



Ministerio  
de Salud  
Pública

# Guía de recomendaciones de tratamiento antirretroviral

Noviembre, 2022



[msp.gub.uy](http://msp.gub.uy)

**Ministro de Salud Pública**

Daniel Salinas

**Subsecretario de Salud Pública**

José Luis Satdjian

**Director General de Salud**

Miguel Asqueta

**Subdirectora General de Salud**

María Giudici

**Coordinadora del área programática ITS-VIH /SIDA**

Reneé Diverio

**Equipo técnico de área programática**

Andrés Bálsamo

## Autores

---

### Coordinación

Dra. Susana Pereira 1, 8  
Dra. Virginia González 1, 8, 9  
Dr. Héctor González 1, 3

### Equipo técnico asesor

QF. Cristina Amengual 3  
Dra. Lucía Araújo 4  
Dra. Zaida Arteta 4  
Dra. Susana Cabrera 4  
Dr. Pablo Cappuccio 5  
Dr. Jorge Facal 5  
Dra. Noelia Ferreira 5  
Dra. Rosa Flieller 6  
Dra. Victoria Frantchez 4  
Dra. Mariana Guirado 2, 4  
Dra. Alfonsina Infante 2  
Dr. Martín López 5  
Dra. Lorena Pardo 2, 7  
Obst. Partera Leticia Rumeu 2

### Revisión

Dra. Reneé Diverio 10  
Dr. Andrés Bálsamo 10

- 1 Grupo Estudio Uruguayo en VIH (GeUVIH)
- 2 Policlínico Obstétrico Pediátrico Hospitalario CHPR. ASSE
- 3 Servicio de Enfermedades Infecto Contagiosas (SEIC), Hospital Pasteur, ASSE
- 4 Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UdelaR
- 5 Sociedad de Infectología Clínica del Uruguay (SICU)
- 6 Unidad de Virología. DLSP. División Epidemiología, DIGESA MSP
- 7 Clínica Pediátrica C, Facultad de Medicina, UdelaR
- 8 Contratista por OPS
- 9 Clínica Pediátrica B, Facultad de Medicina, UdelaR
- 10 Área Programática ITS-VIH /SIDA, Ministerio de Salud Pública

## Glosario

---

AAD	Antivirales de acción directa
ARV	Antirretrovirales
BID	2 veces días
CHPR	Centro Hospitalario Pereira Rossell
CK	Creatina Kinasa
CV	Carga viral
DLSP	Departamento de Laboratorios de Salud Pública
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EG	Edad Gestacional
VFG	Velocidad de filtrado glomerular
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	Inhibidores 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
PPE	Profilaxis Postexposición
PrEP	Profilaxis Preexposición
PVVIH	Persona viviendo con VIH
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
TaP	Tratamiento como Prevención (por sus siglas en inglés)

TARV	Terapia/Tratamiento 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
BIC	Bictegravir
CAB	Cabotegravir
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

# Índice

---

## PARTE 1 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PERSONAS ADULTAS

Capítulo 1: <b>Objetivos e inicio del TARV</b> .....	9
Capítulo 2: <b>Pautas de evaluación y seguimiento</b> .....	12
Capítulo 3: <b>Recomendaciones de planes de TARV de inicio</b> .....	16
Capítulo 4: <b>Componentes del plan de inicio</b> .....	18
Capítulo 5: <b>Otros ARV</b> .....	35
Capítulo 6: <b>Manejo de la enfermedad avanzada por VIH</b> .....	41
Capítulo 7: <b>Tuberculosis</b> .....	46
Capítulo 8: <b>Mujer embarazada</b> .....	48
Capítulo 9: <b>Estrategias de cambio de TARV por razones diferentes al fallo</b> .....	57
Capítulo 10: <b>Prevención combinada</b> .....	61

## PARTE 2 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Capítulo 1: <b>Prevención de la transmisión vertical</b> .....	81
Capítulo 2: <b>Tratamiento de la infección con VIH en niños y adolescentes menores de 15 años</b> .....	92

ANEXO <b>Consideraciones generales respecto a interacciones, reacciones adversas y toxicidades de ARV</b> .....	105
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Parte I

---

**TRATAMIENTO  
ANTIRRETROVIRAL  
EN PERSONAS  
ADULTAS CONVIV**



# Objetivos e inicios de la terapia antirretroviral (TARV)

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

1. Aumentar la expectativa de vida de personas con el VIH por reducción de la mortalidad por SIDA y enfermedades relacionadas
2. Mejorar la calidad de vida disminuyendo la morbilidad asociada al VIH debido a la recuperación inmunológica
3. Prevenir nuevas infecciones interrumpiendo la cadena de transmisión, sabiendo que una carga viral indetectable sostenida conduce a la intransmisibilidad por vía sexual del virus (I=I) y perinatal
4. Prevenir la aparición de mutaciones de resistencia.

Estos objetivos pueden cumplirse a través del mantenimiento de la carga viral (CV) plasmática indetectable de forma sostenida por debajo de los límites de detección de los métodos comerciales disponibles. Se entiende por CV indetectable un valor menor de 50 copias/ml.

Recomendaciones para inicio:

- El TARV está indicado y debe ser ofrecido a todas las personas con diagnóstico de VIH independientemente del recuento de CD4

- Cuanto menor sea el recuento de CD4, mayor es la urgencia de iniciar el TARV
- 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 (definido como el inicio en los primeros 7 días del diagnóstico) 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
- Puede diferirse transitoriamente el inicio en algunas situaciones:
  - Cuando la persona está cursando alguna infección oportunista que requiera un tratamiento específico inicial (ver capítulo VIH avanzado)
  - En aquellos que requieren intervenciones adicionales para apoyar la adherencia
  - Y por preferencia de la persona, asesorándola de los riesgos existentes de postergar el inicio del tratamiento
  - En referencia a los pacientes que mantienen una CV indetectable de forma mantenida sin TARV (llamados controladores de élite) no hay consenso en cuanto a los beneficios de iniciar o diferir el tratamiento.

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, 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 constituye un factor protector. Existe fuerte evidencia de prevención de la transmisión entre parejas serodiscordantes en la que la persona con VIH mantiene una CV indetectable de manera sostenida. 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 otras medidas de prevención de ITS (uso de preservativos, inmunizaciones, entre otras).

La clave para el logro de la CV suprimida es la adherencia al TARV que desempeña un papel primordial en el grado y la duración de la respuesta antiviral. Diversas condiciones se reconocen asociadas a la pobre adherencia, algunas de ellas se relacionan 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 sí lo son para implementar las medidas de apoyo necesarias para facilitar el acceso y la retención en cuidados. Es necesaria la implementación de estrategias para mejorar el cumplimiento del TARV en los centros de salud a través de una estrecha colaboración entre los profesioanles involucrados y la PVVIH.

Por otra parte, en la pobre adherencia 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 del VIH como enfermedad crónica, 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 fijas 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 en el primer nivel de atención en un modelo de atención compartida y complementaria con niveles de mayor complejidad
- Favorecer la retención en el cuidado de los adolescentes atendiendo las características de la población de esta edad
- 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.).

# Pauta de evaluación y seguimiento

La evaluación y el seguimiento de las PVIH deben orientarse al cuidado integral de la salud. Se debe valorar la existencia de comorbilidades, coinfecciones, estado vacunal, consumo de medicamentos, sustancias recreativas, hierbas y productos de medicina alternativa. Además, es fundamental conocer la situación social, familiar y laboral de las personas, así como lo vinculado a la salud sexual y reproductiva.

Se dará especial atención a conocer los preconceptos y conocimientos acerca de la infección por VIH y su tratamiento para realizar la correspondiente asesoría. En ella y de manera individualizada se sugiere incluir entre otros:

- Hábitos saludables
- Medidas de prevención combinada
- Captación de contactos
- Beneficios del TARV y de la profilaxis de enfermedades oportunistas
- Adherencia a controles y tratamientos
- Posibilidades de procreación.

**Tabla 1. Valoración y seguimiento**

Evaluación	Inicial	c/6 meses	Anual	Según necesidad
Anamnesis y examen físico <sup>(1)</sup>	√	√	√	√
VIH confirmatorio	√ <sup>(2)</sup>			
CD4	√		√	√ <sup>(3) (4)</sup>
Carga viral	√	√		√ <sup>(5)</sup>
Test de resistencia	√ <sup>(6)</sup>			√ <sup>(7)</sup>
HLA-B*5701	√			√ <sup>(8)</sup>
PPD	√		√ <sup>(9)</sup>	
Rx tórax	√			√
VHB	√ <sup>10</sup>			√ <sup>11</sup>
VHC	√		√ <sup>(12)</sup>	√ <sup>(13)</sup>
VDRL o RPR	√		√	√ <sup>(14)</sup>
Serología para toxoplasma gondii	√			√
Serología para CMV	√			√
Antígeno criptocócico en suero, plasma o sangre total				√ <sup>(15)</sup>
Glicemia y lípidos	√		√	√
Enzimas hepáticas	√	√ <sup>(16)</sup>	√	√
Urea, creatinina	√	√ <sup>(17)</sup>	√	
Ionograma: potasio, sodio, fósforo, calcio	√ <sup>(17)</sup>	√ <sup>(17)</sup>	√	
Examen de orina: glucosa, proteínas.	√ <sup>(17)</sup>	√ <sup>(17)</sup>	√	
Dosificación de vit. D				√
Hemograma	√		√	√ <sup>(18)</sup>
PSA				√ <sup>(19)</sup>
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	√	√ <sup>(20)</sup>		√ <sup>(21)</sup>
Citología anal	√			√ <sup>(22)</sup>
Test de tropismo				√ <sup>(23)</sup>
Sangre oculta en materia fecal				√ <sup>(24)</sup>
Mamografía				√ <sup>(25)</sup>

1. Debe incluir historia vacunal, uso de fármacos, hábitos sexuales y consumo de tóxicos.
2. El estudio confirmatorio de VIH se realiza en el DLSP debiéndose enviar formulario de notificación y muestra con anticoagulante EDTA. Disponible en <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/tramites-y-servicios/formularios/formulario-notificacion-caso-vih>
3. Primer control a las 8-12 semanas luego de inicio o cambio del TARV; cada 6 meses los dos primeros años.
4. Anual en personas bajo TARV, estables y con CV VIH -1 indetectable.
5. Primer control a las 8-12 semanas luego de inicio o cambio del TARV.

Cada 3 -4 meses durante el primer año luego de inicio o cambio de TARV.

Cada 6 meses luego del año, bajo TARV, estable y con CV VIH-1 indetectable.

Si el plan incluye EFV:

Evaluación inicial a las 4-6 semanas; luego a las 12 y 24 semanas; c/6 meses cuando se obtiene CV indetectable.

6. Previo al inicio de TARV en: primo infección sintomática, infección reciente (VIH negativo previo  $\leq$  6 meses), embarazo, niño/a, personas que se infectaron bajo PrEP. Inicio de Biterapia.

7. En el fallo virológico.

8. Previo al uso de ABC.

9. Si inicial negativo y no recibió profilaxis.

10. Solicitar siempre previo a realizar terapia dual ya que está contraindicado el tratamiento en monoterapia de la infección por HBV. HBsAg, HBsAc no reactivos: vacunar. HBsAg reactivo: confirmar infección crónica (persistencia 6 meses) y completar evaluación.

11. Si es reactivo completar evaluación.

12. Anual si inicial es no reactivo.

13. Noción de contacto o conductas de riesgo.

14. Sospecha o riesgo: múltiples parejas sexuales, uso no consistente de condón, trabajadores sexuales, frente a otra ITS.

15. Recomendado en personas con  $CD4 < 100$  cel./uL, considerar con  $100 < CD4 < 200$  cel./uL. De ser positivo continuar valoración para descartar enfermedad activa e iniciar profilaxis.

16. En coinfección VHB, VHC no tratada.

17. Uso de TDF: cálculo del clearance de creatinina, ionograma que incluya fosfatemia y calcemia, examen de orina.

18. Uso de Zidovudina: a las 8, 12 semanas y 6 meses post inicio, luego anual o según síntomas.

19. Según riesgo individual: antecedentes de cáncer de próstata, etnia, obesidad. Luego de los 50 años no más allá de los 70.

20. En el primer año realizar c/6 meses.

21. Luego de 3 PAP normales se puede espaciar.

22. Personas que realizan sexo anal receptivo o evidencia de VPH de cuello de útero o verrugas genitales. No existen recomendaciones bien definidas y el acceso en nuestro medio aún es restringido, podría realizarse cada 3 años si la inicial es normal.

23. En caso de considerar tratamiento con MVC.

24. Desde los 50 a 74 años, cada 2 años.

25. Entre 40 y 49 años según factores de riesgo. Entre los 50 y 69 bianual, de los 70 a 74 despistaje bianual si presenta factores de riesgo, no hay recomendación de tamizaje para mujeres mayores a 75 años.

## **TEST DE RESISTENCIA**

El test de resistencia genotípico se realizará en las siguientes situaciones:

### **En pacientes sin TARV:**

- Primo infección en adultos y niños (cuadro clínico compatible con síndrome retroviral agudo)
- Infección reciente (prueba diagnóstica de VIH previa negativa menor a 12 meses)
- Mujeres embarazadas
- Recién nacidos infectados
- Niños infectados por transmisión vertical
- Personas que se infectaron bajo PrEP.
- Inicio de biterapia.

### **En pacientes con TARV:**

- Fallo virológico (en adultos y niños): al menos 2 cargas virales consecutivas mayores a 1.000 copias/ml, con un mínimo de 6 meses de TARV.

### **Formulario para solicitar resistencia genotípica a antirretrovirales para VIH**

<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/estudio-resistencia-genotipica-antirretrovirales-para-vih-formulario>

# Recomendaciones de planes de TARV de inicio

El momento de inicio del tratamiento antirretroviral es un momento importante en el abordaje de las personas con VIH. Actualmente, se recomienda que sea lo antes posible dado que existe evidencia contundente sobre los beneficios que aporta desde la primera consulta, como se menciona en el capítulo I.

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
- Barrera genética: umbral de mutaciones que se requieren para desarrollar resistencia, prefiriendo aquellos con alta barrera
- Costo – efectividad

Por tanto, recomendamos en este capítulo el inicio con los planes que cumplen con las premisas antes mencionadas. En la siguiente tabla podemos encontrarlos en un orden general de prioridad, recordando que las particularidades de cada situación pueden requerir cambios sobre estas prioridades por cuestiones de acceso, interacciones, contraindicaciones, etc.



**Tabla 2. Planes de TARV recomendados en 1ª línea**

Categorías	Componentes		Plan	Comentarios
	INI	INTR		
Preferidos	DTG	TDF/XTC <sup>1</sup>	DTG+TDF/FTC DTG+TDF+3TC DTG/TDF/XTC	Al momento no se dispone de DFC <sup>2</sup> de TDF y 3TC
		TAF/FTC	DTG+TAF/FTC	
	BIC	TAF/FTC	BIC/TAF/FTC	DFC
	Componentes	Plan	Condiciones	
Alternativos	DTG	ABC/3TC	DTG/ABC/3TC	Disponer de resultado negativo de HLAB*5701
	DTG	3TC	DTG/3TC	CV < 500.000 copias/mL y CD4≥100 cel/μL Realizar TR basal <sup>3</sup> Descartar infección crónica por VHB
	RAL	TDF/XTC	RAL+TDF/XTC	BID. Se puede hacer QD si se dispone de RAL 600mg
	EFV	TDF/FTC	EFV/TDF/FTC	Realizar TR basal <sup>3</sup>
	Componentes	Plan	Comentarios	
No recomendados para inicio	EFV	AZT/3TC	EFV + AZT/3TC	Evitar AZT
		ABC/3TC	EFV + ABC/3TC	Posibilidad de reacciones alérgicas
	NVP	Cualquier INTR+3TC	NVP + AZT/3TC NVP + ABC/3TC NVP + TDF/XTC	Posología inconveniente, mayor número de comprimidos, menor potencia, mayor tasa de toxicidades
	IP/r (LPV/r; DRV+RTV)	3TC	IP/r+3TC	Menor eficacia
		Cualquier INTR+3TC	IP/r + AZT/3TC IP/r + ABC/3TC IP/r + TDF/XTC	Posología inconveniente, mayor número de comprimidos, requiere potenciador (ritonavir) con mayor tasa de interacciones; mayor tasa de efectos metabólicos y riesgo CV

Aclaraciones: La utilización de la barra "/" significa co-formulación, el signo "+" significa que se trata de fármacos separados. DFC: dosis fija combinada. 1XTC: emtricitabina o lamivudina. 2DFC: dosis fija combinada. 3. Cuando se realiza TR basal, no diferir el TARV en espera del resultado. Con el resultado se ajusta el plan si es necesario.

Alternativos: son eficaces, pero con algunas desventajas de tolerabilidad, interacciones, baja barrera, alimentación etc.

También están colocados como alternativos por argumentos de posología o menor eficacia en algunos casos.

# Componentes del plan de inicio

### Elección del 3er. antirretroviral del plan de inicio

Los planes recomendados en el capítulo III 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://interaccioneshiv.huesped.org.ar/>

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

Régimen	EFV	DTG	RAL	BIC
CD4 < 200/ml	Considerar INI			
CV > 100.000 copias/ml				
Tratamiento anti-TB		Escasos datos clínicos, ajustar dosis	Considerar ajustar posología	No usar con Rifampicina
Enfermedad psiquiátrica severa, convulsiones	<b>Contraindicado</b>	Vigilancia clínica		
Trabajo de elevado o muy elevado riesgo	<b>Contraindicado</b>			
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	Precaución en	Precaución en

		mujeres en edad fértil <sup>(1)</sup>	n en mujeres en edad fértil <sup>(1)</sup>	mujeres en edad fértil <sup>(1)</sup>
Mujer embarazada		Ver texto		No hay datos de seguridad en embarazo
Infección reciente	Riesgo resistencia primaria			
Antiácidos		Ajustar posología	Ajustar posología	Ajustar posología
Antifúngicos, antibióticos	Verificar interacciones			
Inmunosupresores/antineoplásicos	Verificar interacciones	Verificar interacciones		Verificar interacciones

AAD: antivirales de acción directa.

