

DOCUMENTO EN BORRADOR

**ACTUALIZACIÓN TÉCNICA SOBRE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO
USO DE EFAVIRENZ DURANTE EL EMBARAZO:
UNA PERSPECTIVA DE SALUD PÚBLICA**

JUNIO DE 2012



**ACTUALIZACIÓN TÉCNICA SOBRE LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO
USO DE EFAVIRENZ DURANTE EL EMBARAZO:
UNA PERSPECTIVA DE SALUD PÚBLICA**

JUNIO DE 2012

Documento en borrador pendiente de obtener página de catalogación

RESUMEN

Se ha recomendado el efavirenz como la opción preferida de inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI) en los regímenes posológicos del tratamiento antirretroviral optimizado de primera línea. No obstante, sigue siendo preocupante su toxicidad al comienzo de la gestación, lo que da lugar a algoritmos terapéuticos más complejos para las mujeres infectadas por el VIH que puedan quedarse embarazadas y para aquellas en los primeros meses del embarazo, y la confusión que reina respecto a cuándo usar efavirenz (EFV) y cuándo nevirapina (NVP). Las consecuencias clínicas que surgen incluyen el cambio a otros regímenes antirretrovirales más complejos durante el embarazo, cambios más frecuentes de un régimen posológico con EFV a uno con NVP, mayor complejidad del tratamiento de la coinfección por tuberculosis (TB) debida a las interacciones entre los fármacos antituberculosos y la NVP y un posible aumento del número de abortos voluntarios debidos a la creencia de que el uso de EFV al comienzo de la gestación es teratogénico. Entre las consecuencias programáticas se puede citar la dificultad para simplificar los regímenes posológicos de tratamiento antirretroviral en los adultos (incluidas las mujeres embarazadas y aquellas en edad fértil) y su armonización con los tratamientos de los programas de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH (PTMI). Esto ha dado lugar a costos más elevados y a una mayor complejidad de las pautas de tratamiento, del manejo clínico y de la adquisición de los medicamentos.

En la presente actualización técnica se analizan los datos científicos sobre seguridad, tolerabilidad y eficacia del EFV, así como las consecuencias clínicas y programáticas de la multiplicidad de algoritmos terapéuticos debida a la incertidumbre respecto al riesgo de teratogenia asociada al uso de EFV durante la gestación. El análisis de los datos existentes y la experiencia programática proporciona la tranquilidad de que la exposición al EFV al comienzo del embarazo no ha dado lugar a un aumento de los defectos congénitos u otras reacciones adversas importantes. Por otra parte, los nuevos datos de investigación indican que desde el punto de vista clínico el EFV es superior a la NVP dado que proporciona mayor inhibición viral a largo plazo, presenta menos efectos secundarios y menor riesgo de aparición de resistencias. Por último, el costo del EFV ha disminuido considerablemente y ahora es más fácil encontrarlo formando parte de asociaciones en combinaciones de dosis fijas de administración una vez al día. Basándose en los datos existentes, la experiencia programática y una perspectiva de salud pública, esta orientación provisional proporciona más apoyo al uso de EFV como parte de la estrategia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con el fin de optimizar y simplificar el tratamiento de primera línea, incluso para las mujeres embarazadas y aquellas en edad reproductiva. Se continuará revisando la seguridad del EFV y su uso en las mujeres embarazadas y aquellas en edad fértil que será incluida en revisión integral de las directrices de tratamiento antirretroviral (TAR) de la OMS, planificada para el 2013.

INTRODUCCIÓN

Durante el último decenio, en las directrices sobre el tratamiento de la infección por el VIH en los entornos con recursos limitados se ha recomendado uno de los dos inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI), efavirenz (EFV) o nevirapina (NVP), como parte de los esquemas terapéuticos del tratamiento antirretroviral (TAR) de primera línea.¹⁻³ Recientemente, en un intento de simplificar y optimizar el TAR de primera línea, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó el EFV como el INNTI de elección de acuerdo con lo expresado en la iniciativa Tratamiento 2.0.⁴ Además, en una actualización programática reciente sobre el uso de antirretrovirales (ARV) en las embarazadas, la OMS señaló las ventajas de usar un tratamiento con EFV en armonía con el TAR de primera línea de los adultos, formando parte de las combinaciones en dosis fijas en las estrategias de profilaxis y tratamiento de las opciones B y B+ para la prevención de la transmisión materno-infantil (PTMI) del VIH.⁵ Sin embargo, tanto en las directrices de la OMS de 2010 sobre el TAR de los adultos como en las directrices sobre el uso de ARV en las embarazadas se recomienda que las mujeres que planifiquen o que puedan quedarse embarazadas o las que ya estén en el primer trimestre de gestación deberían evitar el uso de EFV, debido a la incertidumbre sobre el riesgo de teratogenia (defectos del tubo neural) por el uso de EFV en el primer trimestre del embarazo.^{2,3}

Actualmente, la mayoría de las personas en TAR en los entornos con recursos limitados siguen un régimen con NVP, si bien esta práctica está empezando a cambiar en muchos países. Además de la preocupación que produce su uso en las mujeres gestantes y en aquellas en edad fértil, el uso generalizado de los regímenes con EFV ha estado limitado hasta hace poco por su mayor costo y la escasez de combinaciones en dosis fijas de administración una vez al día. No obstante, el aumento de los datos científicos y la mayor experiencia programática justifican una revisión del uso de EFV, especialmente durante el embarazo. En esta actualización técnica se resumen los datos científicos y la experiencia existentes en la actualidad, que fundamentan la selección del EFV como la opción preferida de INNTI para el tratamiento de primera línea, incluso en las embarazadas, y se examinan en sentido amplio las consecuencias de la incertidumbre actual en cuanto al riesgo de teratogenia secundario al uso de EFV durante el embarazo.

