difícil de obtener ya que el niño presenta características propias que lo diferencian del adulto:

- Probable exposición intraútero a los ARV
- CV inicial más elevada en lactantes
- Menor pool de linfocitos al nacer
- Pocos fármacos en formulaciones pediátricas
- Sabor desagradable en muchos casos llevando a intolerancia
- Cambios en los parámetros farmacocinéticos

Los padres y el niño deben enfrentar estos obstáculos manteniendo una adherencia adecuada.

El seguimiento del paciente requiere un equipo interdisciplinario integral.⁹

9. En nuestro país, en el subsector público, el Centro de Referencia del Hospital Pereira Rossell es el centro donde se asisten la mayoría de niños, niñas y adolescentes con VIH. El trabajo en equipo se caracteriza por la integración de varias disciplinas (psicología, psiquiatría, enfermería, ginecología, pediatría, servicio social, educadora comunitaria, odontología, infectología, sociedad civil), logrando un modelo de atención centrado en las necesidades del niño y su entorno.

En el control y seguimiento clínico es necesario considerar: adherencia a los medicamentos, crecimiento y desarrollo, escolarización, actividad física, inmunizaciones, alimentación y comorbilidades. La situación clínica de los padres también es importante ya que influye directamente en la salud del niño.

La paraclínica realizada es similar a la de los adultos y su frecuencia es individualizada, pudiendo realizarse mensualmente hasta cada 6 meses. Se destaca la búsqueda de otras infecciones transmisibles durante el embarazo para la realización de profilaxis y seguimiento adecuado.

El test de resistencia genotípico se realiza siempre previo al inicio del tratamiento. La resistencia primaria en un estudio realizado en el CHPR fue del 11.1%. El test se realiza también en caso de fallo terapéutico. La resistencia secundaria es mayor que en otros países alcanzando cifras del 60%.

RECIÉN NACIDO EXPUESTO y DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN

Quimioprofilaxis

Se inicia en las primeras horas de vida (ideal de 6 a 12 horas).

Se inhibe la lactancia materna y se facilita el acceso a leches de vaca modificadas.

Escenario 1: Mujer con CV indetectable al nacimiento del niño.

La CV de la mujer debe ser de un tiempo previo al parto no mayor de 30 días.

El niño deberá recibir profilaxis durante 30 días. Las dosis se ajustarán en el pre-término (PT)

Escenario 2: Mujer con CV detectable o desconocida.

El niño deberá recibir quimioprofilaxis combinada durante 42 días.

Tabla 1. Profilaxis con ARV para recién nacidos expuestos

	Profilaxis ARV
Mujer con CV indetectable en los últimos 30 días previo al parto	≥ 35 sem EG: AZT vo, 4 mg/kg, 2 veces por día, 4 semanas
	PT ≥ 30 y < 35 sem de EG: AZT vo, 2 mg/Kg, 2 veces/día hasta las 2 semanas de nacido y luego 3 mg/kg hasta la semana 4
	PT < 30 sem: AZT vo, 2 mg/Kg, 2 veces por día por 4 semanas
Mujer con CV detectable o desconocida	<p>AZT/3TC + NVP</p> <p>Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AZT vo, 4 mg/kg, 2 veces por día por 6 semanas (ajustar dosis por edad gestacional) • ≥ 32 semanas: 3TC vo, 2mg/kg, 2 veces por día hasta las 4 semanas y luego 4mg/kg, 2 veces por día hasta las 6 semanas • NVP vo: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 37 sem EG, 6 mg/Kg, 2 veces al día por 6 semanas ○ PT ≥ 34 y < 37 semanas de EG, 4mg/kg, 2 veces/día en la primer semana, y luego 6 mg/Kg, 2 veces al día hasta las 6 semanas.
<p>Los RN pretérminos < 1500 gr recibirán solo AZT. AZT: En caso de vía iv, 75% de la dosis.</p>	

Diagnóstico de infección VIH

Se realiza mediante PCR para VIH a los 14–21 días, 1 a 2 meses y 4 meses. En caso de embarazo con CV detectable o desconocida en el momento del nacimiento o diagnóstico materno durante el parto, se realiza PCR al nacer (primeras 48 hs). Si una muestra es positiva, se repite una segunda muestra lo más rápido posible para confirmar la infección.