# DOLUTEGRAVIR (DTG)

---

**Tabla 4. Ventajas y desventajas de Dolutegravir**

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"><li>• Elevada eficacia demostrada</li><li>• Posología sencilla</li><li>• Administración una vez al día</li><li>• Sin requerimiento de alimentos (con o sin comidas)</li><li>• Perfil lipídico favorable</li><li>• Elevada barrera genética</li><li>• Escasas interacciones</li><li>• (siempre verificar)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Efectos en el SNC, principalmente cefaleas, insomnio y mareos (raramente llevaron a la discontinuación del fármaco)</li><li>• Raramente: depresión e ideas de suicidio en pacientes con patología psiquiátrica previa</li><li>• Considerar algunas interacciones: antiácidos, metformina, carbamazepina, DFH, rifampicina</li><li>• Precaución con antiácidos y polivitamínicos que contienen Al/Ca/Mg.</li><li>• DTG aumenta las concentraciones de metformina</li><li>• Se recomienda tomar DTG por lo menos 2 horas antes o 6 horas después de antiácidos que contengan cationes polivalentes o de laxantes. En forma alternativa, el DTG y los suplementos que contienen calcio o hierro pueden ser tomados simultáneamente con comidas.</li><li>• Leve aumento de creatinina en sangre que se estabiliza en las primeras semanas</li></ul>

## Consideraciones para la exclusión de DTG o utilizar con precaución

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

## 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 bictegravir (BIC), raltegravir (RAL) y elvitegravir (EVG)

La asociación recomendada de preferencia para construir el plan es con TDF-TAF/XTC, 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. También está coformulado en biterapia con 3TC (DTG/3TC).

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 más eficaz cuando la CV era mayor a 100.000 copias/ml.

No hay comparaciones directas con otros ARV. Un meta-análisis basado en un análisis combinado de estudios de diseño similar 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.

Tiene elevada barrera a la resistencia, con surgimiento de mutaciones al fallo de manera excepcional

Para poder indicar la biterapia (DTG/3TC) es necesario que el paciente tenga una CV <500.000 copias/ml, haber descartado previamente hepatitis B (HBsAg no reactivo) y tener el resultado de la prueba de resistencia basal (verificar que no presenta la mutación M184V que produce resistencia al 3TC). El nivel de CD4+ no es excluyente para indicar biterapia y se deberá evaluar en el contexto del paciente.

Se recomienda esperar a conocer el resultado del estudio de resistencia basal si se va a iniciar el TARV con DTG+3TC, si el paciente además tiene historia de uso de PrEP (A-III).

Posee un efecto inhibitorio sobre el transportador tubular renal OCT2, induciendo un aumento en la creatinina plasmática sin alteración del VFG efectivo.

Puede indicarse en embarazadas y mujeres en edad fértil.

El estudio Tsepamo en Botswana reportó una mayor prevalencia de defectos del tubo neural (DTN) en mujeres que recibían dolutegravir (DTG) durante la concepción en comparación con otras drogas ARV. Un reporte actualizado del mismo estudio mostró que la prevalencia de DTN no es significativamente diferente de aquellos regímenes sin DTG (1.9 por 1,000 versus 1.1 por 1,000).

Los regímenes basados en DTG se encuentran dentro de las opciones recomendadas para el inicio del tratamiento ARV para aquellas mujeres que desean embarazo.

Constituye una alternativa de tratamiento en la coinfección con TBC; utilizado junto con rifampicina requiere ajuste de dosis a 50 mg cada 12 h.

### **Eficacia en estudios clínicos:**

#### **Triterapia**

Ha sido evaluado extensamente en combinación con TDF/FTC y ABC/3TC en pacientes naive, demostrando no inferioridad vs. RAL (estudio SPRING-2, 96 semanas), no inferioridad vs. EFV (estudio ADVANCE y NAMSAL ANRS 12313, ambos 96 semanas). Se demostró superioridad vs EFV (estudio SINGLE, 144 semanas) y DRV (estudio FLAMINGO, 96 semanas).

En el estudio ARIA que incluyó solo 2741 mujeres no embarazadas naive, la combinación fija de DTG/ABC/3TC demostró superioridad a las 48 semanas alcanzando CV <50 copias/mL sobre ATV/r + TDF/FTC, independientemente del recuento de CD4+, CV basal, edad y raza.

#### **Biterapia**

En los estudios GEMINI-1 GEMINI-2, 1.433 participantes naive con CV basal <500,000 copias/mL y sin evidencia de infección por VHB fueron randomizados a recibir DTG con 3TC o DTG con TDF/FTC. A la semana 96, DTG más 3TC fue no inferior a DTG más TDF/FTC basado en la proporción de participantes con carga viral <50 copias/mL (86% en el grupo DTG más 3TC y 89.5% en el grupo DTG más TDF/FTC).

## BICTEGRAVIR (BIC)

---

Presentación en co-formulación de 1 comprimido que contiene: Bictegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg. (BIC/FTC/TAF).

Grado de recomendación: inicio de TARV con BIC/FTC/TAF (A-I)

**Tabla 5. Ventajas y desventajas de Bictegravir**

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"><li>• Alta barrera genética</li><li>• Baja tasa de resistencia transmitida</li><li>• Buena tolerabilidad</li><li>• Eficacia demostrada</li><li>• Seguridad, con escasos efectos adversos</li><li>• Escasas interacciones con otros fármacos</li><li>• No requiere pruebas iniciales para su uso, lo que permite el inicio inmediato</li><li>• Posología en co-formulaciones de 1 comprimido al día</li><li>• Rápido descenso de la carga viral plasmática</li><li>• En la co-formulación con tenofovir alafenamida menor impacto en la toxicidad renal y en los efectos deletéreos óseos a largo plazo</li><li>• Uso seguro en insuficiencia renal leve con clearance de hasta 30 ml/min</li><li>• Buen perfil metabólico</li><li>• BIC/FTC/TAF eficacia en coinfectados con HBV</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• No hay datos de seguridad durante el embarazo</li><li>• Interacciones con rifampicina. No puede utilizarse en tratamiento antituberculoso que contenga este fármaco</li></ul>

## Tabla 6. Consideraciones para precaución en el uso de Bictegravir

Precaución con antiácidos que contengan aluminio y magnesio (diferir 2 horas la ingesta de estos componentes respecto de bictegravir).

Riesgo de acidosis láctica con el uso de metformina, sobre todo en insuficiencia renal (clearance Cr < 30 ml/min).

Aumento de peso de hasta 1,1 kg. Precauciones en IMC > 30.

### Resumen de eficacia y seguridad

#### Estudios

BIC/FTC/TAF en pacientes naive, dos ensayos clínicos fase III aleatorizados y doble ciego, comparado con DTG. En el estudio GS-US-380-148915 BIC/FTC/TAF demostró no inferioridad frente a DTG/3TC/ABC. El otro estudio GS-US-380-149034, BIC/FTC/TAF se mostró no inferior frente a DTG+FTC/ TAF. En los dos estudios, BIC/FTC/TAF ha mantenido la no inferioridad frente a las pautas con DTG a los 4 años. La discontinuación por efectos adversos fue bajo (2 %). No se observó selección de resistencia a los fármacos utilizados en ningún paciente.

El estudio *Transmitted Drug Resistance Among Human Immunodeficiency virus (HIV)-1 diagnoses in the United States* en el período 2014-2018 que incluyó 50747 pacientes, describe que para INI existe una baja tasa de resistencia transmitida de 0,3 %. En comparación con NNRTI resistencia global de 12 % (sobre todo a expensas de la mutación K103N); 7% para NRTI y 4,5% para IP.



# RALTEGRAVIR (RAL)

---

**Tabla 7. Ventajas y desventajas de Raltegravir**

<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Elevada eficacia demostrada</li><li>• Muy buena tolerancia</li><li>• Escasas interacciones</li><li>• Posible de usar con anti TB</li><li>• Experiencia en mujeres embarazadas a partir del 2º trimestre</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Requiere posología 2 veces al día si se usa presentación de 400 mg. En la presentación de 600 mg se utiliza 1 vez al día</li><li>• Baja barrera a la resistencia</li><li>• Elevación de CK</li><li>• Riesgo de rabdomiólisis y reacciones de hipersensibilidad excepcionalmente</li></ul>

## **Consideraciones para la exclusión de RAL o utilizar con precaución**

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

## **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.

Menor barrera de resistencia en comparación con los INI de segunda generación (DTG, BIC).

Esquemas basados en RAL tienen mayor número de comprimidos diarios y no está disponible en co- formulaciones, para administrarse en un comprimido único.

Pese a su eficacia, buena tolerabilidad, seguridad y excelente perfil de interacciones RAL debe ser considerado en esquemas alternativos en determinadas situaciones clínicas.

### **Consideraciones respecto al aumento de peso Con INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INSTI)**

El aumento de peso es un efecto de clase INI sobre todo en combinación con TAF.

*Advance* es un estudio aleatorizado que comparó la eficacia de tratamientos basados en dolutegravir (DTG) con aquellos basados en efavirenz (EFV). Además, evaluó si la nueva formulación de tenofovir alafenamida (TAF) reducía la toxicidad ósea y renal. Incluyó 1053 pacientes naive de tratamiento en Sudáfrica que fueron asignados a uno de los siguientes esquemas de TARV:

- Dolutegravir/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (DTG/TDF/FTC)
- Dolutegravir/tenofovir alafenamida/emtricitabina (DTG/TAF/FTC)
- Efavirenz/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (EFV/TDF/FTC)

Los resultados a 48 y 96 semanas con eficacia comparable en lograr la supresión viral pero mayor incidencia de aumento de peso (peso absoluto, IMC y desarrollo de obesidad) en quienes recibían DTG, particularmente si se asociaba a TAF.

En *AIDS 2022 Conference* se presentaron los resultados del estudio a las 192 semanas. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de supresión viral, como tampoco en

eventos adversos óseos o renales. Los regímenes con DTG mostraron mayor tasa de supresión viral comparado con EFV en el análisis por intención de tratamiento (ITT). Quienes recibían TAF aumentaron aproximadamente 9 kg de peso, frente a los 5,8 kg de quienes tomaban DTG/TDF/FTC y los 3,3 kg de los que tomaban EFV/TDF/FTC. El mayor aumento de peso se observó en las primeras 48 semanas de tratamiento.

El riesgo de obesidad clínica (IMC >30) a la semana 192 fue de 29 % en quienes recibían TAF, comparado con 21% en la rama DTG/TDF/FTC y 15% en EFV/TDF/FTC ( $p < 0.001$ ), con franco predominio en mujeres: 43 % de las mujeres con TAF desarrollaron obesidad vs. 27 % de las mujeres en la rama DTG/TDF/FTC y 20% en EFV/TDF/FTC ( $p < 0.001$ ). Fueron predictores de desarrollo de obesidad clínica: IMC elevado al inicio del estudio, carga viral basal elevada y el sexo femenino. También se observó desarrollo de síndrome metabólico en el 20 % de las mujeres con TAF contra el 7 % de hombres.

## EFAVIRENZ (EFV)

**Tabla 8. Ventajas y desventajas de Efavirenz**

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevada eficacia demostrada</li> <li>• Posología sencilla</li> <li>• Escasas interacciones (verificar)</li> <li>• Se puede utilizar con anti - TB</li> <li>• Puede utilizarse en el embarazo y en mujeres en edad reproductiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos en el SNC</li> <li>• Baja barrera genética y falta de eficacia en pacientes con VIH con resistencia primaria</li> <li>• Efecto metabólico negativo frecuente</li> <li>• Limitación de uso en pacientes coinfectados con hepatitis crónicas, tareas de riesgo, consumo de drogas, enfermedad psiquiátrica</li> </ul>

**Tabla 9. Consideraciones para precaución o exclusión del uso de Efavirenz**

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

**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, entre otros. 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 “suicidabilidad” 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 Uruguay durante 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 tienen efecto sobre el otro.

Los estudios realizados en la región muestran una moderada a elevada prevalencia de este tipo de resistencia. En un trabajo nacional (de pendiente publicación) se demostró una alta prevalencia de resistencia pre tratamiento a los INNTR mayor al 10 % en personas con y sin exposición previa a los ARV.

Estos resultados similares a los obtenidos en la región, demuestran la necesidad de comenzar el TARV con base en planes con INI y abandonar planes con baja barrera genética como los basados en INNTR.

## **ELECCIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS DE TRANSCRIPTASA REVERSA**

El plan ARV 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 de un experto.

**Tabla 10. Combinaciones de INTR recomendados**

Preferidos	Alternativos
TAF/FTC TDF/XTC	TDF + 3TC ABC/3TC

TAF/FTC (tenofovir alafenamida/emtricitabina), TDF/XTC (tenofovir/emtricitabina o tenofovir/lamivudina co-formulado); 3TC (lamivudina); ABC (abacavir).

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

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

Infección reciente			Riesgo resistencia 1ria
Inmunosupresores		No hay datos	
Mayor riesgo de hepatotoxicidad			
Tratamiento con AAD	Verificar interacciones		
Mujer			
Mujer embarazada		No hay datos	
Infección reciente			Riesgo resistencia 1ria
Inmunosupresores		No hay datos	

XTC: FTC o 3TC

### **TENOFOVIR/EMTRICITABINA o TENOFOVIR/LAMIVUDINA (TDF/XTC), TENOFOVIR ALAFENAMIDDA/EMTRICITABINA (TAF/FTC)**

La combinación TDF/FTC es una opción recomendable por su potencia, tolerabilidad y conveniencia (una vez/día). Una alternativa es combinar TDF con 3TC, con el inconveniente de no contar en Uruguay 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.

Se prefiere la presentación de 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. La co-formulación TAF/FTC disponible ya en Uruguay sería más conveniente por las ventajas descritas que el TDF/FTC. La dosificación varía según se combine con ARV potenciados con ritonavir o cobicistat (10 mg día) o el resto de los ARV (25 mg día).

**Tabla 12. Ventajas y desventajas de tenofovir y tenofovir alafenamida**

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevada eficacia demostrada</li> <li>• Co-formulación (1 comprimido/día)<sup>(1)</sup></li> <li>• Escasas interacciones (verificar)</li> <li>• Escaso o nulo efecto sobre los lípidos</li> <li>• Actividad contra el VHB</li> <li>• Experiencia en mujeres embarazadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución del filtrado glomerular (menor impacto con TAF)</li> <li>• Desmineralización ósea (menor impacto con TAF)</li> <li>• Puede causar síndrome de Fanconi</li> </ul>

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.

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.

**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"> <li>• clearance</li> <li>• de creatinina &lt; 30 ml/min</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• clearance de creatinina &gt; 30mL/min y &lt;60 mL/min</li> <li>• Uso en situaciones con mayor riesgo renal: enfermedad renal preexistente, HTA, diabetes, bajo IMC, otros fármacos nefrotóxicos asociados</li> <li>• Personas con osteopenia</li> </ul>



## Resumen de eficacia y seguridad

Existen numerosos estudios que avalan el uso de 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 metaanálisis 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.

### ABACAIVIR/LAMIVUDINA (ABC/3TC)

La asociación de abacavir y lamivudina tiene la ventaja de que está disponible co-formulada, en este caso se indica 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
<ul style="list-style-type: none"><li>• Elevada eficacia demostrada</li><li>• Co-formulación</li><li>• Experiencia en mujeres embarazadas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Requiere determinación de HLAB*5701</li><li>• Menor eficacia en algunas asociaciones cuando la CV es &gt; 100.000 copias/ml</li><li>• Dislipemia posible</li><li>• Posible aumento del riesgo cardiovascular</li></ul>

**Tabla 15. Consideraciones para precaución o exclusión del uso de Abacavir**

<b>NO utilizar ABC en:</b>	<b>ABC puede utilizarse con seguimiento cercano en:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• HLAB*5701 positivo</li><li>• Si se presenta rash o reacción de hipersensibilidad no reintroducir</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dislipemia o riesgo cardiovascular</li><li>• Asociado a EFV o ATV/r, con CV &gt; 100.000 copias/ml</li></ul>

### **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

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.

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 al tratamiento. 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 algunos ARV.

### I) INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE TRANSCRIPTASA REVERSA (INNTR)

En general la Etravirina (ETR) se reserva para situaciones de fallo y guiado por test de resistencia.

#### i. 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 hace 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.

Se metaboliza de forma principal mediante CYP3A, por lo cual no debe utilizarse con medicamentos que sean inductores potentes de las enzimas del citocromo P450 CYP3A (carbamazepina, fenitoina, rifampicina, etc).

**No está disponible en nuestro medio.**

**Cuándo considerar su indicación**

- Puede considerarse para inicio, *switch* o simplificación 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. **DORAVIRINA**

**Considerar su indicación:**

En el tratamiento de la infección por el VIH en adultos sin evidencia de resistencia a inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleótidos. **No está disponible en nuestro país.**

**Precauciones:**

Es metabolizado por la CYP3A por lo que siempre deben descartarse interacciones medicamentosas

No está establecida la seguridad y eficacia menores de 18 años

**Contraindicaciones**

No es activa frente al VIH2

**INTR acompañantes**

TAF o TDF/XTC

**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 y es 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
- 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 < 50 ml/min para TDF o < 30 ml/min para TAF.
- Uso concomitante: rifampicina, ergotamina, y antivirales de acción directa (AAD) para tratamiento de hepatitis C crónica.

- 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 fundamentalmente efectos metabólicos negativos, mala tolerabilidad digestiva y que requieren de varios comprimidos, en general 2 veces al día.

En la mayoría de sus usos deben administrarse potenciados. 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.).

### **i. 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)

**ii. 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 las 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:**

- Como alternativo en mujer embarazada
- Puede considerarse su uso asociado únicamente a 3TC en determinadas situaciones (biterapia) previa consulta con experto
- 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)

**I) INHIBIDORES de CORRECEPTORES**

- En general el Maraviroc (MVC) se reserva para situaciones de fallo y guiado por test de resistencia. Es necesario la realización de un test de tropismo CCR5 para confirmar su actividad



# Manejo de la enfermedad avanzada por VIH

La OMS recomienda que todas las personas que viven con VIH (PVIH) inicien TARV independientemente de la clínica o estado inmunológico. Sin embargo, en el contexto de inmunodepresión severa nos encontramos con ciertas dificultades: posibilidad de desencadenar un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) y la polifarmacia que determina interacciones farmacocinéticas (tratamientos o profilaxis de IO). En nuestro país, según datos aún no publicados del MSP, de una serie de 686 casos de nuevos diagnósticos de VIH, se reportó que el 28 % (196) de las personas con diagnóstico de VIH entre el 2021 y 2022 se presentaron con  $CD4 \leq 200$  cel. / $\mu$ L.

Con base en estudios que demuestran un impacto significativo en la morbimortalidad por SIDA, la OMS propone la aplicación de intervenciones estandarizadas que incluyen: tamizaje de IO (con inicio de profilaxis o tratamiento) e inicio temprano de TARV con apoyo de adherencia que deben estar adaptadas a la epidemiología local, aplicadas en pacientes que se presentan a la atención (diagnósticos recientes o re-vinculados con el sistema) con enfermedad avanzada por VIH.

### Definiciones

Enfermedad avanzada por VIH en adolescentes y adultos: recuento de  $CD4 < 200$  cel. / $\mu$ L o estadio clínico 3 o 4 de la OMS.

Un adulto o un adolescente gravemente enfermo es aquel que presenta cualquiera de los siguientes signos de peligro: frecuencia respiratoria de  $\geq 30$  respiraciones por minuto; frecuencia cardíaca de  $\geq 120$  latidos por minuto; temperatura corporal de  $\geq 39$  °C e incapacidad de andar sin ayuda.