JUSTIFICACIÓN DE LA PRESENTE ACTUALIZACIÓN

Se han producido algunos cambios importantes desde la publicación de las recomendaciones de la OMS de 2010 para el tratamiento antirretroviral en adultos y adolescentes y en embarazadas.^{2,3} Estos cambios, que se resumen en la presente actualización técnica, son los siguientes:

- Una acumulación de datos científicos que indican que la eficacia y la tolerancia del EFV son superiores a las de la NVP.
- La reducción considerable del precio del EFV y la mayor disponibilidad de las combinaciones en dosis fijas de administración una vez al día.
- Los nuevos datos actualizados que indican un riesgo bajo de aparición de defectos congénitos secundarios al uso de EFV durante el primer trimestre de la gestación.
- La experiencia programática que pone de relieve las complicaciones relacionadas con el cambio de EFV a NVP en mujeres con VIH embarazadas y en aquellas que puedan quedarse embarazadas.

Estas consideraciones, junto con el impulso proporcionado por la iniciativa Tratamiento 2.0 para optimizar y simplificar la administración del tratamiento en la medida de lo posible,⁴ conducen a una preferencia clara por el EFV como tratamiento de primera línea, en las mujeres embarazadas y aquellas en edad fértil.

DATOS COMPARATIVOS DE LOS PERFILES DE EFICACIA Y TOXICIDAD DE LOS REGÍMENES TERAPÉUTICOS CON EFV Y NVP

En la Guía de TAR de la infección por el VIH en adultos y adolescentes de la OMS de 2010, se consideraba que la NVP y el EFV tenían una eficacia clínica similar cuando se administraban regímenes terapéuticos combinados, y se recomendaba la asociación con zidovudina (AZT) o tenofovir (TDF) más lamivudina (3TC) o emtricitabina (FTC).² Esta recomendación estaba basada en un metanálisis de siete ensayos clínicos de EFV y NVP, cuya conclusión fue que no había ninguna diferencia en la eficacia clínica a las 48 semanas. No obstante, en este análisis también se observó un mayor riesgo de aparición de mutaciones de resistencia a los INNTI en los pacientes que tomaban NVP.⁷ Se llegó a estas conclusiones principalmente a partir de los resultados del estudio 2NN, el único gran ensayo realizado hasta la fecha comparando regímenes terapéuticos con NVP y con EFV.⁸

Sin embargo, el análisis a largo plazo de estos ensayos y los datos recientes de cohortes señalan la superioridad clínica del EFV sobre la NVP en lo que se refiere a la reducción de la carga viral y del período transcurrido hasta el fracaso del tratamiento.^{9,10} Los datos de cohortes programáticas (incluido un estudio en el que participaron más de 27.000 pacientes) indican una reducción superior de la carga viral en pacientes que toman EFV en comparación con los que toman NVP.^{11,12} Otra revisión que analiza los datos de estudios en los que se compara la NVP con el EFV en los regímenes terapéuticos que contienen TDF también concluyeron que el EFV tenía una mayor eficacia virológica.¹³ En un estudio de modelización, la eficacia virológica potencialmente superior del EFV se tradujo en un aumento de la esperanza de vida de 1,6 años en las mujeres en edad fértil tratadas con EFV en comparación con las tratadas con NVP.¹⁴

Las proyecciones de otro reciente estudio de modelización muestran las ventajas y los riesgos clínicos de prescribir EFV y NVP a las mujeres en edad fértil en África Subsahariana. Basándose en los datos demográficos y clínicos de Côte d'Ivoire, el modelo muestra una eficacia semejante, una tasa moderadamente superior de la toxicidad aguda de la NVP de acuerdo con los datos publicados y una tasa ligeramente superior de defectos congénitos en el caso del EFV. El estudio concluyó que diez años después de iniciar el TAR, el pequeño riesgo de aparición de otros defectos congénitos relacionados con el EFV estuvo compensado de modo significativo por la ventaja de una mayor supervivencia derivada del menor número de cambios de tratamiento originados por la toxicidad.¹⁵