La exclusión de la infección se realiza con 2 o más PCR negativas en lactantes no amantados, con examen clínico normal, uno al mes de vida y otro a partir de los 4 meses. La exclusión definitiva se realiza mediante la serología negativa de VIH (serorreversión) en el niño entre los 15 a 18 meses.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TARV) EN INFECCIÓN POR VIH CONFIRMADA.

Todos los niños infectados deben recibir TARV, independiente de su edad, clínica o estadio inmunológico. El inicio debe ser lo antes posible en caso de niños con estadio 3 (inmunológico y/o síntomas severos) o < 1 año de edad. Siempre debe valorarse las posibilidades de adherencia antes de empezar el tratamiento y coordinar junto a la familia el momento más apropiado de inicio.

Planes de inicio.

Siempre deberá utilizarse un plan combinado en base a 2 Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR) como núcleo, asociado a unas de las siguientes opciones: 1 Inhibidor de proteasa (IP) o, un Inhibidor de la Integrasa (II) o, un Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido (INNTR).

La elección del plan se realizará según la situación clínica, resultado del test de resistencia, edad del paciente y disponibilidad de formulaciones pediátricas.

Tabla 2. Recomendaciones de TARV de inicio en niños/as con infección por VIH según edad.

Edad de inicio	2 INTR	3er ARV	Comentarios
Neonato			
Preferido	AZT/3TC, o	LPV/r (BID)	A partir del día 14
Alternativo	ABC/3TC	RAL (BID)	Intolerancia a LPV/r
A partir de los 3 años			
Según tolerancia	AZT/3TC, o ABC/3TC	EFV (QD)	Descartada resistencia primaria
		RAL (BID)	
		ATV/r (QD) o LPV/r (BID)	Mayor número de comprimidos
A partir de los 6 años			
Según tolerancia	AZT/3TC, o ABC/3TC	EFV (QD)	Descartada resistencia primaria
		DTG (QD) o RAL (BID)	
		ATV/r (QD) o DRV/r (QD o LPV/r (BID)	Mayor número de comprimidos
A partir de los 12 años			
Según tolerancia	TDF/XTC, o ABC/3TC, o AZT/3TC	EFV (QD)	Descartada resistencia primaria
		DTG (QD) o RAL (BID)	
		ATV/r (QD) o DRV/r (QD o LPV/r (BID)	Mayor número de comprimidos

INTR (inhibidor nucleosídico/nucleotídico de la transcriptasa reversa); 3TC (lamivudina); ABC (abacavir); AZT (zidovudina); EFV (efavirenz); DTG (dolutegravir); RAL (raltegravir); ATV/r (atazanavir/ritonavir); DRV/r (darunavir/ritonavir); LPV/r (lopinavir/ritonavir); TDF/XTC (tenofovir/emtricitabina o tenofovir/lamivudina) QD: una vez al día; BID: dos veces al día

Los problemas producidos por intolerancia o aparición de efectos adversos serán resueltos por el especialista en TARV.

Los pacientes con buena respuesta terapéutica y sin efectos adversos continuarán con el tratamiento que reciben aunque no se ajuste a las nuevas recomendaciones.

Las combinaciones de ARV a dosis fijas recomendadas para adultos pueden utilizarse en adolescentes con maduración sexual tardía (escala de tanner IV o V) y peso \geq 35 Kg.

La etapa de la adolescencia para un niño infectado por TV es un momento crítico en la adherencia a la medicación. Lograr planes sencillos y con pocos efectos adversos es fundamental para mantener la CV indetectable, manteniendo su buena calidad de vida y disminuyendo el riesgo de transmisión que comienza en esta etapa.

Esquema de vacunación en el niño infectado con VIH.