Inmunodepresión grave: recuento de  $CD4$  es  $< 50$  cel. / ML.

## Intervenciones

- Brindar información acerca de la enfermedad, beneficio del TARV y posibles efectos adversos.
- Inicio rápido de TARV en el mismo día o en la primera semana de la consulta. No esperar resultados de carga viral, conteo de CD4, ni del test de resistencia. La única excepción la constituye la sospecha de una IO a nivel del SNC.
- Pesquisa de enfermedades oportunistas, asegurar su tratamiento oportuno y un seguimiento estrecho. Inicio de profilaxis indicada de acuerdo al estatus inmune.
- Es necesario evaluar la adherencia y aquellas situaciones que la pongan en riesgo. Para ello se realizan controles periódicos.
- Evaluar la oportunidad de inmunizaciones.

**Tabla 16. Componentes del paquete de intervenciones en PPVIH adolescentes y adultos con enfermedad avanzada.**

Intervención	Asintomáticos	Sintomáticos
	<u>Recuento de CD4</u>	
TMP-SMX	≤ 200 cel./μL	Confirmar infección por PCJ y tratar. Si se descarta, indicar profilaxis.
Azitromicina	< 50 cel./μL	Descartar infección por MAC/MAI y tratar
Tamizaje de síntomas TB <sup>1</sup>	Todos	Todos
Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra	≤ 200 cel./μL	Muestra respiratoria y otras según clínica
TB-LAM	≤ 200 cel./μL	SI
Tratamiento preventivo de TB (descartada la TB activa)	SI	SI
Ag.Cr. <sup>3</sup>	≤ 100 cel./μL	SI
AgCr+	AgCr en LCR Tratamiento pre-sintomático	Excluir MC <sup>4</sup> descartada o excluida MC
Ag. histoplasmosis en orina	≤ 200 cel./μL	SI
Fondo de ojo	≤ 100 cel./μL	SI
Hemocultivos	NO	SI
Inicio/reinicio rápido de TARV	NO	SI (excepto infección del SNC y retinitis por CMV)
Tratamientos empíricos	No	SI, según orientación clínico-epidemiológico y gravedad

<sup>1</sup>Independiente del conteo de CD4

<sup>2</sup>Si el paciente tiene expectoración

<sup>3</sup>Antígeno de *Cryptococcus* spp. en sangre

<sup>4</sup> Meningitis criptocócica

**Tabla 17. Oportunidad de inicio/reinicio de TARV en contexto de IO**

Infecciones oportunistas	Inicio precoz (7 a 14 días)	Diferir
Candidiasis	SI	NO
Criptococosis meníngea	NO	4-6 semanas
Ag.Cr.+ en sangre, o criptococosis no meníngea. Descartada MC	A partir de 14 días	NO
Histoplasmosis no meníngea	SI	NO
Histoplasmosis meníngea	NO	4-6 semanas
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	SI	NO
TB no meníngea	SI	NO
TB meníngea	NO	4-8 semanas
Sospecha TB no meníngea	SI	NO
<i>Mycobacterium avium complex</i>	SI	NO
Toxoplasmosis encefálica	NO	2-3 semanas
Citomegalovirus retinitis	NO	2-3 semanas
Enfermedad por CMV ( no retinitis)	SI	NO
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	SI	NO

## Vacunación

La vacunación es una estrategia considerada eficaz y segura en las PVIH.

En cuanto a las tasas de respuesta inmunológica y la oportunidad de vacunación, está demostrado que para una mejor respuesta es importante la inmunidad del individuo y el TARV que condicione carga viral indetectable de manera sostenida.

Con recuentos de CD4 > a 200 cel. /ML, bajo TARV las PVIH pueden recibir incluso las vacunas a virus vivos atenuados (sarampión rubéola paperas (SRP) varicela y vacuna de fiebre amarilla) quedando contraindicadas, por tanto, para aquellos con recuentos de CD4 menores a 200 cel. /μL.

En individuos severamente inmunocomprometidos que comienzan TARV se sugiere diferir la vacunación luego de entre 3 a 6 meses y de preferencia con CD4 > de 200 cel. /μL.

## Vacunas recomendadas

**Tabla 18. Vacunas recomendadas en PVVIH**

Vacuna	Recomendación
Influenza inactivada	Anual
Difteria, pertusis y tétanos acelular (dPTa)	1 dosis entre los 11 y 18 años y en el embarazo
Antineumocócica	Esquema combinado (PCV13 y a las 8 semanas PPSV23)
Hepatitis B	Recomendada en susceptibles (0, 30 y 180 días).
Hepatitis A	Recomendado si es susceptible y/o tiene situaciones de riesgo (0 y 180 días).
Papiloma virus (HPV)	3 dosis en mujeres y varones de 9 a 26 años
Herpes zoster atenuada	2 dosis con intervalo de 2 meses
Varicela	Contraindicadas con CD4 < 200 cel./ $\mu$ L
Sarampión, rubéola y parotiditis (SRP)	Contraindicada con CD4 < 200 cel. / $\mu$ L. Recomendada con CD4 > 200 cel. / $\mu$ L y si no tiene ya 2 dosis de SRP.
Fiebre amarilla	Contraindicada con CD4 < 200 cel. / $\mu$ L. Recomendada si CD4 > 200 cel. / $\mu$ L si viaja a zona endémica.
Difteria tétanos (DT)	Los adultos que certifiquen 5 o más dosis, una dosis de refuerzo a los 45 y 65 años
COVID-19	Recomendada. Refuerzo cuando CD4 > 200 cel. / $\mu$ L.

## INICIO Y REINICIO DE TARV

El inicio o reinicio rápido de TARV forma parte de una serie de intervenciones que se deben brindar a las PVVIH y enfermedad avanzada que tienen como objetivo disminuir la morbimortalidad ocasionada por el mismo virus y los procesos intercurrentes presentes o que puedan sucederse.

En términos generales rigen para el TARV los mismos principios que para aquellas personas que viven con VIH y son captados más precozmente en el curso de su enfermedad con algunas consideraciones que se detallan más adelante.

A los efectos prácticos se entiende pertinente establecer una serie de escenarios en los cuales podrían enmarcarse a las personas que cursan enfermedad avanzada por VIH.

**Tabla 19. Escenarios**

Síntomas	TARV previo	Nivel de CD4	Carga viral VIH	Recomendaciones
NO	NO	< 200 cel./ $\mu$ L	< 500.000 copias/ $\mu$ L	Cualquiera de las opciones de inicio con triterapia (ver capítulo 3). Valorar la biterapia en la evolución con CV indetectable
NO	NO	< 200 cel./ $\mu$ L	>500.000 copias/ $\mu$ L	Cualquiera de las opciones de inicio con triterapia (ver capítulo 3). Contraindicado de inicio con biterapia.
SI	NO	< 200 cel. / $\mu$ L	Indistinto	Inicio rápido (excepto en infección del SNC o retinitis CMV) ver tabla 3. Cualquiera de las opciones de inicio con triterapia (ver capítulo 3).
NO	SI Interrupción	< 200 cel./ $\mu$ L	Sin sospecha de fallo virológico previo	Interrupción sin fallo con INNTR o IP. Se recomienda reiniciar con nuevo plan que incluya INI.
NO	SI interrupción	< 200 cel. / $\mu$ L	Con sospecha fallo virológico previo	Urgencia infectológica Derivar al especialista. Opciones: a) Se recomienda reiniciar con triterapia que incluya INI (ver opciones en capítulo 3). b) Opcional: reinicio con último esquema recibido. Seguimiento estrecho CV al mes de tratamiento y eventual TR. Valorar test de resistencia en la evolución.

# Tuberculosis

La tuberculosis continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con VIH. El tratamiento antituberculoso no difiere ni en el esquema ni en duración del tratamiento antituberculoso para las formas pulmonares o extrapulmonares normatizado para población general, excepto que debe realizarse la segunda fase diaria. Uno de los principales desafíos en este escenario es el manejo de las interacciones medicamentosas entre ambos tratamientos.

Existe evidencia suficiente para mantener la recomendación de inicio de TARV en todos los pacientes VIH diagnosticados con tuberculosis independiente del nivel de CD<sub>4</sub> dado que disminuye la morbimortalidad.

### **OPORTUNIDAD DE INICIO:**

La oportunidad de inicio estará determinada por la inmunidad del paciente (recuento de CD<sub>4</sub>), riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) y de las posibles toxicidades vinculadas a interacciones medicamentosas. Teniendo en cuenta estas variables, el inicio debe realizarse en las primeras dos semanas de iniciado el tratamiento antituberculoso excepto para tuberculosis meníngea.

Para la tuberculosis meníngea el momento óptimo para el inicio del TARV no está del todo establecido. Se recomienda luego de la fase inicial para aquellos con recuentos de CD<sub>4</sub> más altos y entre las 2-8 semanas para aquellos con recuentos más bajos con monitorización estrecha de las toxicidades y síntomas neurológicos.

### **PLAN DE ELECCIÓN:**

La principal dificultad a la hora de elegir el TARV son las interacciones medicamentosas entre fármacos ARV y anti TB, principalmente con las rifamicinas (rifampicina y rifapentina)

que deben ser tenidas en cuenta a la hora de seleccionar los tratamientos. Tanto la rifampicina (RFP) como la rifapentina son inductores del sistema enzimático CYP3A4 donde se metabolizan un amplio número de ARV.

Los INTR no presentan interacciones significativas con los fármacos antituberculosos; pueden usarse: ABC, TDF, AZT y 3TC (FTC). TAF es más susceptible a interacciones que TDF y por esto no se recomienda su uso en conjunto con RFP dado que disminuiría en forma notoria sus concentraciones plasmáticas.

### **Elección del tercer fármaco para el TARV:**

Para los INNTR el EFV a dosis habitual (600 mg/d) puede administrarse con RFP, el resto de los fármacos de la familia no se recomienda en regímenes con RFP.

Para los regímenes que contienen un inhibidor de la integrasa (DTG, RAL), en caso de administración con RFP, se debería duplicar la dosis de ambos hasta dos semanas posteriores a suspender la RFP. Los niveles plasmáticos de bictegravir descienden hasta un 80 % en su uso conjunto con RFP, por lo que no debe ser usado.

El uso de IP con RFP no está recomendado; en caso de que sea necesario utilizar maraviroc a 600 mg c/12 hs.

### **SIRI:**

Se debe tener en cuenta que el SIRI es una complicación frecuente 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 pueden utilizarse AINE para los casos leves y/o corticoides para los casos moderados y severos (1.5 mg/kg/día por dos semanas seguido de 0.75 mg/kg/día por dos semanas). En algunas ocasiones puede ser necesario un uso más prolongado de corticoides de hasta 2-3 meses.

La administración de prednisona (40 mg/día por dos semanas y luego 20 mg/día por 2 semanas más) es útil para prevenir el desarrollo de SIRI en pacientes con menos de 100 CD4/uL e inicio de TARV en las primeras 4 semanas de tratamiento antituberculoso. Esto no debe realizarse en pacientes con SK o hepatitis B activa.

# Mujer embarazada

### **Consulta preconcepcional:**

El asesoramiento previo al embarazo tiene por objetivo mejorar la salud de las mujeres antes del mismo e identificar factores de riesgo para evitar resultados maternos y fetales adversos. Se recomienda discutir las prácticas sexuales seguras, aconsejar sobre cómo evitar las infecciones de transmisión sexual y ofrecer a ambos miembros de la pareja exámenes diagnósticos de VIH, hepatitis B, hepatitis C y sífilis, además de tratamiento oportuno previa a la concepción. La consulta preconcepcional es un buen momento para discutir detalladamente las opciones disponibles para reducir las posibilidades de transmisión vertical del VIH (transmisión de la madre al hijo durante la gestación, el nacimiento y/o lactancia), las formas de optimizar la salud a largo plazo y la seguridad de los medicamentos antirretrovirales en el embarazo y para el feto. Es importante que las usuarias conozcan el objetivo de suprimir la carga viral plasmática a un nivel indetectable, de preferencia previo al embarazo.

En parejas serodiscordantes es importante discutir la seguridad de las diferentes opciones incluyendo información detallada sobre la inexistencia de posibilidades de transmisión sexual de VIH en personas con CV indetectable de manera sostenida, la inseminación artificial como método seguro en este contexto y la profilaxis preexposición con fármacos antirretrovirales para personas VIH negativas.

Este es un momento ideal para iniciar la suplementación con ácido fólico con el fin de disminuir las malformaciones en el tubo neural.



## Profilaxis preexposición (PrEP):

La profilaxis preexposición está indicada en pacientes con serología VIH negativa y elevadas probabilidades de adquirir infección por VIH durante el periodo preconcepcional, embarazo y/o lactancia; particularmente aquellas con pareja VIH positivo sin supresión mantenida de la carga viral de VIH o con múltiples parejas sexuales con serología de VIH desconocida. La adherencia es esencial para la eficacia de la PrEP. Se requiere controles seriados con serología de VIH (o PCR VIH). Se recomienda monitorizar la función renal y hepática previo y en el mes de iniciado el tratamiento.

Es preciso también optimizar el uso de todas las herramientas de prevención como el uso de métodos de barrera, profilaxis postexposición (PEP) en caso de estar indicada, tratamiento de otras ITS y el testeo y tratamiento de la pareja, entre otras.

**Tabla 20. Profilaxis preexposición**

<b>Evaluación</b>	Siempre ofrecer prueba de VIH a la/s pareja/s de la mujer embarazada <sup>(1)</sup>
<b>Indicación</b>	Mujer VIH negativa, pareja VIH positiva  Elevada probabilidad de adquirir infección por VIH durante el período preconcepcional /embarazo/lactancia.  TDF/XTC 1 comprimido 1 vez al día durante la gestación (considerar preconcepcional) y durante la lactancia.  Como alternativa se puede considerar el uso de TAF/FTC.
<b>Seguimiento</b>	Serología de VIH con test de ELISA o PCR cada 1-2 meses o frente a síntomas  En caso de seroconversión agregar esquema de tratamiento antirretroviral completo según recomendaciones.

<sup>(1)</sup> Incluir búsqueda de otras ITS, principalmente sífilis y VHB

## **Control prenatal:**

La atención prenatal representa una oportunidad única para promocionar la salud, realizar cribado y diagnóstico de enfermedades, así como la indicación oportuna de su tratamiento. La atención prenatal también ofrece la oportunidad de comunicarse con las mujeres, familias y comunidades y brindarles información y apoyo en un momento decisivo de la vida.

Se plantean como objetivos principales evitar la transmisión materno-infantil del VIH así como disminuir eventos adversos vinculados a la infección por VIH en la mujer. 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. Durante el embarazo el seguimiento con CV se ajustará a los resultados y la etapa del embarazo. Como mínimo se plantea realizar una CV por trimestre y una a las 36 semanas en aquellas pacientes que se encuentran indetectables y en quienes no se modifica el tratamiento.

La CV detectable cerca del final del embarazo es una situación de urgencia que requiere medidas acordes como la adaptación del TARV y eventualmente el ingreso de la paciente.

En el caso de mujeres VIH negativas se plantea optimizar el uso de todas las herramientas disponibles para evitar la primo infección materna durante el embarazo y la lactancia. La probabilidad de transmisión fetal es máxima cuando la infección se adquiere durante el embarazo. En este contexto se destaca incluir el testeo de la pareja, promover el uso de métodos de barrera para la prevención de la transmisión y valorar el uso de fármacos antirretrovirales como profilaxis preexposición cuando la pareja es positiva y no se encuentra con CV indetectable en TARV estable (PrEP).

## **TARV en la mujer embarazada:**

En toda paciente con diagnóstico confirmado o presuntivo de VIH se sugiere el uso de TARV en forma continuada durante todo el embarazo y el inicio en forma inmediata en caso de que no los estuviera recibiendo.

El TARV ha disminuido radicalmente la transmisión vertical de VIH y existe actualmente evidencia obtenida del análisis de más de diez mil embarazos en los que no se observó ninguna transmisión entre las mujeres que se encontraban con carga indetectable antes del embarazo y permanecieron así durante su desarrollo.

En las situaciones en las que la paciente se presenta con CV detectable o desconocida se solicitará test de resistencia, se coordinará consulta con especialista y se iniciará o modificará el TARV en forma empírica considerando la historia de uso de antirretrovirales previa, los test de resistencia cuando se disponga de resultados anteriores. Evitar el uso de

biterapia e incluir un INI siempre que no lo estuviese recibiendo. Cuando se realice un diagnóstico presuntivo de VIH en el embarazo, también se realizará test de resistencia concomitantemente con el inicio del TARV.

En el caso de pacientes controladoras de élite se recomienda iniciar TARV en el contexto de preconcepción/embarazo/lactancia en caso de que no lo estuviera recibiendo en ese momento.

### **Consideraciones en las mujeres embarazadas que están recibiendo TARV al momento de la valoración y se encuentran indetectables:**

No suspender el tratamiento antirretroviral.

Si se encuentra con biterapia se sugiere añadir un tercer fármaco al plan antirretroviral.

Considerar modificar el tratamiento si se encuentra recibiendo bictegravir, cabotegravir o cobicistat dado que la seguridad y eficacia en el embarazo de antirretrovirales recientes aún no es completamente conocida.

### **Consideraciones en las mujeres embarazadas que están recibiendo TARV al momento de la valoración y se encuentran detectables:**

Enviar muestra para test de resistencia.

Modificar empíricamente el tratamiento teniendo en cuenta la historia de antirretrovirales recibida, las posibilidades de adherencia, las mutaciones de resistencia previas conocidas y se sugiere incluir un inhibidor de la integrasa siempre que sea posible, particularmente cuando se inicia el tratamiento en la segunda mitad del embarazo. Evitar el uso de bictegravir, cabotegravir y cobicistat dado que al momento actual no se dispone de datos suficientes respecto a farmacocinética, seguridad y eficacia.

Tener en cuenta en la elección del plan antirretroviral que la combinación TAF/FTC/DTG se asocia a un mayor aumento de peso corporal durante el embarazo y eventualmente podrían asociarse complicaciones obstétricas.

Se sugiere reforzar las intervenciones que puedan mejorar la adherencia.

Consideraciones en pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de VIH y que no están recibiendo TARV al momento de la valoración:

Múltiples combinaciones que comprenden 2 INTR y un tercer fármaco (INNTR, IP o INI) 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 y se plantean como planes de elección para el inicio de TARV en el embarazo. Se describen en la tabla 2.

**Tabla 21. Planes de elección según diferentes situaciones respecto al TARV.**

Situación	Plan de elección	
Mujer embarazada sin TARV	Primera opción	TDF+XTC+DTG TDF+XTC+RAL Alternativa: TAF/XTC+DTG
	Alternativo	ABC+3TC+DTG AZT/3TC+DTG o RAL 2 INTR +IP
Paciente con TARV y CV indetectable	Mantener igual plan, en caso de biterapia agregar un tercer fármaco. Valorar alternativas en consulta con especialista ante planes que contengan bictegravir y cabotegravir	
Paciente con TARV y CV detectable	Solicitar test de resistencia, modificar el TARV considerando incluir un INI y consulta con especialista.	