Los perfiles de toxicidad del EFV y la NVP son diferentes y ambos requieren vigilancia clínica.^{2, 16} La principal reacción adversa del EFV se deriva de los efectos colaterales sobre el sistema nervioso central (SNC), mientras que en el caso de la NVP se debe a las erupciones cutáneas, al síndrome de Stevens-Johnson y a la toxicidad hepática.^{2,17,18} Los efectos colaterales sobre el SNC relacionados con el EFV suelen desaparecer al cabo de dos a cuatro semanas. Sin embargo, en algunos casos pueden persistir durante meses o para siempre. Por lo tanto, el EFV debe evitarse en los pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica. La toxicidad de la NVP sigue siendo motivo de gran preocupación, en particular en las mujeres con recuentos de CD4 elevados. Esto ha llevado a una estrategia más compleja de administración, con dosis ascendente al inicio del tratamiento con la NVP y a diferentes recomendaciones sobre su uso en las embarazadas, dependiendo del recuento de CD4.^{2,3} Un estudio reciente realizado en los Estados Unidos mostró que en conjunto, el 21,7% de las mujeres que tomaban NVP presentaron una erupción cutánea (grados 1-4) de novo tras el inicio del tratamiento.¹⁸ En este estudio, las mujeres que tomaban NVP y cuyo recuento de CD4 antes de iniciar el tratamiento era >250 células/mm³ presentaban más erupciones cutáneas de grado 2 o superior, un resultado que era compatible con los datos de los ensayos clínicos iniciales^{8,19,20} y de las cohortes de observación^{21,22}.

Aunque no se ha notificado de forma uniforme la asociación entre el recuento de CD4 y los efectos tóxicos de la NVP,²³⁻²⁷ se recomienda precaución y una vigilancia minuciosa cuando se administre este medicamento a mujeres con un recuento de CD4 >250 células/mm³.² Las directrices de la OMS de 2010 sobre el uso de ARV en la PTMI recomiendan no usar NVP para la profilaxis en mujeres con recuentos de CD4 >350 células/mm³. Esta recomendación podría suponer una limitación cada vez más importante al uso de la NVP, dado que más programas se inclinan por la estrategia de la opción B de la PTMI (es decir, proporcionar a todas las embarazadas infectadas por el VIH una asociación de tres antirretrovirales durante el período de riesgo de transmisión materno-infantil y continuar con el TAR durante toda la vida en aquellas que reúnan criterios de tratamiento) y la opción B+ de la PTMI (proporcionar TAR de por vida a todas las embarazadas infectadas por el VIH).⁵ Los casos clínicos publicados de embarazadas que presentaron síndrome de Stevens–Johnson a raíz del cambio de tratamiento de EFV a NVP ilustran el dilema al que se enfrentan los profesionales sanitarios para decidir entre el EFV y la NVP en el embarazo.²⁸

Si bien el riesgo general de hepatotoxicidad grave por la NVP parece ser bajo, aún sigue siendo un motivo de preocupación importante. En general el porcentaje de efectos secundarios hepáticos graves debidos a la NVP son inferiores a 1% en los ensayos clínicos,²⁹ pero se ha notificado que en los estudios de cohortes fluctúan entre 3% y 6,5%.^{30,31}

La atención a la toxicidad potencial y a los efectos adversos es un problema en los entornos de recursos limitados donde la capacidad de vigilancia clínica y de laboratorio puede ser limitada. Además, los efectos adversos son un factor de riesgo que llevan a un cumplimiento terapéutico deficiente³² y a la interrupción del tratamiento por parte de los pacientes³³ y conduce a cambios más frecuentes de los regímenes terapéuticos. Aunque la NVP es uno de los medicamentos antirretrovirales más eficaces del TAR de primera línea, se asocia a dificultades de índole clínico y programático. En conjunto, el EFV parece tolerarse mejor y el riesgo de efectos adversos graves es mucho menor que con la NVP. Además, los datos recientes indican que la supresión virológica con el EFV es superior a la que produce la NVP.