El niño no debe recibir vacuna BCG. El resto del esquema de vacunación es muy parecido al resto de los niños. Las vacunas a virus vivos (SRP y varicela) no deben administrarse mientras el niño tenga inmunosupresión severa. La vacuna antineumocócica 13 valente debe administrarse a los 2, 4, 6 y 12 meses. Se recomienda vacuna antigripal anual en niños > 6 meses, antineumocócica 23 valente a partir de los 2 años, vacuna HPV a las y los adolescentes a partir de los 12 años de edad con 3 dosis, vacuna antimeningococcica conjugada tetravalente (A, C, Y, W) desde los 9 meses y vacuna recombinante de antígenos proteicos de meningococo B desde los 2 meses de edad.

Bibliografía

1. Jourdain G, Mary J-Y, Le Coeur S, Ngo-Giang-Huong N, Yuthavisuthi P, Limtrakul A, et al. Risk Factors for In Utero or Intrapartum Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Thailand. *J Infect Dis* 2007; 196:1629 –36
2. Boletín Epidemiológico –Revista Mercosur VIH 2015. Disponible en: www.msp.gub.uy/programa/monitoreo-y-evaluación-0
3. Boletín Día VIH 2017. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/DIA_Nacional%20VIH_2017_0.pdf
4. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV Infected Children. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 10/30/2017.
5. World Health Organization: Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: WHO, 2015.
6. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> 10/30/2017
8. Eliminación de la transmisión materno infantil del VIH y la Sífilis en las Américas: actualización del 2014. Washington, DC: OPS, 2014.
9. Quián J, Gutierrez S, Gonzalez V, Visconti A, Sicco G, Murialdo C, Lioni M. Prevención de la transmisión materno-infantil del VIH de tipo 1 en Uruguay 1987–2009. Análisis de las diferentes medidas adoptadas. *Rev Chil Infect* 2012; 29(1): 87–94.
12. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection – United States, 2014. Recommendations and Reports. *MMWR*. 2014; 63(3)
13. Documento de Consenso sobre Tratamiento Antiretroviral en niños y adolescents con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Sociedad española de infectología pediátrica. Enero 2016. Disponible en: http://www.seipweb.es/images/site/Guia_TAR_Ninos_y_adolescentes_2016_MSPS.pdf
14. Guía para la atención de niños, niñas y adolescents con VIH y con exposición perinatal. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina, 2016. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000864cnt-2016-11-08_guia-atencion-ninos-vih.pdf

CONSIDERACIONES GENERALES RESPECTO A INTERACCIONES, REACCIONES ADVERSAS Y TOXICIDADES DE ANTIRRETROVIRALES.

Sí bien la tolerabilidad de los fármacos ARV ha mejorado significativamente, y los fármacos con potencial de toxicidades más severas y/o irreversibles ya no se encuentran en uso en nuestro país, la mayoría de los ARV pueden determinar efectos adversos y/o toxicidades a mediano o a largo plazo.

INTERACCIONES ENTRE ARV Y OTROS FARMACOS

Existen múltiples interacciones clínicamente relevantes entre los ARV y fármacos concomitantes, especialmente interacciones farmacocinéticas.

Se recomienda siempre verificar la existencia de interacciones:
<https://www.hiv-druginteractions.org>.

La mayoría de los ARV presentan metabolismo hepático mediante la isoenzima 3A4 del citocromo P450 y en menor magnitud por otras isoenzimas.

Por otro lado, algunos ARV actúan fundamentalmente como inhibidores del complejo enzimático; de hecho ritonavir es un inhibidor potente de su actividad lo que permite su uso a dosis bajas para aumentar las concentraciones plasmáticas de otros IP y cobicistat se utiliza como potenciador de elvitegravir, atazanavir y darunavir.

De esta actividad inhibitoria, de la existencia de fármacos inductores del metabolismo y del hecho que un elevado número de medicamentos se metabolice por esta vía, se deduce la existencia de múltiples interacciones farmacológicas posibles.