En el embarazo se plantea como alternativa el TAF dado que en algunos trabajos la asociación con DTG provoca un mayor aumento de peso corporal y en el contexto del embarazo esto podría asociarse a una mayor probabilidad de eventos adversos (HTA, diabetes gestacional, etc.).

Para el caso de bictegravir (en su co-formulación BIC/FTC/TAF) la evidencia es escasa. No se recomienda como opción de inicio o alternativa al plan en mujeres embarazadas o que estén planificando un embarazo. Podría discutirse caso a caso con las pacientes que estén recibiendo este fármaco y se diagnostique un embarazo.

Para el caso de cabotegravir (en su co-formulación CAB/RPV vo o im) no se recomienda como opción de inicio o alternativa al plan en mujeres embarazadas o que estén planificando un embarazo. En pacientes que estén recibiendo este plan y se diagnostique un embarazo se recomienda el cambio a un plan con tres fármacos de los recomendados. Existen datos que sugieren la posibilidad de una baja transferencia intrauterina de los inhibidores de la integrasa, lo que podría disminuir la efectividad en evitar la transmisión vertical.

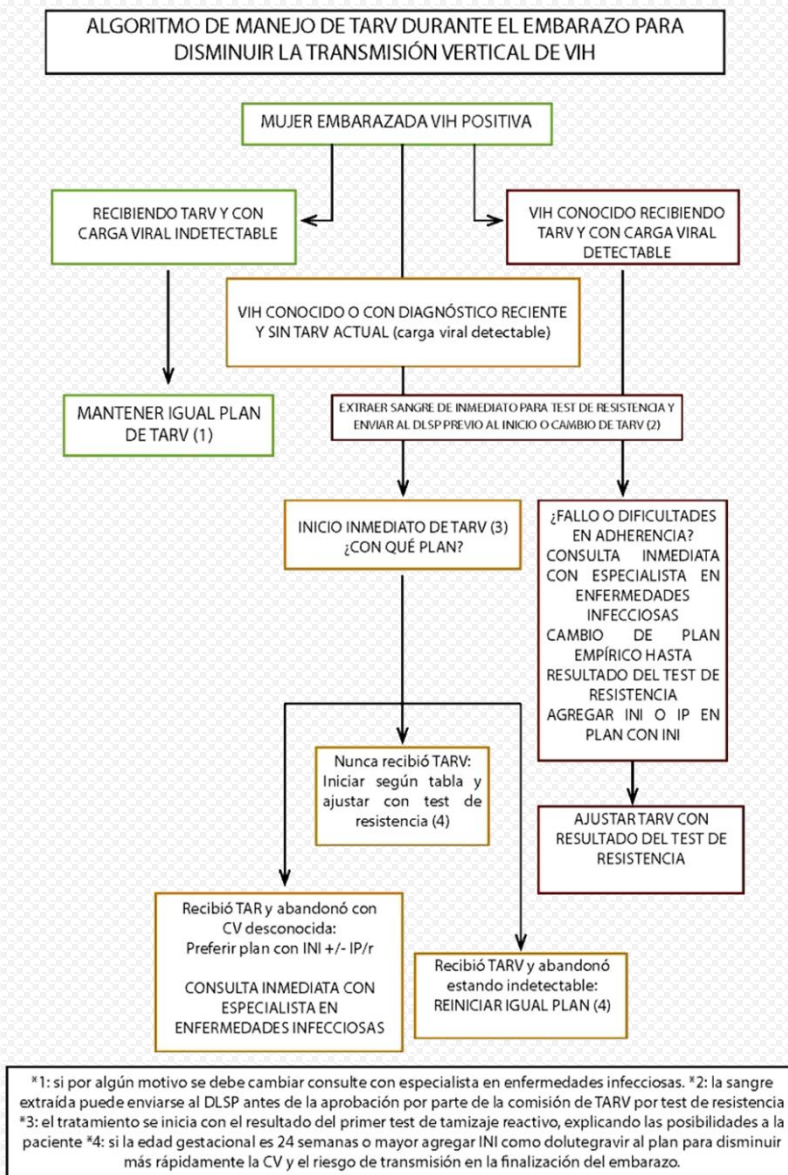
Cobicistat no está recomendado en el embarazo por las alteraciones descritas en los niveles de la droga en las pacientes embarazadas y la evidencia de pérdida de indetectabilidad. En el caso de que la paciente esté bajo este tratamiento y no sea planteable cambiarlo se sugiere monitorización mensual.

Al momento no existe evidencia suficiente para recomendar la biterapia en el embarazo, por lo que ante el planteo de deseo concepcional o embarazo en pacientes con biterapia se sugiere agregar un tercer fármaco al plan.

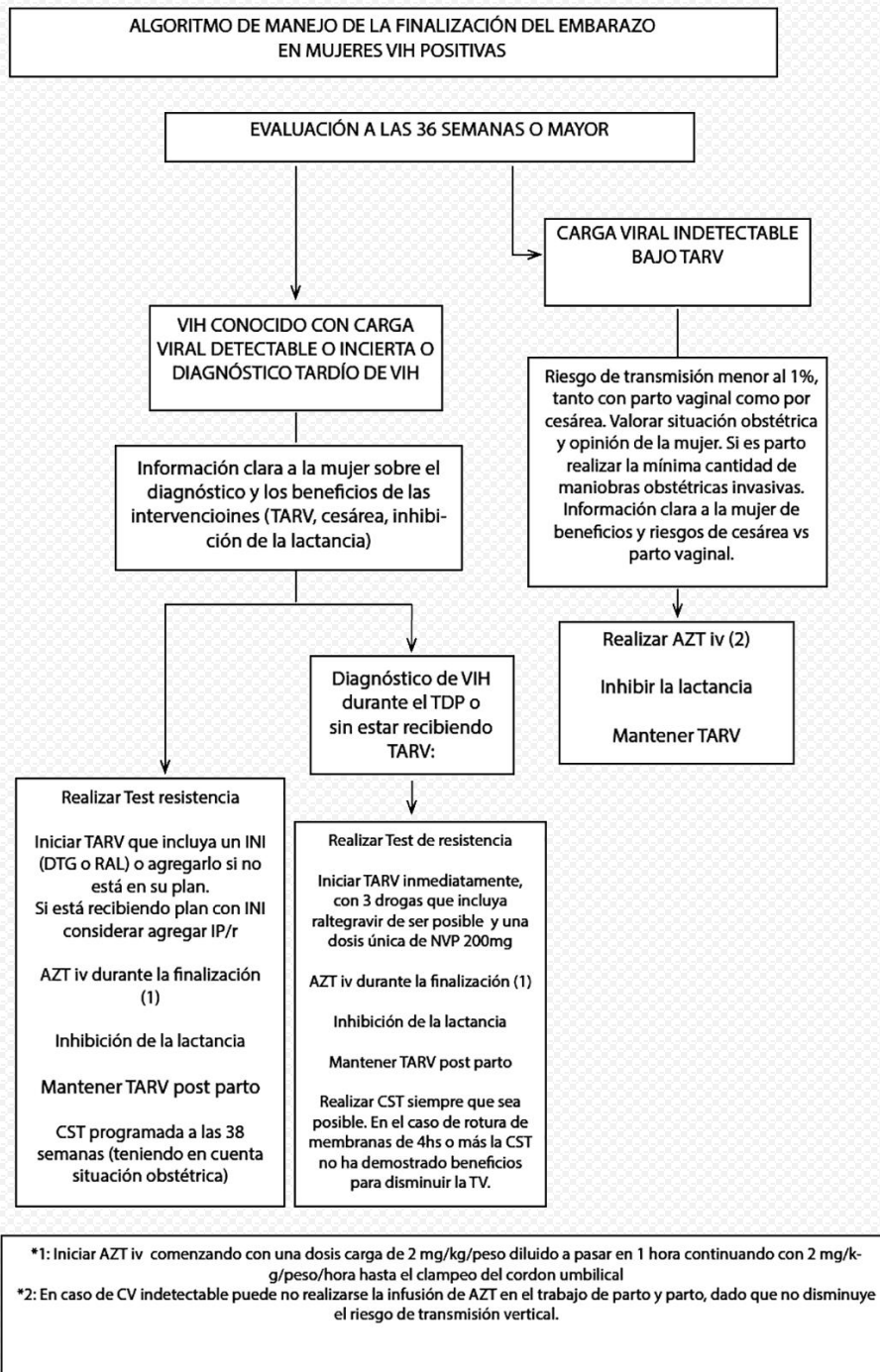
Recomendaciones de abordaje de mujer embarazada con VIH: TARV y finalización del embarazo

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.

## Algoritmo 1. Recomendaciones de TARV en mujer embarazada VIH positiva



## Algoritmo 2. Recomendaciones de vía de finalización y TARV en mujeres embarazadas VIH positiva



## Lactancia y HIV

La alimentación del recién nacido como tema debe abordarse entre el equipo interdisciplinario y la paciente y su familia desde la consulta preconcepcional.

La recomendación es desaconsejar la lactancia materna sugiriendo fuertemente la alimentación del recién nacido con preparado lácteo en todas las pacientes VIH+, entendiendo que es la mejor estrategia para evitar la transmisión vertical de VIH dado que asegura que no se transmita el virus tras el nacimiento.

Resulta fundamental lograr una vivencia positiva de la usuaria durante esta etapa mediante el asesoramiento certero, veraz y el abordaje interdisciplinario que permita contemplar tanto los aspectos técnicos como emocionales. Resulta fundamental transmitir información respecto a la probabilidad de transmisión del virus del VIH durante la lactancia, incluso con TARV, y acompañar a la paciente en esta etapa.

Recomendamos además de la inhibición medicamentosa (administración de cabergolina 2 comprimidos que correspondencia 1 mg y pueden repetirse a la semana), reducir las posibles molestias físicas (vendajes compresivos) y de ser necesario, seguimiento con especialistas.

En el caso de pacientes VIH negativas con altas probabilidades de adquirir la infección por VIH, se sugiere iniciar o continuar el uso de PrEP durante la lactancia.



# Estrategias de cambio de TARV por razones diferentes al fallo

La necesidad de mantener el TARV de por vida hace necesario el continuo desarrollo y optimización de la terapia. Los avances en los fármacos y el mejor conocimiento de los mecanismos de resistencia hacen posible modificar un tratamiento efectivo por un régimen alternativo.

El cambio o *switch* es una estrategia que se utiliza:

- Para prevenir y/o revertir reacciones adversas y toxicidades
- Para evitar interacciones
- Ante la aparición de nuevas comorbilidades
- Para mejorar la posología a una más sencilla que facilite la adherencia
- Ante la preferencia de los pacientes

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. De preferencia se deben utilizar fármacos de igual o mayor barrera genética

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 dos fármacos activos y de elevada barrera genética.

Si se decide hacer un cambio con un paciente coinfectado con HVB se debe mantener en el nuevo esquema las drogas activas frente a este virus.

El cambio proactivo es obligado cuando existen evidencias sólidas que avalan que el paciente tiene más riesgo de presentar un efecto adverso grave o irrecuperable si se mantiene el TARV actual.

El cambio reactivo es obligado si el efecto va a desaparecer tras el cambio de TARV como, por ejemplo, los efectos adversos sobre el SNC causado por el EFV.

Una mención especial merece la simplificación entendiendo por tal, el cambio de un TARV que ha alcanzado una CV indetectable por uno más simple. El objetivo es mejorar la calidad de vida del paciente, mejorar la adherencia y prevenir o evitar efectos adversos y toxicidades a corto, mediano y largo plazo. Esto se logra con intervenciones que reducen el número de comprimidos o el número de las dosis, evitan restricciones alimentarias, mejoran la tolerancia al disminuir las toxicidades y minimizan las interacciones.

En la mayoría de los estudios clínicos de simplificación se incluyen pacientes con CV menor de 50 copias/ml sostenida por al menos seis meses.

En la actualidad, múltiples estudios demuestran la efectividad y seguridad del tratamiento con dos drogas.

Tradicionalmente el esquema de TARV se compone de una combinación de tres fármacos; el avance y mejora en sus componentes permite una potencia y barrera genética suficiente para la utilización de dos fármacos de forma segura cuando se cumplen los criterios de indicación. La biterapia se plantea como una alternativa efectiva para prevenir la aparición de efectos secundarios y comorbilidades asociadas al TARV.

No se debe asumir que un TARV es óptimo solo porque mantenga la CV suprimida. Es necesario considerar el esfuerzo que realiza el paciente para adherir al tratamiento propuesto.

**Tabla 22. Cambio de un INTR para prevenir y/o revertir toxicidad específica.**

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

<sup>(1)</sup> Polineuropatía. <sup>(2)</sup> Reacción de hipersensibilidad. <sup>(3)</sup> Insuficiencia renal.

**Tabla 23. Antirretrovirales candidatos para cambio según tipo de toxicidad, interacción o simplificación**

ARV candidatos como opciones para revertir o prevenir el efecto						
Efecto	RAL	DTG	EVG/c	BIC	RPV	DRV
Dislipemia o síndrome metabólico						
Interacciones		Verificar	Verificar	Verificar	Verificar	
Rifampicina	Ajuste dosis	Posible ajuste dosis (1)				
Insuficiencia hepatocítica		(2)		No hay datos		
Insuficiencia renal					(3)	
Efectos en el SNC		(4)		(4)		

# Prevención combinada

A nivel mundial, la epidemia de VIH se mantiene principalmente en grupos con altos índices de transmisión (grupos o poblaciones clave) y es ahí donde deben centrarse los máximos esfuerzos de prevención. Las personas en situación de mayor exposición al VIH deben tener la posibilidad de tomar decisiones informadas sobre las diversas opciones de prevención, acceder a los métodos de prevención y recibir apoyo acorde a su elección.

El enfoque de “prevención combinada” implica un abordaje holístico con componentes estructurales, comportamentales y biomédicos. La perspectiva biomédica refiere a disponer y optimizar el acceso a las intervenciones clásicas (preservativos y lubricantes, testeo) y sumar intervenciones innovadoras como el uso de antirretrovirales para prevención: profilaxis postexposición (PPE) y profilaxis preexposición (PrEP).

### **PRUEBAS DE VIH Y CONSEJERÍA.**

La prueba de VIH y el asesoramiento es la puerta de entrada a cuidados, tanto para prevención en personas con resultado negativo como para tratamiento en personas con resultado positivo. Promover y generar la demanda con estrategias comunicacionales asertivas, utilizando herramientas innovadoras y con participación activa de actores comunitarios es una acción clave con demostrada eficacia.

Las pruebas de VIH son voluntarias y debe garantizarse la confidencialidad. Requieren consentimiento pero este no es firmado. El consentimiento refiere a que la oferta de la prueba debe explicitarse, la persona debe comprender qué significa y, si es necesario, de brindársele información precisa. La consejería adquiere su mayor valor en el postest tanto ante resultados positivos como negativos.

El acceso a pruebas de VIH puede realizarse en el ámbito sanitario o fuera de los servicios de salud. La prueba rápida es la modalidad preferida para asegurar accesibilidad. Para cumplir esta premisa es imprescindible que sea utilizada como test en el punto de atención ("*point of care*") y no como una herramienta restringida al ámbito de laboratorio.

- El acceso a la prueba basada en servicios debe garantizarse a través de la oferta sistemática durante la atención, desestigmatizar su uso e incorporarla como tamizaje, especialmente en poblaciones clave en las que la prueba periódica debe ser estimulada. Además del uso habitual por signos o síntomas que sugieran VIH o exposición con riesgo de transmisión.
- La prueba basada en la demanda del usuario implica la facilitación al acceso, evitando la necesidad de indicación médica.

La implementación de pruebas fuera de los servicios de salud tiene su mayor impacto cuando está dirigida a poblaciones clave para las que la captación por los servicios es más dificultosa (adolescentes y jóvenes, gay, HSH, usuarios de drogas, otras).

## **ACCESO Y DISTRIBUCIÓN DE BARRERAS DE LÁTEX Y GELES LUBRICANTES**

El uso consistente (desde el inicio hasta el final y en todas las relaciones sexuales) del preservativo de látex es la única medida que es efectiva en prevenir la transmisión del VIH y otras ITS, así como también los embarazos no planificados y debe recomendarse siempre. La recomendación del uso de condón en el contexto de programas de prevención combinada y de educación por pares aumenta la probabilidad de su uso.

La distribución en los servicios de salud debe realizarse eliminando las barreras de acceso como el requerimiento de recetas, visitas médicas, horarios acotados, distribución mensual o en cuotas, falta de confidencialidad con solicitud de datos personales, cantidad no acorde con las necesidades de los grupos de población clave y falta de entrega de lubricantes.

## **DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE ITS.**

Se asiste a nivel mundial a un resurgimiento de las ITS, con problemas como el aumento de la incidencia de sífilis, resistencia a los antimicrobianos de gonococo y *Mycoplasma genitalium* y brotes de hepatitis A, B y C. La prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno son una prioridad dentro de la prevención combinada, siendo una puerta de entrada para la prevención de VIH.

Las estrategias recomendadas para el diagnóstico, tratamiento y prevención de ITS son el cribado sistemático de síntomas de ITS (especialmente en algunos contextos como consulta adolescente, obstétrico ginecológica, medicina familiar, entre otras); tratamiento de ITS de acuerdo con las recomendaciones nacionales; captación y tratamiento de los contactos sexuales; diagnóstico y tratamiento de ITS asintomáticas en poblaciones clave (trabajadores sexuales, personas en PrEP, personas más expuestas por prácticas); vacunación para ITS inmunoprevenibles VPH, VHB y VHA.

### **TRATAMIENTO COMO PREVENCIÓN (TaP).**

La carga viral es la principal determinante del riesgo de transmisión del VIH, por lo que el TARV sostenido que logra el objetivo de la supresión viral es una de las intervenciones más importantes para evitar la transmisión, fundamento de la estrategia “diagnosticar y tratar” (*test and treat*).

### **PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN (PPE).**

La profilaxis postexposición (PPE) es el uso de ARV a corto plazo (28 días) en personas VIH negativas para reducir la probabilidad de infección por el VIH después de una potencial exposición, ya sea ocupacional (accidente laboral) o no ocupacional. La exposición no ocupacional incluye la exposición sexual no consentida (abuso) o consentida (relaciones sexuales sin barreras de látex, rotura o mal uso) y uso de material de inyección contaminado.

En el caso de PPE sexual consentida, se trata de una intervención puntual y adicional que puede servir para identificar a personas con necesidad de servicios específicos de prevención de VIH. **Debe emplearse en situaciones de emergencia y no como reemplazo de otras medidas de prevención** como barreras de látex o PrEP. La indicación se realiza en el marco de una evaluación de riesgo descartando el VIH y otras ITS y con un seguimiento estandarizado.