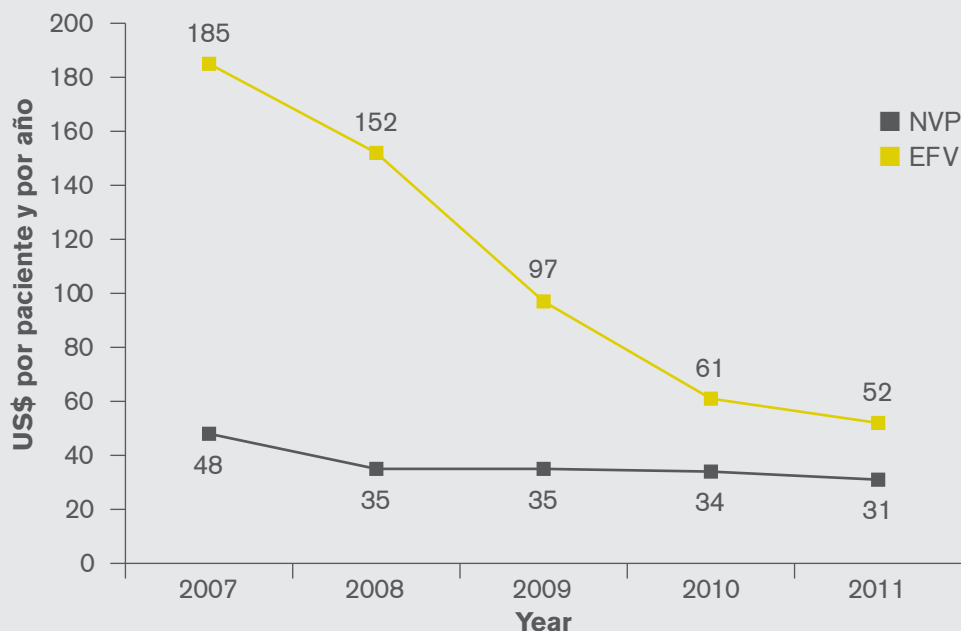
COSTO Y DISPONIBILIDAD DEL EFV Y LA NVP EN LAS ASOCIACIONES EN DOSIS FIJAS

El costo del EFV está disminuyendo (véase la Figura 1) y actualmente está disponible en formulaciones simplificadas genéricas en dosis fijas que se administra una vez al día, según las recomendaciones de la OMS de 2010 sobre el TAR (la triple terapia antirretroviral con NVP está solo disponible en formulaciones que se administran dos veces al día). En esas directrices se recomienda el uso de una asociación de TDF o AZT con NVP o EFV como tratamiento de primera línea.²

Muchos países han elegido para el tratamiento de primera línea una asociación de TDF con EFV debido a sus características clínicas más favorables y a las ventajas programáticas. Además, los costos del TDF y EFV han disminuido considerablemente en los últimos años gracias al aumento de la demanda, a la competencia de los genéricos y a los avances en la síntesis de los principios activos (figura 1). En paralelo con la disminución del costo del EFV como fármaco aislado (que está acercándose al costo de la NVP), el costo del tratamiento de un año con la especialidad farmacéutica genérica TDF/3TC/EFV de administración una vez al día ha disminuido hasta llegar a unos US\$180, por lo que ahora está cerca de los US\$131 de costo anual de otro genérico AZT/3TC/NVP que se administra dos veces al día (Servicios de Medicamentos y Pruebas Diagnósticas del SIDA (AMDS)/Departamento de la OMS VIH/SIDA, comunicación personal de mayo del 2012, y <http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd/>). Sin embargo, el acceso a especialidades farmacéuticas

genéricas asequibles, en particular como combinaciones en dosis fijas, sigue siendo un problema para algunos países en los que las actuales leyes sobre las patentes de medicamentos y los acuerdos de concesión de licencias restringen las opciones de adquisición de medicamentos.³⁴

Figura 1. Evolución de los precios de la NVP y el EFV*



Fuente: MSF, 2011³⁴

*Nota: esta comparación refleja el precio de los genéricos para cada uno de los medicamentos por separado.

SEGURIDAD DEL USO DE EFV EN EL EMBARAZO

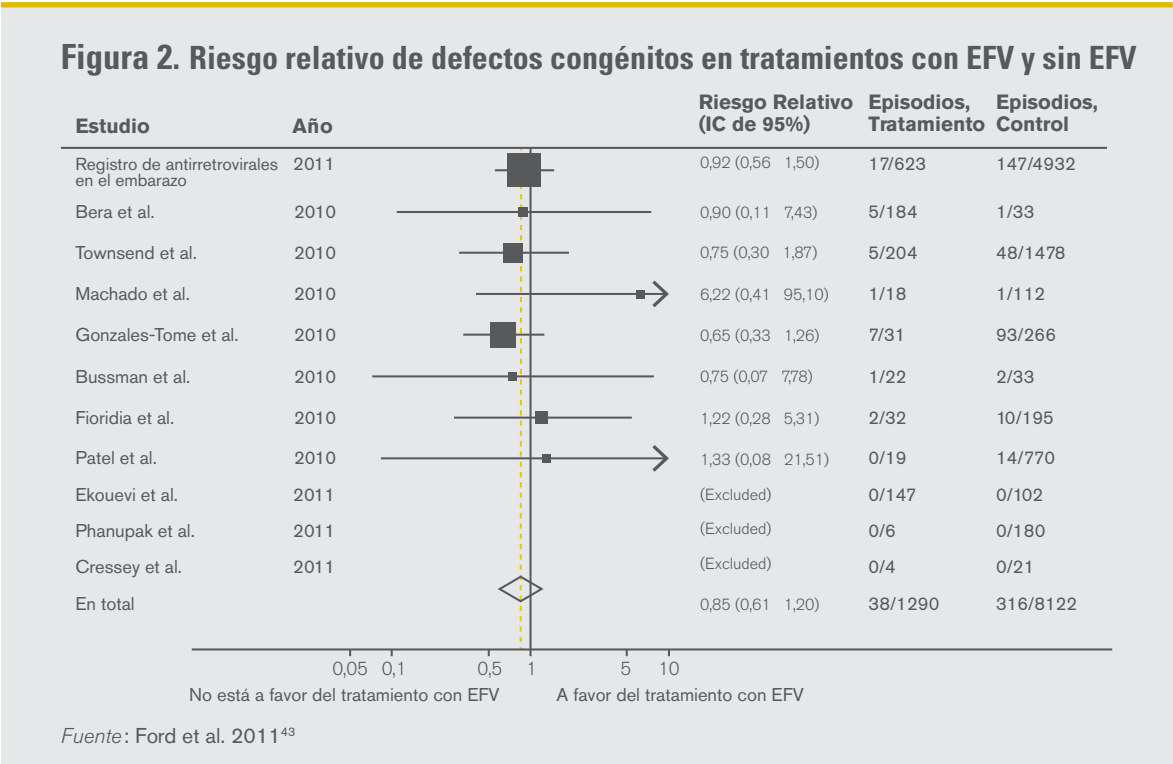
Persiste la preocupación acerca de la toxicidad por uso de EFV durante el embarazo, en particular en los 28 primeros días. Esta preocupación procede de los datos preclínicos obtenidos en los estudios sobre los efectos teratógenos en animales. No obstante, los datos sobre el riesgo de que el EFV cause defectos del tubo neural en los seres humanos son muy escasos y la experiencia publicada recientemente es tranquilizadora. En términos generales, los defectos congénitos del tubo neural son relativamente raros en los humanos, con una incidencia de 0,1% en población general.³⁵ En el 2005, el EFV fue clasificado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos estadounidense (Food and Drug Administration, FDA) en la categoría D de medicamentos de riesgo en el embarazo, por esta razón no se recomendaba su uso durante el primer trimestre. La recomendación de no usar EFV en el embarazo se basa en gran parte en los defectos del tubo neural descritos en los primeros estudios realizados con animales y en informes retrospectivos de casos en humanos.³⁶