REACCIONES ADVERSAS Y TOXICIDADES DE ARV

En las tablas siguientes se describen las reacciones adversas (RA) y toxicidades mas frecuentes de los ARV y se realizan orientaciones en la conducta a seguir. Cada visita debe constituir una oportunidad para evaluar la presencia de éstas así como la necesidad de adoptar medidas, entre ellas la sustitución de un ARV si fuera necesario.

Tabla 1. Reacciones adversas y toxicidades de los Inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa reversa (INTR)

Fármaco	Reacción adversa/toxicidad	Clínica/ Monitorización	Conducta
Abacavir (ABC)	Hipersensibilidad. Aparece entre la 1ª semana y 6 semanas del inicio. Dislipemia. Contraindicado en insuficiencia hepatocítica grave.	Rash, síntomas digestivos con o sin rash; fiebre; ictericia. Puede progresar a la hepatitis fulminante, Síndrome de Steven-Johnson, distress respiratorio si no se suspende el fármaco. Solicitar HLAB*5701, previo al uso de ABC (en positivos contraindica su uso) Alertar al paciente de los síntomas y su rápida consulta	SUSPENDER EL FÁRMACO Y NO REINTRODUCIR Derivar a emergencia para evaluación y tratamiento de sostén
Emtricitabine (FTC)	Intolerancia digestiva	Náuseas, vómitos (suele desaparecer en las primeras semanas)	Antieméticos, tomar con las comidas
Lamivudina (3TC)	Intolerancia digestiva Mejor tolerado que otros INTR	Náusea, vómitos generalmente al inicio del tratamiento	Antieméticos
Tenofovir (TDF)	Síndrome de Fanconi: tubulopatía renal proximal, Hipofosfatemia, hipocalcemia, proteinuria, glucosuria y acidosis metabólica Insuficiencia renal Disminución de la densidad mineral ósea	Evaluar función renal con azoemia, creatininemia, ionograma con calcemia y fosfatemia: antes de iniciar el tratamiento, a las 4 semanas y cada 3-meses Precaución: uso concomitante con otros nefrotóxicos	Suspender si fosfatemia <0.9mg/dL SUSPENDER si agrega IR Derivar a nefrólogo
Tenofovir alafenamida (TAF)	Es un profármaco de tenofovir; con el se obtienen menores concentraciones plasmáticas y mayores concentraciones intracelulares de la forma activa de tenofovir comparado con tenofovir fumarato. Estas diferencias le confieren un perfil de seguridad potencialmente mejor. No es necesario el ajuste de dosis con tenofovir alafenamida si el filtrado glomerular es mayor a 30 ml/h. Tiene interacción con RFP.		

Zidovudina (AZT)	Mielosupresión: anemia, neutropenia (la macrocitosis característica del uso de AZT, no requiere conducta específica)	Asintomático o sintomático por anemia Hemograma a las 4, 8 y 12 semanas del inicio. Luego anual o en presencia de síntomas	Cambiar a otro INTR (TDF, TAF o ABC) si Hb < 9g/dL o si la neutropenia es severa e irreversible evitando otros mielosupresores
	Intolerancia digestiva	Náuseas, vómitos (suele desaparecer en las primeras semanas)	Antieméticos, tomar con las comidas
	Cefaleas	Clínico (suele desaparecer en las primeras semanas)	Sintomático
	Lipoatrofia	Pérdida de grasa subcutánea malar, miembros, glúteos	Cambio precoz a TDF o TAF o ABC Ejercicio físico
	Miopatía	Debilidad y dolor muscular Enzimas musculares solo si tiene síntomas	Cambio a TDF o TAF o ABC
	Hiperlactacidemia	Náuseas, astenia, hepatomegalia, elevación de enzimas hepáticas, pérdida de peso	Ante sospecha: suspender AZT y derivar a emergencia
	Dislipemia	Perfil lipídico anual o c/6 meses en el primer año de inicio si tiene alteración previa	Cambios en el estilo de vida Si no se obtienen los objetivos terapéuticos en 6 meses: cambio a TDF o TAF Hipolipemiantes si no es posible cambiar

Se ha descrito acidosis láctica asociada habitualmente a esteatosis hepática con el uso de INTR. Los síntomas son digestivos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), pérdida del apetito, adelgazamiento, síntomas respiratorios o síntomas neurológicos (incluida debilidad muscular). La acidosis láctica tiene una elevada mortalidad y puede asociarse a pancreatitis, insuficiencia hepática o insuficiencia renal. En general, la acidosis láctica se presenta luego de unos meses de tratamiento y su aparición requiere de suspensión del fármaco.