Los planes para PPE deben ser sencillos y tolerables de preferencia, alguna de los siguientes:

- TDF/FTC (o TAF/FTC) + DTG
- TAF/FTC/BIC
- TDF/3TC + DTG

## PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN (PrEP)

La PrEP consiste en el uso de ARV en personas VIH negativas para reducir el riesgo de adquirir la infección por VIH previo a la exposición. Es una estrategia segura y eficaz para las personas con riesgo aumentado de adquirir VIH demostrada en diversos estudios clínicos y en estudios de implementación en el “mundo real” en distintas subpoblaciones (HSH, parejas heterosexuales serodiscordantes, usuarios de drogas intravenosas). Su eficacia está asociada a la adherencia con una correlación lineal entre las mismas.

La PrEP está indicada en personas con una exposición frecuente al VIH que se define por prácticas sexuales específicas y contextos que determinan mayor probabilidad de exposición al virus. La implementación es prioritaria en personas con prácticas que impliquen un riesgo aumentado de exposición al VIH:

- Relaciones sexuales anales y/o vaginales con penetración sin preservativo
- Relaciones sexuales con parejas casuales con frecuencia
- Uso de aplicaciones móviles para encuentros sexuales
- Parejas sexuales serodiscordantes sin tratamiento o con seroestado desconocido perteneciente a poblaciones clave
- Antecedentes de ITS
- Necesidad de PPE en más de una oportunidad
- Relaciones sexuales en el contexto de uso de drogas (*chemsex*, fiestas sexuales) o intercambio de dinero (u objetos, drogas, etc.).

Considerando que es una intervención de prevención, su prescripción no debe depender exclusivamente del especialista en enfermedades infecciosas sino que puede ser incorporada en la práctica de otras especialidades. Más allá de quién realice la prescripción, es necesario sensibilizar a los equipos de salud que muchas veces tienen la oportunidad de ser el primer contacto con una persona en riesgo y pueden realizar la orientación hacia el servicio.

En ocasiones, la PrEP es demandada por el usuario quien la requiere proactivamente al reconocer su propio riesgo de infección. Sin embargo, el equipo de salud debe asumir la iniciativa de la oferta y la prescripción para que esta herramienta no sea subutilizada y genere inequidad entre personas y comunidades según sus contextos.

La PrEP siempre debe estar indicada en el marco de una evaluación y seguimiento que contemple la exclusión de la infección por VIH, el diagnóstico y tratamiento de ITS, la correcta vacunación de las ITS inmunoprevenibles, el asesoramiento y descarte de



eventuales efectos adversos, el asesoramiento sobre la adherencia y la continuidad en PrEP.

Los fármacos utilizados para PrEP se describen en la tabla 1. De preferencia debe utilizarse la presentación co-formulada TDF/ FTC (300/200mg) en una sola dosis diaria. El régimen no diario "2-1-1" o PrEP guiada por eventos, solo debe usarse en situaciones particulares (tabla 2). El uso de lamivudina (3TC) en sustitución de emtricitabina (FTC) se considera una alternativa ya que son fármacos análogos, pero implica la toma de 3 comprimidos, lo que puede afectar la adherencia (TDF 1 comprimido + 3TC 2 comprimidos).

La co-formulación TAF/FTC tiene eficacia y seguridad equivalentes a TDF/FTC en HSH y en mujeres transgénero (**no para personas en riesgo a través del sexo vaginal receptivo ni para uso no diario**).

Sí bien aún no está disponible en el país, las inyecciones de cabotegravir pueden ser especialmente apropiadas para pacientes con enfermedad renal significativa, para quienes han tenido dificultades en la adherencia a PrEP oral y para aquellos que prefieren inyecciones cada 2 meses.

**Tabla 24. Fármacos para PrEP.**

Fármaco genérico	Dosis	Posología	Efectos adversos comunes
TDF/FTC	300/200mg	una vez al día	cefalea, náuseas, flatulencia
TAF/FTC	25/200 mg	una vez al día	diarrea
TDF + 3TC	300 mg (1 comprimido) + 300 mg (2 comprimidos)	una vez al día (los 3 comprimidos juntos)	cefalea, náuseas

**Tabla 25. PrEP en régimen no diario "2-1-1" o PrEP guiada por eventos.**

Fármaco genérico	Posología	Esquema adecuado en:	Esquema no adecuado en:
TDF/FTC	2 comprimidos 2 a 24h previos a la relación sexual, 1 comprimido a las 24h y otro a las 48h de los comprimidos iniciales (2+1+1)	<p>HSH con relaciones sexuales poco frecuentes (promedio &lt;1-2 semanal)</p> <p>Pueden planificar las relaciones sexuales al menos 2h antes para la toma de PrEP</p>	<p>Mujeres cis o trans</p> <p>Varón trans con sexo vaginal</p> <p>Hombres heterosexuales</p> <p>Infección crónica por VHB</p>

## BIBLIOGRAFÍA

1. 10 puntos sobre profilaxis postexposición sexual al VIH. Uruguay 2021. <http://www.infectologia.edu.uy/divulgacion-medica/novedades-y-avances/guia-de-profilaxis-pos-exposicion-sexual-al-vih-uruguay-2021>
2. 10 puntos sobre Profilaxis preexposición al VIH Uruguay 2020. <http://www.infectologia.edu.uy/divulgacion-medica/novedades-y-avances/guia-de-profilaxis-pre-exposicion-sexual-al-vih-uruguay-2020>
3. Acción acelerada: pongamos fin a la epidemia de sida para 2030. Disponible en: [https://www.unaids.org/es/resources/documents/2014/JC2686\\_WAD2014report#:~:text=Acción%20acelerada%3A%20pongamos%20fin%20a%20la%20epidemia%20de%20sida%20para%202030,-18%20de%20noviembre&text=Para%20alcanzar%20esta%20meta%20visionaria,nadie%20quede%20en%20el%20olvido.](https://www.unaids.org/es/resources/documents/2014/JC2686_WAD2014report#:~:text=Acción%20acelerada%3A%20pongamos%20fin%20a%20la%20epidemia%20de%20sida%20para%202030,-18%20de%20noviembre&text=Para%20alcanzar%20esta%20meta%20visionaria,nadie%20quede%20en%20el%20olvido.)
4. Adenis AA, Valdes A, Cropet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, Chiller T, Nacher M. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(10):1150-1159.
5. American College of Obstetrician. Labor and Delivery Management of Women With Human Immunodeficiency Virus Infection. Committee OpinionC 751, 2018. Disponible en: [https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2018/09/labor-and-delivery-management-of-women-with-human-immunodeficiency-virus-infection?utm\\_source=redirect&utm\\_medium=web&utm\\_campaign=otn](https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2018/09/labor-and-delivery-management-of-women-with-human-immunodeficiency-virus-infection?utm_source=redirect&utm_medium=web&utm_campaign=otn) Consultado el 10 de noviembre de 2022.
6. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report 1 January 1989 through 31 January 2022. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2022. Disponible en: [www.APRegistry.com](http://www.APRegistry.com) Consultado el 9 de noviembre de 2022.
7. 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
8. Asif S, Baxevanidi E, Hill A, Venter WDF, Fairlie L, et al. The predicted risk of adverse pregnancy outcomes as a result of treatment-associated obesity in a hypothetical population receiving tenofovir alafenamide/emtricitabine/dolutegravir, tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine/dolutegravir or tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine/efavirenz. *AIDS*. 2021;35(Suppl 2):S117-S125. doi: 10.1097/QAD.0000000000003020.
9. 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

10. Barbier F, Mervin M, Miller R, et al. Management of HIV- infected patients in the intensive care unit. *Intensive Care Med* ; 2020, 46:329-342
11. 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>
12. 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
13. Benzekri N, Sambou J, Ndong S, et al. Prevalence predictors , and management of advanced HIV disease among individuals initiating ART in Senegal, West Africa. *BMC Infectious Dis.* 2019, 19: 261-269.
14. 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
15. 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
16. Bourgi K, Jenkins C, Rebeiro P, et al. Weight gain among treatment-naive persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. *J Int AIDS Soc* 2020, 23(4): 254-84.
17. Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39(11):1709-1712.
18. British HIV Association. BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update). Disponible en: <https://www.bhiva.org/file/5f1aab1ab9aba/BHIVA-Pregnancy-guidelines-2020-3rd-interim-update.pdf> Consultado el 10 de noviembre de 2022.
19. Brooks KM, Momper JD, Pinilla M, Stek AM, Barr E, et al. IMPAACT P1026s Protocol Team. Pharmacokinetics of tenofovir alafenamide with and without cobicistat in pregnant and postpartum women living with HIV. *AIDS.* 2021 Mar 1;35(3):407-417. doi: 10.1097/QAD.0000000000002767.
20. Bukkems VE, Hidalgo-Tenorio C, Garcia C, van Hulzen AGW, Richel O, et al. Pharmacokinetics of Antiretroviral agents in HIV-infected pregnant women (PANNA) network. First pharmacokinetic data of bictegravir in pregnant women living with HIV. *AIDS.* 2021 Nov 15;35(14):2405-2406. doi: 10.1097/QAD.0000000000003032.
21. 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
22. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, Hung CC, Rockstroh JK, Girard PM, Sievers J, Man CY, Urbaityte R, Brandon DJ, Underwood M, Tenorio AR, Pappa KA, Wynne B, Gartland M, Aboud M, van Wyk J, Smith KY. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Mar 1;83(3):310-318. doi: 10.1097/QAI.0000000000002275. Erratum in: *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Jul 1;84(3):e21. PMID: 31834000; PMCID: PMC7043729.
  23. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas J, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomized, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019;393:143-155.
  24. Centers for Disease Control and Prevention: US Public Health Service: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2021 Update: a clinical practice guideline. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf>.
  25. Cerrone M, Alfarisi O, Neary M, et al. Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(6):1670-1678.
  26. 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
  27. 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
  28. Cohen MS, Gamble T, McCauley M. Prevention of HIV Transmission and the HPTN 052 Study. *Annu Rev Med*. 2020 Jan 27;71:347-360. doi: 10.1146/annurev-med-110918-034551. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31652410.
  29. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>
  30. 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
  31. Custodio JM, West SK, Collins S, et al. Pharmacokinetics of bictegravir administered twice daily in combination with rifampin. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2018. Boston, MA. Available at:

<http://www.croiconference.org/sessions/pharmacokinetics-bictegravir-administered-twicedaily-combination-rifampin>.

32. Datos de estudios farmacocinético muestran que es necesario ajustar dosis de DTG a 50mg c/12hs. <sup>(2)</sup> No recomendado en Child-Pugh C. <sup>(3)</sup> No administrar con TDF/FTC y clearance < 60 ml/min o con TAF/FTC y clearance < 30 ml/min. <sup>(4)</sup> Pueden considerarse con vigilancia cercana inicial, se han descrito efectos sobre el SNC.
33. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2022). Disponible en: [https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/01/Guias2022\\_Borrador.pdf](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/01/Guias2022_Borrador.pdf) Consultado el 9 de noviembre de 2022.
34. Dominguez-Rodriguez S, Tagarro A, Palma P, Foster C, Puthanakit T, Jupimai T et al. Reduced time to suppression among neonates with HIV initiating antiretroviral therapy within 7 days after birth. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 82:483–90.
35. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, et al. Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Patients Coinfected With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70(4):549-556.
36. Eckard R, McComsey G. Weight Gain and Integrase Inhibitors. *Curr Opin Infect Dis* 2020;33(1):10–19.
37. Estrategias mundiales del sector de la salud contra el VIH, las hepatitis víricas y las infecciones de transmisión sexual para el periodo 2022-2030 [Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2022. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
38. European AIDS Clinical Society Guidelines V11.1. Disponible en: [https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1\\_final\\_09-10.pdf](https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf) Consultada el 10 de noviembre de 2022.
39. Evaluación de las interacciones farmacológicas de las hierbas medicinales en Uruguay. Jorge Moreale, Tabaré González. *Biomedicina*, 2012,7(3)6-21
40. Farrow T, Deaton C, Nguyen N, Serejo M, Muramoto D. Cumulative Safety Review of Elvitegravir and Bictegravir use During Pregnancy and Risk of Neural Tube Defects HIV Drug Therapy, Abstract P030. Presented at: HIV Drug Therapy; 2018. Glasgow, United Kingdom. Disponible en: <https://hivglasgow.org/wp-content/uploads/2018/11/P030-4.pdf> Consultado el 9 de noviembre de 2022.
41. Ford N, Migone C, Calmy A, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS* 2018; 32:17-23.
42. 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

43. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ, et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*; 2015, 2(10):e438-44.
44. Fuente. Estadísticas vitales del MSP [http://colo1.msp.gub.uy/redbin/RpWebEngine.exe/Portal?BASE=VITAL\\_DEF1&lang=es](http://colo1.msp.gub.uy/redbin/RpWebEngine.exe/Portal?BASE=VITAL_DEF1&lang=es). Situación Epidemiológica del VIH/SIDA en Uruguay | Ministerio de Salud Pública ([www.gub.uy](http://www.gub.uy)).
45. 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
46. Girometti N, Nwokolo N, McOwan A, Whitlock G. Outcomes of acutely HIV-1-infected individuals following rapid antiretroviral therapy initiation. *Antivir Ther* 2017; 22: 77-80.
47. Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN, et al. Daily vs intermittent antituberculosis therapy for pulmonary tuberculosis in patients with HIV: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(4):485-493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29507938>.
48. 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
49. 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
50. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, July 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550062>
51. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, Mallewa J, Siika A, Agutu C, et al; REALITY Trial Team. Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Infection in Africa. *N Engl J Med* 2017; 377(3):233-245.
52. Hassan FE, Senkoro M, Mnyambwa NP, Wilfred A, Molloy SF, Manisha H, Kivuyo S, Mfinanga SG. Implementation of WHO guidelines on management of advanced HIV disease and its impact among TB co-infected patients in Tanzania: a retrospective follow-up study. *BMC Public Health* 2022; 22(1):1058.
53. Hester EK, Astle K. Dolutegravir-Rilpivirine, Dual Antiretroviral Therapy for the Treatment of HIV-1 Infection. *Ann Pharmacother*. 2019 Aug;53(8):860-866. doi: 10.1177/1060028019831674. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30758229.



54. Hill A, Hugues SL, Gotham D and Pozniak A. Tenofovir alafenamida versus tenofovir disoproxil fumarato: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad* 2018; 4:72-9.
55. Hoenigl M, Chaillon A, Moore DJ, et al. Rapid HIV viral load suppression in those initiating antiretroviral therapy at first visit after HIV diagnosis. *Sci Rep* 2016; 6: 32947.
56. <http://www.interaccionesvih.com/fitoterapia.html> (Fitoterapia e infección por el VIH: Interacciones entre fármacos antirretrovirales y plantas medicinales)
57. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo>
58. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)
59. <https://www.aemps.gob.es> (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)
60. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (Agencia de la Unión Europea)
61. Interacciones que pueden comprometer la respuesta al tratamiento antirretroviral. M. Tuset. *EnfermInfeccMicrobiolClin*. 2006;24(Supl.2):19-28
62. Interactions between natural health products and antiretroviral drugs: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. L. Lee, A. Andrade, C. Flexner. *CID* 2006;43 (<https://cid.oxfordjournal.org>)
63. 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
64. Khan FA, Minion J, Pai M, et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(9):1288-1299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20353364>.
65. Koenig SP, Dorvil N, Dévieux JG, Hedt-Gauthier BL, Riviere C, Faustin M, et al. Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV: A randomized unblinded trial. *PLoS Med* 2017; 14(7):e1002357.
66. Kuhn L, Paximadis M, Da Costa Dias B, Loubser S, Strehlau R, Patel F, et al. Age at antiretroviral therapy initiation and cell-associated HIV-1 DNA levels in HIV-1-infected children. *PLoS One*. 2018 Apr 12;13(4):e0195514.
67. Labhardt ND, Ringera I, Lejone TI, Klimkait T, Muhairwe J, Amstutz A, Glass TR. Effect of Offering Same-Day ART vs Usual Health Facility Referral During Home-Based HIV Testing on Linkage to Care and Viral Suppression Among Adults With HIV in Lesotho: The CASCADE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319(11):1103-1112.
68. 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
69. Llibre JM, Brites C, Cheng CY, Osiyemi O, Galera C, Hocqueloux L, Maggiolo F, Degen O, Taylor S, Blair E, Man C, Wynne B, Oyee J, Underwood M, Curtis L, Bontempo G,



- van Wyk J. Efficacy and Safety of Switching to the 2-Drug Regimen Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a 3- or 4-Drug Regimen for Maintaining Virologic Suppression in Adults Living With HIV-1: Week 48 Results From the Phase 3, Non-inferiority SALSA Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2022 Mar 2:ciac130. doi: 10.1093/cid/ciac130. Epub ahead of print. PMID: 35235656.
70. Lockman S, Brummel SS, Ziamba L et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2). *Lancet*. 2021;397(10281):1276-1292. doi:10.1016/S0140-6736(21)00314-7
  71. 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
  72. Maskew M, Brennan AT, Venter WDF, Fox MP, Vezi L, Rosen S. Retention in care and viral suppression after same-day ART initiation: One-year outcomes of the SLATE I and II individually randomized clinical trials in South Africa. *J Int AIDS Soc* 2021; 24(10):e25825.
  73. Massanella M, Puthanakit T, Leyre L, Jupimai T, Sawangsinth P, de Souza M, et al; RV474/HIVNAT194 and RV475/HIVNAT 209 Study Groups. Continuous Prophylactic Antiretrovirals/Antiretroviral Therapy Since Birth Reduces Seeding and Persistence of the Viral Reservoir in Children Vertically Infected With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 2021; 73(3):427-438.
  74. Mbewe N, Vinikoor MJ, Fwoloshi S, Mwitumwa M, Lakhi S, Sivile S, et al. Advanced HIV disease management practices within inpatient medicine units at a referral hospital in Zambia: a retrospective chart review. *AIDS Res Ther* 2022; 19(1):10.
  75. 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
  76. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1915-1925
  77. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24(15):2381-2390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20808204>.
  78. Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, Guinness L, Bottomley C, Simms V, et al; REMSTART trial team. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9983):2173-82.

79. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):563-571
80. Mohan H, Atkinson K, Watson B, Brumme CJ, Serghides L. A Pharmacokinetic Dose-Optimization Study of Cabotegravir and Bictegravir in a Mouse Pregnancy Model. *Pharmaceutics*. 2022 Aug 24;14(9):1761. doi: 10.3390/pharmaceutics14091761
81. 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-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV* 2015; 2(4):e127-36
82. 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
83. 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
84. Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):251-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20334848>.
85. 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
86. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaud 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
87. 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
88. Orkin C, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV1 infection: week 144 results from two randomized, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV* 2020;7: 389-400.
89. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, Bredeek F, García Deltoro M, Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Wong A, Khuong-Josses MA, Van Solingen-Ristea R, van Eygen V, Crauwels H, Ford S, Talarico C, Benn P, Wang Y,

- Hudson KJ, Chounta V, Cutrell A, Patel P, Shaefer M, Margolis DA, Smith KY, Vanveggel S, Spreen W. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet*. 2021 Dec 19;396(10267):1994-2005. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32666-0. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33308425.
90. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Accessed november 10, 2022.
  91. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Disponible en [https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Perinatal\\_GL.pdf](https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Perinatal_GL.pdf) Consultado el 9 de noviembre de 2022.
  92. 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
  93. Pencolé L, Lê MP, Bouchet-Crivat F, Duro D, Peytavin G, et al. Placental transfer of the integrase strand inhibitors cabotegravir and bictegravir in the ex-vivo human cotyledon perfusion model. *AIDS*. 2020 Nov 15;34(14):2145-2149. doi: 10.1097/QAD.0000000000002637.
  94. Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, Jones D, Hartogensis W, Torres S, et al. The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US Public Health Setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74:44-51.
  95. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczek 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
  96. 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
  97. 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
98. 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
  99. 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
  100. 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
  101. Recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y vigilancia de las infecciones de transmisión sexual. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. Área programática ITS-VIH/Sida. Uruguay 2018. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/recomendaciones-diagnostico-tratamiento-prevencion-vigilancia>
  102. RECOMENDACIONES PARA LA ATENCIÓN DE LA MUJER EN EL EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO. MSP 2020
  103. Recomendaciones para realizar consejería en VIH con énfasis en poblaciones vulnerables y nuevos algoritmos diagnósticos. 2014. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. Área programática ITS-VIH/Sida. Uruguay 2014. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/recomendaciones-consejeria-vih-en-poblacion-vulnerable-2014>
  104. Regazzi M, Carvalho AC, Villani P, Matteelli A. Treatment optimization in patients coinfecting with HIV and Mycobacterium tuberculosis infections: focus on drug-drug interactions with rifamycins. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(6):489-507. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24777631/>.
  105. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. *Lancet Lond Engl*. 2 de mayo de 2019;
  106. 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
  107. 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
108. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A, Asboe D, Viciano P, Gutiérrez F, Clotet B, Pradier C, Gerstoft J, Weber R, Westling K, Wandeler G, Prins JM, Rieger A, Stoeckle M, Kümmerle T, Bini T, Ammassari A, Gilson R, Krznaric I, Ristola M, Zangerle R, Handberg P, Antela A, Allan S, Phillips AN, Lundgren J; PARTNER Study Group. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016 Jul 12;316(2):171-81. doi: 10.1001/jama.2016.5148. Erratum in: *JAMA*. 2016 Aug 9;316(6):667. Erratum in: *JAMA*. 2016 Nov 15;316(19):2048. PMID: 27404185.
  109. Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyoni C, Mongwenyana C, Maletse G, et al. Initiating Antiretroviral Therapy for HIV at a Patient's First Clinic Visit: The RapIT Randomized Controlled Trial. *PLoS Med* 2016;13(5):e1002015.
  110. Rosen S, Maskew M, Larson BA, Brennan AT, Tsikhutsu I, Fox MP, et al. Simplified clinical algorithm for identifying patients eligible for same-day HIV treatment initiation (SLATE): Results from an individually randomized trial in South Africa and Kenya. *PLoS Med* 2019; 16(9):e1002912.
  111. 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
  112. 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
  113. Sibiude J, Le Chenadec J, Mandelbrot L, Hoctin A, Dollfus C, Faye A, Bui E, Pannier E, Ghosn J, Garrait V, Avettand-Fenoel V, Frange P, Warszawski J, Tubiana R Update of Perinatal HIV-1 Transmission in France: zero transmission for 5482 mothers on continuous ART from conception and with undetectable viral load at delivery. *Clin Infect Dis*. 2022; ciac703. doi: 10.1093/cid/ciac703.
  114. Siemieniuk RA, Foroutan F, Mirza R, et al. Antiretroviral therapy for pregnant women living with HIV or hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2017; 7:e019022.
  115. Singhroy DN, MacLean E, Kohli M, Lessem E, Branigan D, England K, et al. Adoption and uptake of the lateral flow urine LAM test in countries with high tuberculosis and HIV/AIDS burden: current landscape and barriers. *Gates Open Res* 2020 Apr 7;4:24.
  116. Situación epidemiológica del VIH/sida en Uruguay. Día Mundial del sida 1 de diciembre 2021 Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/2022-08/Res%20617%20202>
  117. 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

118. 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
119. Stellbrink H, et al. Co-formulated bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomized, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2019; 6: 364– 72.
120. 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
121. Summers N, Armstrong W. Management of Advanced HIV Disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2019; 33 (3): 743-767.
122. 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
123. 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
124. Tenthani L, Haas AD, Tweya H, Jahn A, van Oosterhout JJ, Chimbwandira F, et al. Retention in care under universal antiretroviral therapy for HIV-infected pregnant and breastfeeding women ('Option B+') in Malawi. *AIDS.* 2014 Feb 20;28(4):589-598.
125. Thimm MA, Eke AC. Tenofovir, pregnancy and renal function changes in pregnant women living with HIV. *AIDS.* 2021;35(8):1319-1320. doi: 10.1097/QAD.0000000000002880.
126. Thimm MA, Livingston A, Ramroop R, Eke AC. Pregnancy Outcomes in Pregnant Women with HIV on Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Compared to Tenofovir Alafenamide (TAF). *J AIDS HIV Treat.* 2022;4(1):6-13.
127. 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
128. Vacunaciones en los adultos . Manual practico. Tercera edición 2017. Asociación Panamericana de la Salud. Capítulo 3 Individuos que viven con VIH. Pag 231 -242.
129. 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
130. Van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, Routy JP, Wyen C, Ait-Khaled M, Nascimento MC, Pappa KA, Wang R, Wright J, Tenorio AR, Wynne B, Aboud M, Gartland MJ, Smith KY. Efficacy and Safety of Switching to



- Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5;71(8):1920-1929. doi: 10.1093/cid/ciz1243. PMID: 31905383; PMCID: PMC7643745.
131. 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
  132. 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
  133. WHO Implementation tool for pre-exposure prophylaxis (PrEP) of HIV infection. <https://www.who.int/tools/prep-implementation-tool>
  134. WHO Statement on DTG. Geneva 18 May 2018. [http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement\\_on\\_DTG\\_18May\\_2018final.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf?ua=1)
  135. Wohl A, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomized, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2019; 6: 355–63.
  136. 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
  137. Wood, B. Do Integrase Inhibitors Cause Weight Gain? *Clin Infect Dis* 2020;70:1275–7.
  138. Yiang 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
  139. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Bostwana. *N Engl J Med* 2019; 381:827-40.
  140. Zeng QL, Yu ZJ, Ji F, Li GM, Zhang GF, et al. Tenofovir Alafenamide to Prevent Perinatal Hepatitis B Transmission: A Multicenter, Prospective, Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 2;73(9):e3324-e3332. doi: 10.1093/cid/ciaa1939.
  141. Zeng QL, Zhang HX, Zhang JY, Huang S, Li WZ, et al. Tenofovir Alafenamide for Pregnant Chinese Women With Active Chronic Hepatitis B: A Multicenter Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;;S1542-3565(21)01306-9. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.012.

Parte 2

---

# PROFILAXIS Y TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES (NA).



# 1.1

## Prevención de la transmisión vertical (TV).

### INTRODUCCIÓN

La infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pediatría ocurre en más del 90 % de los casos a través de la transmisión vertical (TV). Esta puede ocurrir durante todo el embarazo, el parto o mientras dure la lactancia.

Uruguay desde el año 2015 mantiene tasas de transmisión vertical inferiores a 2 % (cifras actuales de eliminación) gracias a las diferentes estrategias que se aplican en nuestro país. Estas cifras corresponden a uno o dos niños infectados por año. Desde el año 2012 se registran casos de niños con VIH que se infectaron a través de lactancia materna; se trata de madres que eran VIH negativas durante el embarazo/parto y que se infectaron mientras amamantaban.

Como estrategia para evitar este tipo de TV, en noviembre de 2018 se resuelve mediante la ordenanza N° 1119/2018 solicitar prueba diagnóstica de VIH entre los 3 y 6 meses del puerperio a aquellas mujeres en período de lactancia. Esta prueba se debe repetir periódicamente si la lactancia continúa y/o se sospecha de infección aguda materna.

Conocer el diagnóstico materno es el pilar fundamental para poder aplicar las diferentes estrategias que se conocen y así evitar la TV del VIH.

- El TAR durante el embarazo controla la infección en la madre y realiza la profilaxis para evitar la infección en el embrión-feto.

- El momento de máxima exposición al virus en el niño es el momento del nacimiento. El riesgo aumenta si se asocian otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

**La carga viral es el factor de riesgo más importante para la transmisión.** Por eso, el riesgo es mayor si la madre realiza su primo-infección durante el embarazo, el parto o la lactancia.

**Escenario 1.** Si la madre logra una carga viral indetectable en las últimas 4 semanas previo al parto, el porcentaje de infección es < 1% sobre todo si estuvo indetectable durante todo el embarazo (riesgo cercano al cero). **Escenario 2.** Mayor riesgo de transmisión vertical.

- Diagnóstico materno previo o durante el embarazo y que no logra carga viral indetectable en las últimas 4 semanas previo al parto.
- Diagnóstico materno durante el trabajo de parto o luego del nacimiento.
- Madre VIH negativa durante el embarazo y el parto que presenta una infección aguda durante el período de lactancia.

### **Profilaxis post exposición en el recién nacido expuesto al VIH durante el embarazo y el parto**

- Baño del recién nacido para retirar restos celulares con sangre.
- Ligadura oportuna del cordón umbilical (no se ha demostrado mayor riesgo de TV luego de ligadura tardía cuando la madre recibe TAR con CV indetectable).
- Estimular el contacto piel a piel del binomio madre-hijo.
- No dar vacuna BCG hasta excluir la infección.
- Inhibir la lactancia materna y asegurar la accesibilidad a preparados para lactantes (**la CV materna indetectable disminuye pero no elimina el riesgo de transmisión por esta vía**). En caso de que la madre decida amamantar, se recomienda el seguimiento por equipo interdisciplinario para asesoramiento sobre riesgos y planificar TAR en el binomio.
- Iniciar profilaxis con antirretrovirales lo antes posible (ideal en las primeras 6 h).

Escenario 1	Escenario 2
Objetivo	Objetivos
<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar la transmisión vertical (TV) - Evitar la TV en niños con alto riesgo.</li> <li>Se realiza con un solo - Profilaxis con efecto terapéutico logrando antirretroviral: impactar en los reservorios virales, la variabilidad genética del virus, la <b>zidovudina (AZT)</b> morbilidad infecciosa asociada, el desarrollo durante 4 semanas neurológico y por lo tanto en el pronóstico de los neonatos, con posibilidades de alcanzar una cura funcional.</li> <li>Se realiza con <b>3 drogas durante 6 semanas</b> (excepto en recién nacidos prematuros que recibirán 1 o 2 ARV según su edad gestacional, tabla 1)</li> </ul>	

**Tabla 1. Profilaxis con ARV en neonatos de alto riesgo según edad gestacional al nacer**

Edad gestacional al nacer	Esquemas de profilaxis
< 32 semanas	Zidovudina
≥ 32 semanas y < 34 semanas	Zidovudina + lamivudina
≥ 34 semanas y < 37 semanas	Zidovudina + lamivudina + nevirapina
≥ 37 semanas y ≥ 2kg de peso	Zidovudina + lamivudina + raltegravir

**Tabla 2. Dosis de zidovudina, lamivudina, nevirapina y raltegravir**

Edad gestacional	Dosis
<b>Zidovudina<sup>1</sup>(AZT) v/o, suspensión 10 mg/ml</b>	
> 35 semanas	4 mg/kg dosis c/12h hasta la semana 4, luego 12 mg/Kg c/12h
Entre 30 y 35 semanas	2 mg/kg dosis c/12h 2 semanas, luego 3 mg/kg dosis c/12h 4 semanas
< 30 semanas	2 mg/kg dosis c/12h 4 semanas, luego 3 mg/kg dosis c/12h 2 semanas

<b>Lamivudina (3TC) v/o suspensión 10 mg/ml</b>	
≥ 32 semanas	2 mg/kg dosis c/12h 4 semanas, luego 4 mg/kg dosis c/12h 2 semanas
<b>Nevirapina (NVP) v/o, suspensión 10 mg/ml</b>	
≥ 34 semanas y < 37 semanas	4 mg/kg dosis c/12h 1ª semana, luego 6 mg/kg dosis c/12h 5 semanas.
<b>Raltegravir (RAL)<sup>2</sup> v/o, granulado 10 mg/ml (dilución: 1 sobre de 100 mg en 10 ml de agua – 10mg/ml)</b>	
≥ 37 semanas y ≥ 2 kg de peso	1.5 mg/kg/día (1 dosis) 1ª semana;luego 3 mg/kg dosis c/12h 3 semanas; luego 6 mg/kg dosis c/12h 2 semanas.

<sup>1</sup>RN pretérmino < 1.500 gr reciben solo AZT.

<sup>2</sup>Si la madre recibió RAL entre las 2 y 24 h previas al nacimiento, la 1ª dosis del RN debe administrarse entre las 24-48h. Los otros 2 ARV deben iniciarse enseguida del nacimiento.

### **Profilaxis post exposición (PPE) del niño expuesto por lactancia materna.**

Se trata de una situación de máximo riesgo de transmisión ya que, generalmente, son mujeres que adquieren la infección durante la lactancia. La primoinfección se caracteriza por replicación viral máxima expresada por cargas virales en millones de copias y, dado que la transmisión depende de la carga viral, el riesgo es máximo durante este período. La PPE en esta circunstancia es menos efectiva que en el embarazo.

En niños recibiendo lactancia materna, hijos de una mujer con reciente diagnóstico de infección con VIH se deberá **suspender la lactancia e iniciar profilaxis con AZT+3TC+RAL por 4 semanas como PPE**. Dosis adecuadas según edad y peso (ver tablas dosis).

En caso que se confirme la **infección por TV** en un neonato/lactante de alto riesgo, se podrá **continuar con el esquema propuesto**, lo que significa un inicio muy temprano de TARV.

## Seguimiento de la exposición al VIH.

**Clínico:** historia clínica detallada, sospechar otras infecciones de TV (cytomegalovirus, hepatitis B, hepatitis C, sífilis, toxoplasmosis, tuberculosis, etc) o coinfecciones actuales, **cumplimiento de la alimentación recomendada**, crecimiento y desarrollo, adherencia, tolerancia o toxicidad a los ARV, vigencia de las inmunizaciones recomendadas. Examen físico en busca de signos de inmunodeficiencia o coinfecciones por otros agentes.

**Paraclínico:** en niños menores de 18 meses de edad se recomienda el seguimiento paraclínico con test virológicos, PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para búsqueda de ADN o ARN viral (si la madre y/o el RN recibió ARV, la CV puede ser indetectable). Los test serológicos para el VIH en esa franja etaria podrían identificar anticuerpos maternos dando un falso diagnóstico en el niño pequeño.

En mayores de 18 - 24 meses el seguimiento será con test serológicos como Elisa de 4ta gen (búsqueda de antígeno p24 y anticuerpos).

Se solicitará hemograma, funcional y enzimograma hepático para valorar toxicidad por ARV (más frecuentes: anemia, neutropenia, hiperbilirrubinemia y toxicidad mitocondrial). Se solicitará medición de lactato sérico si presenta sintomatología clínica, sobre todo neurológica.

**Tabla 3. Seguimiento de recién nacidos expuestos a VIH en embarazo y parto.**

Edad	VIH		Reacciones adversas	
	PCR ADN proviral	Serología (Ag/Ac 4ta Gen)	Hemograma	F y E hepático
<b>48 horas de vida</b> (solo escenario 2)	X		X	X
<b>15 días</b>	X		X	X
<b>1 mes</b>	X		X	X
<b>2 - 3 meses</b> (solo escenario 2)	X			
<b>4 - 6 meses</b>	X			
<b>18 meses</b>		X		

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, PCR: reacción en cadena de la polimerasa, ADN: ácido desoxirribonucleico, Ag: antígeno, Ac anticuerpo, F: funcional, E: enzimograma.

**Tabla 4. Seguimiento de niños expuestos durante la lactancia materna (madre VIH negativa en embarazo y parto).**

Edad	VIH		Reacciones adversas.	
	PCR ADN proviral	Serología (Ag/Ac 4ta Gen)	Hemograma	F y E hepático
Al suspender lactancia	X	O	XO	XO
1 mes	X	O	XO	XO
3 meses	X	O		
6 meses	X	O		
18 meses		X		

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, PCR: reacción en cadena de la polimerasa, ADN: ácido desoxirribonucleico, Ag: antígeno, Ac: anticuerpo, F: funcional, E:enzimograma.

X ≤ 18 meses , O > 18 meses.

Recomendar profilaxis para evitar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en niños/as < 1 año expuestos a VIH según escenario de riesgo.

Se realiza con TMP-SMX (cotrimoxazole) en dosis única, diaria, a 5 mg/kg.

TMP-SMX administrado a diario también es eficaz para prevenir toxoplasmosis y algunas infecciones bacterianas (*salmonella, haemophilus, staphylococcus*).

Inicia al día siguiente de terminar la PPE con ARV (4 o 6 semanas de edad según escenario 1 o 2 respectivamente).

Se suspende con al menos 2 test virológicos negativos. En niños de bajo riesgo (escenario 1) al menos uno luego del mes de vida y en niños de alto riesgo (escenario 2) al menos uno luego del 4to mes de vida.

En caso de confirmarse la infección con VIH se continuará hasta el año de vida y luego según valor de linfocitos CD4 (ver más adelante).

## 1.2

# Profilaxis post exposición en NA (madre VIH negativa, no TV).

### a) Tipos de exposición con riesgo de infección según la edad:

- **Accidentes con materiales corto-punzantes:** lesiones profundas con sangrado provocadas por agujas en la vía pública. Riesgo bajo, se considera si contiene sangre fresca visible (no seca).
- **Mordedura profunda con sangre fresca visible:** riesgo bajo, se considera si la boca del que muerde y la lesión del mordido tienen sangre visible.
- **Relación sexual consensuada sin preservativo o accidentes con el mismo:** se consideran relaciones consensuadas las que son libres, consentidas, sin una relación de poder entre las partes y que ocurren entre personas de 13 años cumplidos y sin que exista entre ambas una diferencia mayor de ocho años (Código Penal N° 9155. Artículo 272-BIS).
- **Abuso sexual:** mayor riesgo por traumatismo y/o sangrado, epitelio vaginal delgado en niñas prepúberes, ectopia vaginal en adolescentes y es mayor si el abuso es reiterado.