En el momento en que se formularon las directrices de la OMS de 2010 sobre el uso de ARV en la PTMI, los escasos datos disponibles sirvieron únicamente para descartar un aumento superior a diez veces de del riesgo de aparición de defectos del tubo neural.³ Los datos de vigilancia acumulados del Registro de Antirretrovirales en el Embarazo con sede en los Estados Unidos (que incluye notificaciones de todos los países) son actualmente suficientes para detectar un aumento de riesgo de casi el do-

ble de desarrollar defectos congénitos; no se ha detectado un aumento del riesgo a este nivel por el uso de EFV, lo que proporciona mayor tranquilidad.³⁷ De hecho, el porcentaje total de defectos congénitos notificados en relación con el EFV es similar al notificado por causa de otros antirretrovirales ampliamente utilizados, tales como el abacavir, el lopinavir/ritonavir, la NVP, la estavudina y el TDF y concuerda con los porcentajes notificados en los registros de defectos congénitos de la población general.^{37,38}

En la práctica, evitar el uso de EFV durante el primer trimestre del embarazo no es complicado en el caso de las mujeres que comienzan con ARV en el marco de los programas de PTMI, pero resulta más problemático en el caso de mujeres en edad fértil que ya están con TAR. En los entornos con recursos limitados es infrecuente que las embarazadas se presenten en un consultorio prenatal en el primer trimestre, especialmente durante las cuatro primeras semanas. Por ejemplo, en Kenya, solo el 10% de las mujeres acudieron al servicio de asistencia prenatal en el primer trimestre del embarazo,³⁹ por lo que la probabilidad de que una embarazada infectada por el VIH recién diagnosticada inicie TAR durante el primer trimestre es relativamente baja. Sin embargo, la exposición involuntaria al EFV es más frecuente dado que el número de embarazos entre las mujeres con VIH que ya están con TAR está aumentando tanto en los países desarrollados⁴⁰ como en los menos desarrollados,⁴¹ y una gran proporción de los embarazos de las mujeres que reciben TAR pueden ser no planificados.⁴²

Recientemente, un metanálisis actualizado de los defectos congénitos en lactantes expuestos durante el primer trimestre al EFV no encontró un aumento de riesgo general de aparición de defectos congénitos relacionados con la exposición al EFV durante el primer trimestre del embarazo (Figura 2). En 21 estudios, hubo 39 defectos congénitos (de todo tipo) en 1437 nacidos vivos de mujeres que recibieron EFV en el primer trimestre (2,0%, IC de 95%: 0,82 a 3,18), lo que fue similar al de las mujeres no expuestas a tratamientos con EFV del Registro de Antirretrovirales en el Embarazo de Estados Unidos (2,9%) y al de la población general (6%).⁴³ El riesgo relativo general de defectos congénitos cuando se comparaba a las mujeres tratadas con EFV (1290 nacidos vivos) con las que no se habían tratado con EFV (8122 nacidos vivos) fue del 0,85 (IC de 95%: 0,61 a 1,20).⁴³



Entre las poblaciones estudiadas incluidas en el metanálisis, solo había un caso de defecto del tubo neural (mielomeningocele), que corresponde a una incidencia de 0,07% (IC de 95%: 0,002 a 0,39). Por lo tanto, la prevalencia global de los defectos del tubo neural en mujeres infectadas por el VIH expuestas al EFV durante el primer trimestre del embarazo (0,07%) fue menor que la notificada en la población general (0,1%). Sin embargo, la baja incidencia de base y el reducido número de episodios notificados en los estudios existentes exigen una muestra mucho más amplia para descartar definitivamente el aumento de riesgo de estos improbables episodios.⁴³

La vigilancia de los defectos congénitos es difícil y carece de uniformidad. Más del 80% de los datos proceden de cuatro estudios en los que la información se recogió de forma prospectiva.⁴³ En muchos entornos de recursos limitados, el riesgo basal de defectos congénitos es desconocido. La determinación del riesgo adicional atribuible al uso de EFV o de otros antirretrovirales no se puede establecer sin hacer un seguimiento prospectivo de un gran número de embarazos, tanto con exposición al medicamento de estudio como sin ella. Para lograr esto, la OMS está poniendo en marcha un Registro Mundial de Embarazos para apoyar y alentar a los países a que registren los resultados de la administración de medicamentos a las embarazadas; en un futuro próximo se dispondrá de mayor información. Además, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), la OMS y el Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria han elaborado una Nota de orientación técnica sobre la farmacovigilancia para promover procedimientos normalizados de vigilancia de la toxicidad de los medicamentos antirretrovirales.^{a,44} Como parte del esfuerzo para detectar cualquier señal de defectos congénitos, la OMS también promueve la notificación dirigida espontánea para vigilar la toxicidad de los antirretrovirales^b.