Tabla 2. Reacciones adversas y toxicidades de los Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR)

Fármaco	Reacción adversa/toxicidad	Clínica/Monitorización	Conducta
Efavirenz (EFV)	Efectos en el SNC	Insomnio, somnolencia, mareos, desconcentración. Grave: alucinaciones, exacerbación de enfermedades psiquiátricas, pensamientos suicidas, convulsiones	Suele revertir en semanas Tomar al acostarse Suspender y no reintroducir ante cuadros graves o persistencia que interfiere con la calidad de vida luego de 8 semanas No indicar con enfermedad psiquiátrica grave
	Erupción cutánea Steven-Johnson	Erupción máculo-papular leve-moderada En las primeras semanas: erupción cutánea-mucosa, vesículas, fiebre, artromialgias	Antihistamínicos SUSPENDER Y NO REINTRODUCIR Derivar a emergencia para tratamiento de sostén
	Hepatotoxicidad No se recomienda en insuficiencia hepática grave	Asintomático o síntomas leves. Elevación leve de enzimas hepáticas. Raramente hepatitis severa Funcional y enzimograma hepático a las 6-8 semanas del inicio y luego c/12 meses o frente a sospecha	Sí la elevación de transaminasas es >5-10 veces sobre el límite superior, suspender Reiniciar TARV sin EFV cuando se normaliza el enzimograma
	Ginecomastia e hiperplasia de glándula mamaria	Crecimiento de glándula mamaria en varones que puede ser con dolor	Suspender y cambiar a otro ARV

Nevirapina (NVP)	<p>Erupción cutánea</p> <p>Primeras semanas del inicio</p> <p>Steven-Johnson</p>	<p>Erupción máculo-papular leve-moderada; 1.5% severa</p> <p>Iniciar dosis escalonada</p> <p>Ídem EFV</p>	<p>Leve-moderada: antihistamínicos</p> <p>Severa: SUSPENDER y NO REINTRODUCIR</p> <p>Ídem EFV</p>
	<p>Hepatotoxicidad</p> <p>NO se recomienda en insuficiencia hepática grave</p>	<p>Asintomático o síntomas leves.</p> <p>Ocasionalmente hepatitis severa.</p> <p>Funcional y enzimograma hepático a las 6-8 sem del inicio, luego c/6 meses en el primer año, luego anual o frente a síntomas</p>	<p>Sí la elevación de transaminasas es >5-10 veces sobre el límite superior, SUSPENDER y NO REINTRODUCIR</p> <p>Reiniciar TARV SIN NVP cuando se normaliza el enzimograma</p>
Etravirina (ETR)	<p>Erupción cutánea</p> <p>Steven-Johnson</p>	<p>Funcional y enzimograma frente a síntomas</p> <p>Ídem NVP y EFV</p>	<p>Ídem NVP y EFV</p>
	<p>Reacción de hipersensibilidad</p>	<p>Funcional y enzimograma hepático a las 6-8 semanas, luego c/6 meses en el primer año, luego c/12 meses o frente a síntomas</p>	<p>SUSPENDER y NO REINTRODUCIR</p> <p>Tratamiento de sostén</p>
	<p>Intolerancia digestiva</p>	<p>Náuseas, vómitos</p>	<p>Tratamiento sintomático, antieméticos, tomar con las comidas</p>
RILPIVIRINA (RPV)	<p>Insomnio</p> <p>Elevación de amilasa pancreática y de transaminasas</p>	<p>Insomnio</p> <p>Náuseas, vómitos. Funcional y enzimograma hepático a las 6-8 semanas, luego c/6 meses en el primer año, luego c/12 meses o frente a síntomas</p>	<p>Si no revierte, cambiar Moderada a SEVERA, SUSPENDER y NO REINTRODUCIR</p>