### b) Fuente de exposición con riesgo de transmisión VIH.



- **Persona que desconoce su serología para VIH**
- **Persona VIH + conocida con carga viral detectable (I = I.** Si la fuente tiene una carga viral indetectable por 6 meses o más y continúa con buena adherencia a los antirretrovirales (ARV) no transmite la infección por vía sexual.

**La PPE debe emplearse solo en situaciones de emergencia.  
Se iniciará lo antes posible, ideal en las primeras 2 horas de la exposición y antes de las 72 h.  
Se continuará el seguimiento hasta descartar o confirmar la infección (en éste caso se derivará para continuar atención).**

**El abuso sexual es una exposición de alto riesgo y recibe PPE aunque no se tenga detalle del tipo de abuso.**

#### **PPE con antirretrovirales.**

Se recomiendan 3 fármacos ARV.

Duración: 28 días.

Debe considerarse la edad del NA, las presentaciones farmacéuticas y la tolerabilidad conocida en los diferentes rangos etarios.

Se prefieren presentaciones combinadas para favorecer la adherencia y con alta barrera genética para evitar resistencias.

**Tabla 5. Profilaxis con antirretrovirales según edad.**

Edad	Antirretrovirales	
Niños/as 1 mes a 2 años	Preferido	Zidovudina +Lamivudina + Raltegravir
		Zidovudina +Lamivudina +Dolutegravir *
Niños/as 3 a 6 años.	Preferido	Zidovudina +Lamivudina + Raltegravir
		Zidovudina +Lamivudina +Dolutegravir *
NA ≥ 6 años	Preferido	Tenofovir alafenamida o tenofovir fumarato/ Emtricitbina + Dolutegravir
		Zidovudina + Lamivudina + Dolutegravir
	Alternativo	Zidovudina + Lamivudina + Raltegravir

\* No disponible todavía en presentación pediátrica en Uruguay.\*\* Niños > 20 Kg comp de 50 mg.

**Tabla 6. Dosis antirretrovirales según edad y peso**

<b>Zidovudina</b> suspensión: 10 mg/ml. cápsula: 100 mg comprimidos: 300 mg	4 - < 9 kg: 12 mg/kg cada 12 hs. 9 - < 30 kg: 9 mg/kg cada 12 hs. ≥ 30 kg: 300 mg cada 12 hs.
300 mg/150 mg	< 3 años: 5mg/Kg c/ 12 hs (máx 150 mg c/ 12 hs) ≥ 3 años: 10 mg/Kg c/ 24 horas (máx 300 mg) <hr/> ≥ 30 kg: 1 comp cada 12 hs
<b>Raltegravir</b> sobres granulados 100 mg (diluir en 10 ml de agua: suspensión 10 mg/ml) tabletas masticables 100 mg	4 - < 6 kg: 3 ml (30 mg) c/ 12 hs. 6 - < 8 kg: 4 ml (40 mg) c/ 12 hs. 8 - <10 kg: 6 ml (60 mg) c/ 12 hs. 10 - <14 kg: 8 ml (80 mg) c/ 12 hs. 14 - <20 Kg: 100 mg c/ 12 hs. ≥ 25 Kg: 400 mg cada 12 hs. <hr/> ≥ 20 Kg: 50 mg/día.

<b>Tenofovir alafenamida/emtricitabina</b> 25 mg/200 mg	≥ 25 kg: 1 comp/día
<b>Tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina</b> 300 mg/200 mg	≥ 35 kg: 1 comp/día

Se recomienda entregar los antirretrovirales en cantidad suficiente para completar los 28 días. Deberá evaluarse tolerancia y adherencia en las 24 o 48 h y a los 7 días del inicio de PPE.

**Seguimiento de la exposición al VIH en NA** (madre VIH negativa, no TV).

**Clínico:** historia clínica detallada, tolerancia y reacciones adversas a los ARV, síntomas de infección retroviral aguda, sospecha de otras infecciones de transmisión sexual.

**Paraclínica:** seguimiento con serología para VIH y búsqueda de reacciones adversas a los ARV.

**Tabla 7. Seguimiento paraclínico luego de exposición a VIH.**

	<b>El día de la exposición.</b>	<b>1 mes</b>	<b>3 meses</b>
<b>Serología VIH</b>	Ag/Ac 4ta generación	Ag/Ac 4ta generación	Ag/Ac 4ta generación
<b>Reacciones adversas</b>	Hemograma F y E hepático. Función renal.	Hemograma F y E hepático. Función renal.	

Ag: antígeno, Ac: anticuerpo, F: funcional, E: enzimograma.

# Tratamiento de la infección con VIH en niños y adolescentes menores de 15 años.

### Definiciones.

#### Infección con VIH:

- Test virológicos, PCR ARN o ADN proviral: **2 muestras separadas positivas.**
- Test serológicos: **2 muestras separadas positivas**, en niños  $\geq 24$  meses.

#### No infectado con VIH.

Niños  $\geq 6$  meses, asintomáticos, que no fueron amamantados y tienen **2 o más pruebas serológicas para VIH negativas** (se prefieren test virológicos en niños  $< 18$  meses).

Niños asintomáticos que no fueron amamantados y tiene **2 o más test virológicos negativos**, uno de los cuales se realizó luego del mes de vida y otro luego de los 4 meses. Los autores de ésta guía continúan recomendando realizar un **test serológico entre los 18-24 meses** previo al alta del seguimiento.

**Toda muestra diagnóstica que resulte positiva debe repetirse lo antes posible para confirmar el diagnóstico sin importar el tiempo transcurrido desde la exposición.**

Una vez confirmado el diagnóstico se clasificará según clínica (Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR. 1994;43 (No. RR-12) y paraclínica (tabla 8).

**Tabla 8. Clasificación inmunológica según valor de linfocitos CD4 y edad.**

Estadio	Edad de análisis de los linfocitos T CD4					
	Menor de 1 año		1 a 6 años		Mayor de 6 años	
	cel/uL	%	cel/uL	%	cel/uL	%
<b>1</b>	≥1,500	≥34	≥1,000	≥30	≥500	≥26
<b>2</b>	750-1499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
<b>3</b>	<750	<26	<500	<22	<200	<14

Source: Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection - United States, 2014. MMWR 2014;63(No. RR-3):1-10

## TRATAMIENTO.

**Todos los niños infectados deben recibir TARV independiente de su edad, clínica o estadio inmunológico.**

El tratamiento precoz evita la progresión de la enfermedad y la muerte. También preserva el sistema inmunológico, mejora el neurodesarrollo, controla la replicación viral y evita la mayor aparición de cuasiespecies.

Iniciar TARV con CD4 altos se asocia con menores mutaciones de resistencia y fallo virológico en la edad adulta.

La carga viral indetectable sostenida evita la transmisión en la adolescencia con el inicio de las relaciones sexuales.

El inicio del plan deberá ser lo antes posible, idealmente en el momento de recibir el diagnóstico.

Se sugiere **diferir el inicio del tratamiento** cuando se sospeche **infección del Sistema Nervioso Central por *M. tuberculosis* o *C. neoformans***. Otras infecciones oportunistas deberán ser evaluadas individualmente.

### Planes de inicio.

Hasta la fecha no hay evidencia disponible para utilizar menos de 3 antirretrovirales en la edad pediátrica.

Se utilizan 2 Inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa reversa (INTR), asociado a un inhibidor de la integrasa (INSTI).

Excepcionalmente puede ser utilizada la asociación con un inhibidor de proteasa (IP/r) en casos de resistencia farmacológica.

En la tabla 9 se esquematizan los planes propuestos según la edad del paciente.

**Tabla 9. Recomendaciones de TARV de inicio en niños con infección por VIH según edad**

Edad de inicio	2 INTR	3 <sup>er</sup> ARV
<b>Neonato</b>		
preferido	AZT + 3TC	RAL
alternativa	ABC <sup>1,2</sup> + 3TC	LPV/r <sup>3</sup>
<b>Del mes a los 2 años</b>		
preferido	AZT + 3TC	DTG <sup>4</sup>
alternativa	ABC <sup>1</sup> + 3TC	RAL
<b>Mayores de 3 años</b>		
preferido	ABC <sup>1</sup> /3TC	DTG <sup>4</sup>
	AZT/3TC	RAL
alternativo	FTC/TAF <sup>6</sup>	BIC <sup>5</sup>
<b>Mayores de 6 años</b>		
preferido	FTC/TAF <sup>6</sup>	DTG
	ABC/3TC	DTG
	FTC/TAF	BIC <sup>5</sup>
alternativa	AZT/3TC	RAL

NTR (inhibidor nucleosídico/nucleotídico de la transcriptasa reversa); 3TC (lamivudina); ABC (abacavir); AZT (zidovudina); DTG (dolutegravir); RAL (raltegravir); LPV/r (lopinavir/ritonavir); TAF/FTC (tenofovir/emtricitabina).

<sup>1</sup> No administrar si presenta HLA B 5701. <sup>2</sup> Podría ser utilizado en un niño de término menor a 3 meses como alternativa. No está aprobado por la FDA en menores de 3 meses. <sup>3</sup> A partir del día 14 de vida.

<sup>4</sup> No disponible todavía en presentación pediátrica en Uruguay. En NA > 20 Kg comp de 50 mg. <sup>5</sup> No disponible todavía en presentación pediátrica en Uruguay. En NA ≥ 25 Kg comp puede utilizarse la presentación en comprimidos co-formulado (BIC/FTC/TAF 50/200/25). <sup>6</sup> En NA ≥ 25 Kg puede utilizarse presentación Tenofovir/alafenamida (25 mg/200 mg).

La tabla 10 muestra las dosis de ABC y Lop/r, el resto de las dosis ver en tabla 6.

**Tabla 10. Dosis de abacavir y lopinavir/ritonavir.**

Edad	Dosis
<b>Abacavir <sup>1</sup>(ABC). suspensión 20 mg/ml. comprimidos 300 mg</b>	
> 3 meses	8 mg/kg dosis c/12 hs dosis máxima 300 mg cada 12 horas
> 12 años (Tanner 3-4)	300 mg c/12hs o 600 mg/día
<b>Lopinavir/ritonavir (Lop/rit)<sup>3</sup>. suspensión 80 /20 mg por ml. comprimidos 100 /25 mg. comprimidos 200/50 mg.</b>	
≥ 14 días a 12 meses	300/75 mg/m <sup>2</sup> /dosis cada 12 horas o 16 mg de lopinavir/kg dosis cada 12 hs
> 12 meses	230/57,5 mg/m <sup>2</sup> /dosis cada 12 horas o <15 kg: 13 mg de lopinavir/kg dosis cada 12 hs ≥15 kg a 40 kg: 10 mg/kg dosis cada 12 hs (máx 400 mg) > 40 kg: 400 mg de lopinavir cada 12 hs

<sup>1</sup>Solamente administrar si es negativo el HLAB 5701

Los planes propuestos son los que han demostrado más rápido control virológico con menor aparición de efectos adversos y en esquemas posológicos simplificados, lo que mejora la adherencia y la calidad de vida en la infancia.

La aparición de intolerancia o efectos adversos a los ARV serán referidos al especialista.

En los pacientes previamente tratados con buena respuesta terapéutica y sin efectos adversos, se evaluará la oportunidad para realizar el cambio a los nuevos esquemas de tratamiento propuestos en estas recomendaciones.

La etapa de la adolescencia 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, la buena calidad de vida y disminuir el riesgo de transmisión que puede comenzar en esta etapa.

Los controles al inicio del TARV se recomiendan que sean frecuentes (a los 7 y 15 días) para monitorizar la adherencia, tolerancia y posible aparición de efectos adversos. La respuesta inmunológica y virológica luego del inicio del tratamiento se evaluará al mes. Los niños se diagnostican en general con CV muy elevada y su sistema inmunológico inmaduro demora más que los adultos en controlar la replicación viral. Una vez iniciado el TARV, necesitan alrededor de 6 meses para lograr CV indetectable. En la siguiente tabla se sugiere un esquema de seguimiento en niños y adolescentes con VIH.



**Tabla 11. Valoración y seguimiento**

Evaluación	Inicial	c/ 3-4 meses (3)	c/ 6 meses	Anual	Según necesidad
Anamnesis/ examen físico (1)	√	√			√
		√			
Carga viral	√	√			√
Test de resistencia	√				√ (4)
HLA-B*5701	√				√ (5)
PPD	√			√ (6)	
Rx tórax	√				√
VHB	√				√ (7)(8)
VHC	√				√ (8)
VDRL o RPR	√				√ (8)
Serología para toxoplasma gondii	√			√ (9)	√
Serología para CMV (10)	√				√
Antígeno criptocócico en suero, plasma o sangre total					√ (11)
Glicemia/Hgb A 1C y lípidos	√		√	√	√
Enzimas hepáticas	√		√	√	√
Urea, creatinina	√		√	√	
Ionograma: potasio, sodio, fósforo, calcio	√ (12)		√	√	
Examen de orina: glucosa, proteínas, osmolaridad.	√ (12)		√	√	
Hemograma	√		√	√	√

- 1) Debe incluir historia vacunal, crecimiento y desarrollo, escala de tanner, comorbilidades, sistema de cuidados, uso de otros fármacos, hábitos sexuales en adolescentes y consumo de tóxicos. 2) Las dosis se ajustarán según peso y edad. La adherencia es difícil y debe monitorizarse. En ocasiones podrá controlarse cada 6 meses.
- 3) El estudio confirmatorio de VIH se realiza en el DLSP debiéndose enviar la notificación.
- 4) En todos los NA previo al inicio del primer plan ARV y ante fallo virológico.
- 5) Previo al uso de ABC.
- 6) Si inicial negativo y no recibió profilaxis.
- 7) HBsAg, HBsAc no reactivos: vacunar.
- 8) Noción de contacto o conductas de riesgo: abuso sexual, múltiples parejas sexuales, uso no consistente de condón y frente a otra ITS.
- 9) Si la inicial es negativa.
- 10) Con CD4 < 100 cel/uL indicar carga viral para CMV.

### **Esquema de vacunación en el niño infectado con VIH.**

- Está contraindicada la vacuna BCG en esta población.
- Se recomienda recibir el resto de las vacunas incluidas en el esquema de vacunación de la misma forma que el resto de los niños.
- Las vacunas a virus vivos (SRP y varicela) no pueden ser administradas mientras el NA tenga inmunosupresión severa.
- Se recomienda vacuna antigripal anual en niños > 6 meses y contra la COVID 19 en niños mayores de 5 años.
- La antineumocócica 23 valente se puede administrar a partir de los 2 años (al menos 8 semanas luego de haber recibido la vacuna conjugada neumococo 13 valente) y repetir por única vez a los 5 años.
- La vacuna contra HPV puede indicarse en caso de abuso sexual a partir de los 9 años. En NA desde los 11 años se administran 3 dosis.
- La 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

## Profilaxis primaria para infecciones oportunistas

Las profilaxis propuestas son recomendadas generalmente en enfermedad avanzada por VIH. Esta se define como estadio 3 según la clasificación inmunológica (tabla 8) y/o condiciones clínicas marcadoras de estadio sida.

La profilaxis puede ser suspendida una vez superada la inmunodepresión severa, a excepción de los NA infectados por enfermedades oportunistas en las cuales se requieran profilaxis secundaria.

Las recomendaciones para profilaxis primaria de infecciones oportunistas se detallan en la siguiente tabla 12.

**Tabla 12. Profilaxis para infecciones oportunistas**

Intervención: Fármaco/vacuna.	Asintomáticos (recuento de CD4)	Comentarios
<b>TMP-SMX</b> (dosis TMP 5–10 mg/kg de forma diaria en una dosis)	< 1 año cualquier valor CD4 1- 6 años < 500 cel/mm <sup>3</sup> ≥ 6 años < 200 cel/mm <sup>3</sup>	Confirmar infección por PCJ y tratar. Si se descarta indicar profilaxis.
<b>Oseltamivir</b>  3 meses a <1 año: 3 mg/kg/ día  ≥ 1 a 12 años: ≤ 15 kg: 30 mg día > 15 kg a 23 kg: 45 mg día > 23 kg a 40 kg: 60 mg día > 40 kg: 75 mg día ≥ 13 años: 75 mg día	1- 6 años < 500 cel/mm <sup>3</sup> ≥ 6 años < 200 cel/mm <sup>3</sup>  Durante la epidemia de gripe evaluar riesgo/ beneficio de esta profilaxis en cada caso particular. El beneficio es limitado, <b>no se indica de forma sistemática a todos los NA con inmunodepresión severa.</b>	Postexposición evaluar la realización según inmunodepresión, comorbilidades y estado vacunal. Se recomienda en inmunodepresión severa independientemente del estado vacunal. Si se realiza en conjunto con la vacuna, administrar durante 2 semanas. Luego de contacto domiciliario, recibe durante 7 días. En brotes en instituciones la duración es hasta 7 días después de la última persona con síntomas.
<b>Claritromicina</b> (7.5 mg/kg 2 veces al día ) o <b>Azitromicina</b> (20 mg/kg 1 vez al día)	<1 año: CD4 <750 cel/mm <sup>3</sup> 1 a 2 años: CD4 <500 cel/mm <sup>3</sup> 2 a 6 años: CD4 <75 cel/mm <sup>3</sup> ≥ 6 años: CD4 <50 cel/mm <sup>3</sup>	La profilaxis para <i>Mycobacterium avium Complex</i> (MAC) <b>NO</b> se discontinua en < 2 años En TARV ≥ 6 meses se discontinua <b>SI</b> : 2 a 6 años: CD4 >200 cel/mm <sup>3</sup> por más de 3 meses
		≥ 6 años: CD4 >100 cel/mm <sup>3</sup> por más de 3 meses

<b>Valganciclovir</b> (dosis varía con el clearance creatinina)	< 6 años < 5% CD4 ≥ 6 años < 50 cel/mm <sup>3</sup>	El acceso a esta medicación es limitado
<b>Isoniazida</b> (10–15 mg/kg día por 9 meses)	Contacto BK: Se indica independientemente del valor de CD4 y de PPD. Ausencia de contacto BK: Se indica si PPD ≥ 5 mm o IGRA + en ausencia de tratamiento para tuberculosis previo	Descartar la presencia de tuberculosis activa e infección latente (tos, fiebre, pérdida de peso, contacto) con RxTx y Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra

## Bibliografía.

1. Ministerio de Salud Pública, Dirección General de la Salud, área programática ITS-VIH/Sida. Recomendaciones de tratamiento antirretroviral. Uruguay 2018. Disponible en: [www.msp.gub.uy/comunicaciones/publicaciones](http://www.msp.gub.uy/comunicaciones/publicaciones).
2. Jourdian 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.
3. Día nacional del VIH/SIDA. Situación epidemiológica del VIH/SIDA en Uruguay. Disponible en: [www.msp.gub.uy/ministerio-salud-publica/temática](http://www.msp.gub.uy/ministerio-salud-publica/temática).
4. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv>. Accessed (10/10/2022).
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>
7. Eliminación de la transmisión materno infantil del VIH y la Sífilis en las Américas: actualización del 2014. Washington, DC: OPS, 2014.
8. Quian 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.
9. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — United States, 2014. Recommendations and Reports. *MMWR*. 2014; 63(3)
10. Documento de Consenso sobre Tratamiento Antirretroviral en niños y adolescentes 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](http://www.seipweb.es/images/site/Guia_TAR_Ninos_y_adolescentes_2016_MSPS.pdf)

11. Guía para la atención de niños, niñas y adolescentes 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\\_guiaatencion-ninos-vih.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000864cnt-2016-11-08_guiaatencion-ninos-vih.pdf).
12. Unidad de Infecciones Perinatales | Servicio de Medicina Materno-Fetal Unidad de VIH | Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Clínic Hospital Sant Joan de Déu Universitat de Barcelona Infección por VIH y gestación. Protocolo: infección por VIH y gestación. Disponible en: [www.medicinafetalbarcelona.org](http://www.medicinafetalbarcelona.org).
13. Virol. 2021 Apr 23;140:104839. 21.- World Health Organization. (2021). Guidelines: updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>. Consultado en Septiembre 2021
14. Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, et al. 2019 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med.* 2019;27(3):111-121.
15. Beltrán-Pavez C, Gutiérrez-López M, Rubio-Garrido M, et al. Virological outcome among HIV infected patients transferred from pediatric care to adult units in Madrid, Spain (1997-2017). *Sci Rep.* 2020;10(1):16891.
16. Beltrán-Pavez C, Gutiérrez-López M, Rubio-Garrido M, et al. Virological characterization in youth HIV-diagnosed during adolescence in Spain in the 1980-2017 period. XI Congreso Nacional de GESIDA, 2019. Toledo. Comunicación oral OR-15.
17. Ministerio de Salud Argentina. Área de niños, niñas y adolescentes de la Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis (DRVIHVYT) y área de Pediatría del Consejo Técnico Asesor de la DRVIHVYT. Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral de niños, niñas y adolescentes con infección por VIH-1. Resumen para Equipos de Salud Edición 2021-2022.
18. Pauline Amuge, Abbas Lugemwa, Ben Wynne, et al, Once-daily dolutegravir-based antiretroviral therapy in infants and children living with HIV from age 4 weeks: results from the below 14 kg cohort in the randomised ODYSSEY trial. *Lancet HIV* 2022; 9: e638-48.
19. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services. Available at

<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-opportunistic-infection>. Accessed (20/10/2022).