CONSECUENCIAS PROGRAMÁTICAS DE LA INCERTIDUMBRE EN RELACIÓN CON EL USO DE EFV

La falta de certidumbre con respecto al riesgo real de teratogenia asociado al uso de EFV durante el embarazo da lugar a múltiples consecuencias programáticas.

MAYOR FRECUENCIA DE CAMBIO DE TRATAMIENTO

En la población general, los estudios de cohortes en los que se comparan las tasas de cambio de tratamiento indican que las personas tratadas con EFV tienen menor probabilidad de cambiar a otro tratamiento como consecuencia de los efectos adversos que aquellas tratadas con NVP.¹¹ Sin embargo, varios estudios señalan que entre las mujeres en edad reproductiva, la probabilidad de cambiar de tratamiento es mayor cuando están tratadas con EFV que cuando lo están con otros antirretrovirales por la preocupación sobre su seguridad en el embarazo. En el Reino Unido, las guías clínicas recomiendan que las mujeres que quedan embarazadas mientras están tomando EFV sigan con el mismo régimen a menos que esté resultando ineficaz. Sin embargo, las mujeres que se quedaron embarazadas mientras estaban tomando EFV tenían una probabilidad tres veces más alta de cambiar a otro régimen en comparación con las que tomaban otros antirretrovirales.⁴⁵

a ONUSIDA, OMS. Agosto del 2011, puede consultarse en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/programmes/programmeffectivenessandcountry-support-department/gfresourcelit/20110818_Technical_Guidance_Pharmacovigilance.pdf.

b Puede consultarse en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19107en/s19107en.pdf> y http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/recommendations.pdf.

Más de la mitad de estos cambios se produjeron después de los 28 primeros días de embarazo, es decir, después de finalizar el período de riesgo de defectos del tubo neural. De igual manera, en Italia, las mujeres que se quedaron embarazadas en tratamiento con EFV tenían mayor probabilidad de cambiar a otro tratamiento que las que se quedaron embarazadas tomando otros antirretrovirales.⁴²

COMPLICACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA COINFECCIÓN POR TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TB) es la infección oportunista más frecuente en las personas con VIH, en particular en el África Subsahariana, donde la mayoría de los casos nuevos de TB aparecen en pacientes infectados por el VIH. Cuando se administra NVP a pacientes están recibiendo un tratamiento antituberculoso se producen interacciones medicamentosas importantes. A diferencia del EFV, las concentraciones de NVP disminuyen en presencia de rifampicina, lo que se traduce en una menor eficacia, según se desprende de la mayoría de los estudios.^{47,48,49} Por lo tanto, el EFV es el INNTI preferido para el tratamiento de los pacientes coinfectados por VIH y TB.² Hasta un 40% de las personas que comienzan una terapia antirretroviral en el África Subsahariana padecen tuberculosis⁵⁰ y muchas de estas son mujeres en edad fértil,⁵¹ como consecuencia práctica un número considerable de estas mujeres inician un tratamiento con EFV.

AUMENTO POTENCIAL DEL NÚMERO DE EMBARAZOS INTERRUPTIDOS

A pesar de la clara recomendación en las directrices de la OMS de 2010 sobre el uso de ARV en la PTMI de no interrumpir embarazo en caso de exposición al EFV en el primer trimestre de la gestación,³ en algunos entornos ha habido un aumento del número de interrupciones voluntarias la gestación en mujeres expuestas al EFV durante del embarazo. Un análisis conjunto de tres trabajos que estudian de la frecuencia de interrupciones voluntarias del embarazo en mujeres infectadas por el VIH expuestas a tratamientos con EFV y sin EFV demostró que hay un riesgo casi tres veces mayor de abortos provocados en las mujeres tratadas con EFV.⁴³ Estos estudios sugieren que la interrupción del embarazo probablemente se fundamentó en la preocupación del personal sanitario y de las propias pacientes por los defectos congénitos potenciales más que en la confirmación de dichos defectos. Sin embargo, esto debe interpretarse con prudencia ya que el análisis no compara los datos notificados con los de la interrupción del embarazo en la población general y no informa sobre las razones que llevaron a la interrupción del embarazo.