Tabla 3. Reacciones adversas y toxicidades de los Inhibidores de la proteasa (IP)

Fármaco	Reacción adversa/toxicidad	Clínica/Monitorización	Conducta
Atazanavir (ATV)	Intolerancia digestiva	Náuseas, vómitos, diarreas	Tratamiento sintomático. Tomar con comidas
	Hiperbilirrubinemia indirecta	Ictericia	Sólo cambiar sí el paciente lo solicita por criterio estético
	Nefrolitiasis	Raramente sintomático Clínico. Frente a síntomas ecografía	Adecuada hidratación. Puede requerir cambio
	Litiasis vía biliar	Raro. Clínico	Puede requerir cambio
	Efectos metabólicos: hiperglicemia, dislipemia (menos frecuente que con otros IP)	Controles paraclínicos habituales	Cambios en estilo de vida, hipolipemiantes, puede requerir cambio
	Rash	Rash cutáneo	Tratamiento sintomático. Puede requerir cambio
Darunavir (DRV)	Intolerancia gastrointestinal	Náusea, vómitos, diarreas	Tratamiento sintomático. Tomar con comidas
	Cutáneo Steven-Johnson, eritema multiforme, necrosis epidérmica	Erupción cutánea. Control clínico Exantema piel y mucosas. Clínico	Tratamiento sintomático SUSPENDER y NO REINTRODUCIR.
	Cefalea	Clínico	Tratamiento sintomático
	Hepatitis	Generalmente asintomático	Sí la elevación de transaminasas es >5-10 veces sobre el límite superior, SUSPENDER y NO REINTRODUCIR.
	Efectos metabólicos: hiperglicemia, dislipemia (menos frecuente que con otros IP)	Controles paraclínicos habituales	Cambios en estilo de vida, hipolipemiantes, puede requerir cambio

Fosam- prenavir (FPV)	Intolerancia gas- trointestinal	Náuseas, vómitos, diarreas	Tratamiento sinto- mático. Tomar con comidas
	Cutáneo	Erupción, rash. Clínico	Sintomático No asociar a sulfas
	Efectos metabólicos: hiperglicemia, disli- pemia	Perfil lipídico y gli- cemia c/6 meses	Cambios en estilo de vida, hipolipemian- tes, puede requerir cambio
	Cefalea	Clínico	Tratamiento sinto- mático
Lopinavir/ ritonavir (LPV/r)	Intolerancia gas- trointestinal	Náuseas, frecuente diarrea	Tratamiento sinto- mático. Loperamida. Puede requerir cam- bio
	Pancreatitis	Clínico	SUSPENDER y NO REINTRODUCIR
	Dislipemia, frecuente hipertrigliceridemia Riesgo cardiovascu- lar aumentado	Perfil lipídico c/6 meses	Cambios en estilo de vida, hipolipemian- tes, puede requerir cambio
	Resistencia a la insu- lina, diabetes	Glicemia c/6 meses	Valorar cambio.
	Lipohipertrofia	Acumulación de la grasa: giba, obesi- dad central	Valorar cambio
Saquinavir (SQV)	Intolerancia gas- trointestinal	Náuseas, vómitos, diarreas	Tratamiento sinto- mático
	Efectos metabóli- cos: hiperglicemia, dislipemia (menos frecuente que con otros IP)	Controles habi- tuales	Cambios en estilo de vida, hipolipemian- tes, puede requerir cambio
	Prolongación de QT	ECG pre-tratamien- to y anual	Evitar SQV en pacien- tes con: prolongación de QT, QT>450mseg, bloqueo A-V, uso concomitante con fármacos que prolon- gan el QT

Ergotismo en personas tratadas con inhibidores de la proteasa

El ergotismo, hace referencia a cuadros clínicos, de tipo isquémico que se producen debido a la acción vasoconstrictora de los derivados de los alcaloides del cornezuelo de centeno. Se caracteriza por vasoconstricción generalizada, con compromiso frecuente de miembros lo que determina dolor, ausencia de pulso, palidez y frialdad, pudiendo llegar a la gangrena. En la actualidad, se han descrito casos de ergotismo asociados al consumo prolongado de ergotamina.