20. Panel de expertos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y de la División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis (DCVIHT). Documento de consenso sobre tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Enero 2022).
21. López M, Hernández M, Hernández M, etc. Consenso de la infección por VIH en embarazadas, niños, adolescentes. Bol Venez Infectol Vol. 31 - No 2, julio-diciembre 2020.
22. World Health Organization 2021. Updated Recommendations on HIV prevention, infant, diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring: March 2021. ISBN 978-92-4-002223-2 (electronic version).
23. Ministerio de Salud y Protección Social Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Bogotá. Colombia. Guía de Práctica Clínica Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en niñas, niños y adolescentes. Guía completa 2021. ISBN: Bogotá Colombia. Primera edición.
24. World Health Organization 2021. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. ISBN 978-92-4-003159-3 (electronic version).
25. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Available at LINK. Accessed (20/10/2022.)
26. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed [15/05/2022).
27. World Health Organization Draft GHSS 2022–2030. Draft global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2022-2030. May 2022.
28. McGowan J, Fine S, Vail R, et al. Post-Exposure Prophylaxis (PEP) to Prevent HIV Infection. Medical care criteria committee august 2022. Available at [www.hivguidelines.org](http://www.hivguidelines.org).

29. British HIV Association. UK Guideline for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis 2021. Post consultation version. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35166004>.
30. González V, Quian J, Gutiérrez S. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana a través de la lactancia: un desafío diagnóstico para el pediatra. *Perspectivas* 2014:214-8.



## Anexo

---

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

Si bien la tolerabilidad de los fármacos ARV ha mejorado significativamente, la mayoría de los ARV pueden determinar efectos adversos y/o toxicidades a mediano o a largo plazo.

#### INTERACCIONES ENTRE ARV Y OTROS FÁRMACOS O PLANTAS MEDICINALES

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

La mayoría de los ARV presentan metabolismo hepático mediante el citocromo P450, mayoritariamente por la isoenzima CYP3A4 y a su vez algunos ARV actúan como inhibidores de este complejo enzimático. Por ejemplo, ritonavir y cobicistat son potentes inhibidores de este complejo y se utilizan a bajas dosis para aumentar la concentración plasmática de otros inhibidores de proteasa (IP) o inhibidores de integrasa (INSTI).

La actividad inhibitoria, la existencia de fármacos inductores del metabolismo hepático y que un gran número de fármacos se metabolizan por esta vía explican la existencia de múltiples interacciones farmacológicas.

Se recomienda siempre verificar la existencia de interacciones:

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

<http://www.interaccionesvih.com/interacciones.html>

También se deben considerar las interacciones con plantas medicinales que se consumen en forma concomitante y cuyo conocimiento aún es limitado. Sin embargo, existen suficientes casos documentados para recomendar una actitud vigilante. En Uruguay existe un alto consumo de hierbas medicinales sin indicación médica, ej. marcela, carqueja, uña de gato, manzanilla, guaco, equinácea. Las hierbas contienen numerosas sustancias químicas con capacidad de interactuar con los medicamentos. Por ejemplo, la marcela puede aumentar la concentración plasmática de los ARV debido a la inhibición de la P-glicoproteína. Otras hierbas como la manzanilla, equinácea, uña de gato, pueden inhibir o bien estimular el complejo enzimático del citocromo P450 presente en la mucosa intestinal y en el hígado con la posibilidad de modificar la biodisponibilidad principalmente de los IP y los INNTR. Por otra parte, se deben tener presentes los efectos secundarios de los ARV y

el uso concomitante de plantas medicinales que pueden potenciarlos: hierbas nefrotóxicas (en especial junto con TDF), hepatotóxicas (menta piperina), hipoglucemiantes (marcela), etc.

Se pueden consultar las monografías sobre plantas medicinales de la Agencia Alemana del Medicamento, de la EuropeanScientificCooperativeonPhytotherapy o de la OMS.

<https://www.fitoterapia.net>

<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo>

#### REACCIONES ADVERSAS Y TOXICIDADES DE ARV

Se describen las reacciones adversas (RAM) y toxicidades más frecuentes de los ARV y se realizan orientaciones en la conducta a seguir.

Cada visita debe constituir una oportunidad para evaluar su presencia así como la necesidad de adoptar medidas, entre ellas, la sustitución de un ARV.

**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 en las primeras 6 semanas desde inicio.)	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.	SUSPENDER EL FÁRMACO Y NO REINTRODUCIR  Derivar a emergencia para evaluación y tratamiento de sostén.
	Dislipemia. Posible aumento del riesgo cardiovascular.		
	Contraindicado:  HLA *5701 Positivo	Solicitar HLAB*5701, previo al uso de ABC Alertar al paciente de los síntomas y su rápida consulta	Previo al inicio evaluar riesgo de cardiopatía coronaria. Minimizar factores de riesgo modificables.
	Insuficiencia hepatocítica grave.		
	Cefaleas	Clínico	Tratamiento sintomático
	Intolerancia digestiva	Náuseas, vómitos, diarrea.	Tratamiento sintomático
	Fiebre, letargo, fatiga.	Clínico	Tratamiento sintomático
Emtricitabine(FTC)	Intolerancia digestiva	Náuseas, vómitos (suele desaparecer en las primeras semanas). Elevación de amilasa (incluyendo amilasa pancreática) y lipasa sérica.	Antieméticos, tomar con las comidas
	Cefalea, mareos, dolor, astenia.	Clínico	Tratamiento sintomático.
	Insomnio, sueños anormales		
	Erupción cutánea, prurito, urticaria, hiperpigmentación		

Fármaco	Reacción adversa/toxicidad	Clínica/monitorización	Conducta
Lamivudina (3TC)	Intolerancia digestiva  Mejor tolerado que otros INTR	Náusea, vómitos, diarrea, generalmente al inicio del tratamiento	Tratamiento sintomático.
	Cefalea, fatiga, malestar, fiebre.	Clínico	Tratamiento sintomático.
	Insomnio		
	Tos, síntomas nasales		
	Erupción cutánea.		
TenofovirDisoproxilFumarato (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 fosfaturia <0.9mg/dL  SUSPENDER si agrega IR  Derivar a nefrólogo
	Cefalea, mareos.	Clínico	Tratamiento sintomático.
	Intolerancia digestiva	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor y distensión abdominal, flatulencias.	Tratamiento sintomático.

Fármaco	Reacción adversa/toxicidad	Clínica/monitorización	Conducta
	Aumento de transaminasas		
	Exantema		
	Astenia, cansancio.		
TenofovirAlafenamidaFumarato (TAF)	Cefalea, mareos.	Clínico	Tratamiento sintomático
	Sueños anormales		
	Intolerancia digestiva	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, flatulencias.	Tratamiento sintomático.
	Erupción cutánea		
	Fatiga		
	Aumento de peso		
Zidovudina (AZT)	Mielosupresión: anemia, neutropenia	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) sí: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &lt; 9g/dL, y/o</li> <li>• Neutropenia severa y/o irreversible</li> <li>• Necesidad de uso de otros mielosupresores</li> </ul> La macrocitosis característica del uso de AZT, no requiere conducta específica.
	Intolerancia digestiva	Náuseas, vómitos (suele desaparecer en las primeras semanas)	Antieméticos, tomar con las comidas

Fármaco	Reacción adversa/toxicidad	Clínica/monitorización	Conducta
	Cefaleas	Clínico (suele desaparecer en las primeras semanas)	Sintomático
	Lipodistrofia	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, cefalea, 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	Erupción máculo-papular leve-moderada	Leve-moderada: antihistamínicos.
	Steven-Johnson	En las primeras semanas: erupción cutánea-mucosa, vesículas, fiebre, artromialgias	Severa: SUSPENDER y NO REINTRODUCIR  Derivar a emergencia para tratamiento de sostén
	Hepatotoxicidad	Asintomático o síntomas leves. Elevación leve de enzimas hepáticas. Raramente hepatitis severa	suspender con elevación de transaminasas >5-10 veces sobre el límite superior,  Reiniciar TARV sin EFV cuando se normaliza el enzimograma
	No se recomienda en insuficiencia hepática grave	Funcional y enzimograma hepático a las 6-8 semanas del inicio y luego c/12 meses o frente a sospecha	
	Intolerancia digestiva	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos.	Tratamiento sintomático.
	Ginecomastia e hiperplasia de glándula mamaria	Crecimiento de glándula mamaria en varones que puede ser con dolor	Suspender y cambiar a otro ARV
Ergotismo	Cuadro isquémico	Contraindicado ergotamina	

Nevirapina (NVP)	Erupción cutánea Primeras semanas del inicio Steven-Johnson	Erupción máculo-papular leve-moderada; 1.5% severa Iniciar dosis escalonada Ídem EFV	Leve-moderada: antihistamínicos. Severa: SUSPENDER y NO REINTRODUCIR Derivar a emergencia para tratamiento de sostén
	Hepatotoxicidad  NO se recomienda en insuficiencia hepática grave	Asintomático o síntomas leves. Ocasionalmente hepatitis severa. 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	Sí la elevación de transaminasas es >5-10 veces sobre el límite superior, SUSPENDER y NO REINTRODUCIR  Reiniciar TARV SIN NVP cuando se normaliza el enzimograma
	Cefalea	Clínico	Tratamiento sintomático
	Intolerancia digestiva.	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea.	Tratamiento sintomático.
	Artralgia, mialgia		
Etravirina (ETR)	Erupción cutánea  Steven-Johnson	Funcional y enzimograma frente a síntomas Ídem NVP y EFV	Leve-moderada: antihistamínicos. Severa: SUSPENDER y NO REINTRODUCIR Derivar a emergencia para tratamiento de sostén
	Reacción de hipersensibilidad	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	SUSPENDER y NO REINTRODUCIR  Tratamiento de sostén
	Intolerancia digestiva	Náuseas, vómitos, diarrea, gastritis, reflujo gastroesofágico.	Tratamiento sintomático, antieméticos, tomar con las comidas
	Cefalea, visión borrosa	Clínico	Tratamiento sintomático
	Trastornos del	Ansiedad, insomnio,	



	sistema nervioso	trastornos del sueño	
	Anemia, trombocitopenia		
	Trastornos metabólicos	Hiper glucemia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, elevación de LDL, hipertrigliceridemia, dislipemia	
	Trastornos cardiovasculares	Hipertensión, infarto de miocardio	
	Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal, elevación de creatinina en sangre	Tratamiento sintomático, antieméticos, tomar con las comidas
RILPIVIRINA (RPV)	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos. Insomnio. Depresión, sueños anormales.	Si no revierte, cambiar
	Exantema		
	Trastornos gastrointestinales y hepatobiliares	Náuseas, vómitos, dolor abdominal. Elevación de amilasa pancreática, de transaminasas y bilirrubina 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	Moderada a SEVERA, SUSPENDER y NO REINTRODUCIR
	Trastornos del metabolismo	Aumento de LDL-colesterol, colesterol total y triglicéridos.	

	Trastornos de la sangre	Disminución de glóbulos blancos, plaquetas y hemoglobina	
DORAVIRINA (DOR)	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos. Insomnio. Trastorno del sueño. Sueños anormales.	Si no revierte, cambiar
	Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, flatulencia, dolor abdominal, vómitos.	
	Erupción.		
	Fatiga		

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

<b>Fármaco</b>	<b>Reacción adversa/toxicidad</b>	<b>Clínica/Monitorización</b>	<b>Conducta</b>
Darunavir (DRV)	Intolerancia gastrointestinal	Náusea, vómitos, diarreas, dolor abdominal, dispepsia.	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
	Fallo renal agudo		
	Aumento de riesgo cardiovascular	Mayor riesgo de infarto de miocardio.	
	Cefalea	Clínico	Tratamiento sintomático
	Ergotismo	Cuadro isquémico	Contraindicado ergotamina
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Intolerancia gastrointestinal	Náuseas, frecuente diarrea	Tratamiento sintomático. Loperamida. Puede requerir cambio
	Pancreatitis	Clínico	SUSPENDER y NO REINTRODUCIR
	Dislipemia, frecuente hipertrigliceridemia Riesgo cardiovascular	Perfil lipídico c/6 meses	Cambios en estilo de vida, hipolipemiantes, puede requerir cambio

	aumentado		
	Resistencia a la insulina, diabetes	Glicemia c/6 meses	Valorar cambio.
	Lipodistrofia	Acumulación de la grasa: giba, obesidad central	Valorar cambio
	Trastornos en sangre y sistema linfático	Anemia, leucopenia, neutropenia. Linfoadenopatía	
	Hipersensibilidad	Incluyendo urticaria y angioedema.	
	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluyendo migraña), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, insomnio	tratamiento sintomático. Contraindicado ergotamina
	Ansiedad		
	Trastornos vasculares	Hipertensión.	Tratamiento sintomático
	Trastornos hepatobiliares	Hepatitis. Aumento de transaminasas	
	Trastornos de la piel	Erupción, dermatitis, exantema, prurito.	
	Trastornos musculoesqueléticos	Mialgia, artralgia, debilidad muscular, espasmos.	
	Trastornos de ap. reproductor	Disfunción eréctil, alteraciones menstruales, amenorrea, menorragia	
	Trastornos generales	Fatiga, astenia.	
	Ergotismo	Cuadro isquémico	Contraindicado ergotamina

## Ergotismo

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 fija, 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 vasoespasmo. 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, efavirenz y cobicistat.

**Tabla 4. Reacciones adversas y toxicidades de Inhibidores de integrasa**

Los cuatro INI disponibles han presentado efectos secundarios neurosicológicos más frecuentemente asociados a DTG y RTG. Generalmente suelen ser leves aunque se han reportado casos que han obligado a la suspensión del tratamiento.

Se han reportado como poco frecuentes pensamiento suicida e intento de suicidio, particularmente en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica preexistente.

Fármaco	Reacción adversa/toxicidad	Clínica/ Monitorización	Conducta
Raltegravir (RAL)	Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefaleas, hiperactividad psicomotora	
	Trastornos psiquiátricos	insomnio, sueños extraños, depresión, comportamiento anormal.	
	Intolerancia gastrointestinal	Náuseas, vómitos	Tratamiento sintomático.
	Rash, síndrome de Stevens- Johnson	Clínico	SUSPENDER y NO REINTRODUCIR
	Miopatía	Asintomático o mialgias. Frente a síntomas: enzimas musculares	SUSPENDER en sintomático
Dolutegravir (DTG)	Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefaleas.	
	Trastornos psiquiátricos	Insomnio, sueños extraños, depresión, ansiedad.	
	Reacción de hipersensibilidad	Rash, aumento de enzimas hepáticas	SUSPENDER y derivar
	Peso y parámetros metabólicos	Aumento de peso, glucosa y lípidos en sangre.	Control clínico.

	Inhibición del transportador de creatinina	Elevación leve de creatinina	Control
Elvitegravir (EVG)	Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefaleas.	
	Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales.	
	Intolerancia gastrointestinal	Náuseas y diarrea.	Control clínico. No requiere suspensión.
	Peso y parámetros metabólicos	Aumento de peso, glucosa y lípidos en sangre.	Control clínico.
Bictegravir (BIC)	Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefaleas.	
	Trastornos psiquiátricos	Depresión, sueños anormales.	
	Intolerancia gastrointestinal	Náuseas y diarrea.	Control clínico. No requiere suspensión.
	Peso y parámetros metabólicos	Aumento de peso, glucosa y lípidos en sangre.	Control clínico.
	Inhibición del transportador de creatinina	Elevación leve de creatinina	Control

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

<b>Fármaco</b>	<b>Reacción adversa/toxicidad</b>	<b>Clínica/Monitorización</b>	<b>Conducta</b>
Maraviroc (MVC)	Rash	Puede preceder a la hepatotoxicidad. Funcional y enzimograma hepático	Tratamiento sintomático. Puede requerir suspensión
	Hepatotoxicidad	Puede ser asintomática, sintomática, con rash asociado  Funcional y enzimograma hepático a las 4 semanas, luego c/3 meses en el primer año, luego c/6 meses	Moderada – severa:  SUSPENDER y NO REINTRODUCIR
	Intolerancia digestiva	Náuseas, dolor abdominal	Tratamiento sintomático
	Astenia		
	Anorexia		
	Depresión, insomnio		
	Anemia		



**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	Erupción, fiebre, náuseas, vómitos, escalofríos, hipotensión, dificultad respiratoria, aumento de transaminasas hepáticas, glomerulonefritis.  Perfil hepático.	SUSPENDER y NO REINTRODUCIR



Avenida 18 de Julio 1892,  
Montevideo, Uruguay.  
Tel.: 1934.



[msp.gub.uy](http://msp.gub.uy)