MAYOR COMPLEJIDAD DE LAS PAUTAS DE TRATAMIENTO

La incertidumbre acerca de la seguridad del EFV en el embarazo ha dado lugar a una mayor complejidad de las pautas actuales de TAR y PTMI así como de la práctica. Estas incluyen lo siguiente:

1. ¿Qué régimen de TAR de primera línea debe usarse para las mujeres en edad reproductiva que no pueden o no desean utilizar un método anticonceptivo?
2. ¿Qué régimen de TAR de primera línea debe usarse para las mujeres que están ya embarazadas, tanto en el primer trimestre como después?
3. ¿Qué pautas son apropiadas para las mujeres que se quedan embarazadas y ya están recibiendo un tratamiento de primera línea con EFV y acuden al consultorio prenatal ya sea durante o después del primer trimestre de embarazo?

El acceso a los anticonceptivos en los entornos de recursos escasos es limitado y, aun cuando sea posible, las barreras culturales pueden impedir su uso. En el África Subsahariana, la mayoría de los pacientes (aproximadamente 60%) que inician un TAR son mujeres, y predominan las que están en edad fértil.^{52,53} La proporción de embarazos no deseados en las mujeres con VIH en África Subsahariana varía entre 50% y 90%.⁵⁴

Estas consideraciones especiales han impedido, hasta la fecha, una estrategia simplificada y armonizada para el TAR de primera línea y la profilaxis de la PTMI. Las pautas de tratamiento actuales para las mujeres embarazadas y para las que pueden quedarse embarazadas han dado lugar a expectativas poco realistas por parte de los directores de programa y los trabajadores sanitarios locales. En particular, en los entornos con recursos limitados se cuestiona si pueden seguirse pautas con una complejidad de esa naturaleza dada la escasez de médicos y el hecho de que la responsabilidad del manejo del TAR recae cada vez con más frecuencia sobre otros trabajadores sanitarios.

MAYOR COMPLEJIDAD DE GESTIÓN DE LA CADENA DE SUMINISTRO

Según las directrices de la OMS de 2010 sobre el uso de ARV en la PTMI,^{2,3} los países que se proponen usar un régimen de primera línea con EFV deben mantener la NVP como la opción preferida para las mujeres en edad fértil que tienen planeado quedarse embarazadas o que podrían quedarse embarazadas (por no usar un método anticonceptivo fiable). Según se resume en la presente actualización, los últimos datos científicos, así como las consideraciones programáticas importantes, indican que esto no es necesario. La eliminación de este requisito simplificará las adquisiciones programáticas de medicamentos y facilitará una gestión más unificada de la cadena de suministro de los antirretrovirales de primera línea entre los programas de TAR y de PTMI. Las existencias de NVP deberían ser solo pequeñas cantidades para cubrir las necesidades de aquellas mujeres (ya sean embarazadas o no) en las que hay que sustituir el EFV.

CARGA QUE DEBEN SOPORTAR LOS TRABAJADORES SANITARIOS Y LOS PACIENTES

En entornos en los que se ha producido una redistribución de las tareas relacionadas con el tratamiento del VIH y la terapia antirretroviral de primera línea, las guías pueden recomendar la remisión a un establecimiento de salud de un nivel superior para tratar los efectos secundarios graves o para cambiar el régimen terapéutico de un paciente. Esto puede aumentar la carga sobre los sistemas sanitarios en términos de personal y costos. La atención de los efectos secundarios de los medicamentos y las dificultades asociadas al cambio de tratamiento pueden aumentar el número de visitas de los pacientes al consultorio; pueden ser necesarios más desplazamientos para un seguimiento más estrecho, y quizá a instituciones ubicadas a mayor distancia. Un cambio de régimen puede aumentar la carga de pastillas o suponer una administración más frecuente, ambas situaciones son incómodas y pueden generar problemas de cumplimiento terapéutico.⁵⁵ Se ha visto que estos factores llevan a la aparición de resistencias, que requerirá cambio a TAR de segunda línea, aumentando la carga sobre el sistema sanitario tanto en recursos humanos como financieros. Teniendo en cuenta todos estos aspectos, los regímenes con NVP son de manejo significativamente más complejo que los que contienen EFV; el uso de NVP está asociada a toxicidad cutánea y hepática ser potencialmente mortales. Además, la NVP necesita una estrategia de aumento progresivo de dosis durante las primeras semanas de tratamiento y debe tomarse dos veces al día.

RESUMEN DE LA COMPARACIÓN ENTRE EL EFV Y LA NVP

En el cuadro 1 se muestra la comparación de las características principales del EFV y la NVP revisadas en esta actualización técnica. El EFV presenta un perfil más favorable que la NVP para las cinco primeras características: seguridad y tolerabilidad, interacciones medicamentosas, comodidad de uso, eficacia y farmacorresistencia. Aunque el EFV y las asociaciones en dosis fijas que lo contienen son todavía más caras que la NVP, la diferencia de precio ha disminuido considerablemente.