La ergotamina es un derivado semisintético del cornezuelo de centeno, utilizado ampliamente en el tratamiento de la migraña por su capacidad vasoconstrictora directa. Tiene actividad agonista parcial sobre receptores alfa adrenérgicos y algunos subtipos de receptores de serotonina. En Uruguay, la ergotamina se encuentra disponible en combinaciones a dosis fijas, asociada a cafeína y antiinflamatorios no esteroideos y se dispensa bajo control médico recomendado.

Debido a su metabolismo hepático mediante la isoenzima CYP 3A4 del citocromo P450, el uso concomitante con inhibidores del CYP 3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de ergotamina, incrementando el riesgo de vasoespasmos. En los últimos años se han reportado algunos casos de ergotismo en relación a la interacción de ergotamina con ritonavir. Los casos reportados correspondieron a personas jóvenes, VIH positivos en tratamiento antirretroviral que incluía ritonavir, donde se destacaba el consumo de ergotamina y que consultaron por dolor, palidez, ausencia de pulsos distales en miembros superiores o inferiores.

Se destaca la importancia de promover el uso racional de la ergotamina, evitando la automedicación, recordando que constituye un fármaco de segunda línea en el tratamiento sintomático de la migraña y cuyo uso se encuentra contraindicado en forma concomitante con inhibidores de la proteasa.

Tabla 4. Reacciones adversas y toxicidades de Inhibidores de integrasa

Fármaco	Reacción adversa/ toxicidad	Clínica Monitorización	Conducta
Raltegravir (RAL)	Intolerancia gas- trointestinal	Náuseas, vómitos	Tratamiento sintomático.
	Rash hasta Steven Johnson	Clínico	SUSPENDER y NO REINTRO- DUCIR
	Miopatía	Asintomático o mial- gias. Mas frecuente asociado a estatinas. Frente a síntomas: enzimas musculares	SUSPENDER en sintomático
Dolutegravir (DTG)	Reacción de hiper- sensibilidad	Rash, aumento de enzimas hepáticas	SUSPENDER y derivar
	Inhibición del transportador de creatinina	Elevación leve de creatinina	Control
Elvitegravir	Intolerancia gas- trointestinal	Nauseas y diarrea.	Control clínico. No requiere suspensión.

Tabla 5. Reacciones adversas y toxicidades de Inhibidor de correceptores (CCR5)

Fármaco	Reacción adversa/toxicidad	Clínica/Monitorización	Conducta
Maraviroc (MVC)	Rash	Puede preceder a la hepatotoxicidad. Funcional y enzimo-grama hepático	Tratamiento sintomático. Puede requerir suspensión
	Hepatotoxicidad	Puede ser asintomática, sintomática, con rash asociado Funcional y enzimo-grama hepático a las 4 semanas, luego c/3 meses en el primer año, luego c/6 meses	Moderada – severa: SUSPENDER y NO REINTRODUCIR

Tabla 6. Reacciones adversas y toxicidades de Inhibidor de la fusión

Fármaco	Reacción adversa/toxicidad	Clínica/Monitorización	Conducta
Enfuvirtide (ENF)	Reacción local	Clínico	Tratamiento sintomático. Puede requerir suspensión, si hay ARV alternativo
	Reacción de hipersensibilidad	Clínico: erupción, fiebre, náuseas, vómitos. Perfil hepático	SUSPENDER y NO REINTRODUCIR



Área Programática de ITS-VIH/Sida: ppits-sida@msp.gub.uy

 Ministerio de Salud Pública - Uruguay

 @MSPUruguay

www.msp.gub.uy