Cuadro 1. Resumen de las características clínicas del efavirenz y la nevirapina

	Efavirenz	Nevirapina
Seguridad y tolerabilidad	- Efectos secundarios sobre el SNC, que desaparecen después de 2 a 4 semanas - Sigue habiendo preocupación pero hay pocos datos sobre los efectos teratogénos (defectos del tubo neural) al comienzo de la gestación	- Exantemas graves y hepatotoxicidad, especialmente en mujeres con recuentos de CD4 $\geq$ 250 células/mm³ - Síndrome de Stevens-Johnson - No recomendada en embarazadas con recuentos de CD4 $>$ 350 células/mm³
Interacciones medicamentosas	Ninguna interacción significativa	Las concentraciones de NVP se reducen en presencia de rifampicina
Comodidad de uso	Existen combinaciones en dosis fijas de administración una vez al día (con TDF y 3TC o FTC)	- Régimen posológico de dos veces al día (con AZT o TDF) - Requiere incremento progresivo de (es decir, uso de media dosis en las dos primeras semanas de tratamiento)
Eficacia	- Eficacia semejante en los primeros ensayos clínicos - Datos más recientes indican una mayor eficacia del EFV en los regímenes que contienen TDF	
Farmacorresistencia (robustez del tratamiento)	Mayor riesgo de aparición de mutaciones de resistencia a los INNTI con la NVP	
Costo (genérico, anual, por paciente)*		
Medicamento individual	• \$ 52	• \$ 31
Asociaciones en dosis fijas	• \$180 (TDF/3TC/EFV, dosis única diaria de la combinación en dosis fijas)	• \$131 (AZT/3TC/NVP, dos dosis diarias de la combinación en dosis fijas)

*Costo del medicamento individual (en dólares de los Estados Unidos) basados en el costo del medicamento genérico según fuentes de Médicos Sin Fronteras;³⁴ costos de la combinación medicamentosa en dosis fijas según los cálculos de principios del 2012 de la OMS (Departamento VIH/SIDA [AMDS], no publicado).

CONCLUSIONES Y ORIENTACIÓN FUTURA

En esta actualización técnica se analizan los datos actuales en relación con el uso del EFV durante el embarazo, así como las diferencias principales entre el EFV y la NVP, y proporciona recomendaciones provisionales a los países en espera de la revisión consolidada de las directrices de la OMS sobre antirretrovirales prevista para 2013. La presente revisión señala la mayor confianza de la OMS respecto al uso generalizado del EFV, incluso en mujeres embarazadas o en edad fértil, y las importantes ventajas programáticas de simplificar y armonizar en lo posible un régimen de TAR de primera línea en combinaciones en dosis fijas basado en EFV para las diferentes poblaciones y centros de prestación de servicios sanitarios.

El EFV es un medicamento importante, eficaz y relativamente seguro y bien tolerado y es actualmente el mejor INNTI disponible para formar parte de las combinaciones de TAR de primera línea. Con respecto a los riesgos y beneficios del uso de EFV en el embarazo, los datos científicos apoyan los beneficios del EFV frente a los riesgos y complicaciones conocidos de otras opciones como la NVP. La edición actual (2012) de las guías clínicas de la British HIV Association recomienda que el tratamiento con EFV ya no debe evitarse en las mujeres embarazadas o las que quieran tener hijos.⁵⁶

Más países están adoptando los regímenes terapéuticos con TDF que pueden combinarse con 3TC (o FTC) y EFV en un comprimido de una asociación en dosis fijas de administración una vez al día, en conformidad con la iniciativa de la OMS Tratamiento 2.0, que hace hincapié en la simplificación, normalización y optimización de los regímenes terapéuticos. Este tratamiento simplificado debe facilitar el cumplimiento terapéutico de los pacientes⁵⁵ y proporcionar importantes ventajas programáticas para su uso en las diferentes poblaciones y entornos.⁵⁷ A pesar del desarrollo de los INNTI de segunda generación como la rilpivirina, la reciente demostración de la mayor supresión virológica del EFV probablemente signifique que el EFV seguirá siendo el INNTI de elección en los próximos años.^{58,59}

Es tranquilizador el análisis actual de los datos sobre la seguridad y el riesgo de teratogenia. No obstante, se necesita investigar más y no cejar en la vigilancia mediante los registros de embarazo, tanto para recopilar prospectivamente más datos sobre los defectos congénitos y otros efectos adversos graves resultantes de la exposición al EFV y otros antirretrovirales como para evaluar mejor los programas y las perspectivas de los profesionales sanitarios y los pacientes sobre los verdaderos riesgos y beneficios del uso de EFV, especialmente en países de ingresos bajos y medianos.

Las directrices nacionales e internacionales tienen que considerar seriamente las repercusiones de recomendar la no utilización del EFV a las mujeres embarazadas o a aquellas en edad reproductiva. En particular, en los entornos con recursos limitados, la consideración de administrar EFV a las mujeres en edad fértil y las que están al comienzo del embarazo debe ir más allá de la preocupación basada en los escasos datos científicos sobre el riesgo de teratogenia y reconocer que existen nuevos datos relativos al aumento de la supervivencia, la eficacia, la tolerancia general del tratamiento e importantes ventajas clínicas y programáticas directas asociadas a la simplificación y a la expansión de la cobertura de tratamiento. Basándose en los datos actualmente existentes, en las consideraciones programáticas y sopesando cuidadosamente los riesgos y beneficios, el EFV debe considerarse para formar parte de la opción preferida del tratamiento de primera línea, incluyendo a las mujeres en edad reproductiva y a las que están al comienzo de la gestación.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Ford N, Calmy A. Improving first-line antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2010, 5(1):38–47.
- 2 WHO. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adolescents and adults: recommendations for a public health approach*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010. Puede consultarse en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 3 WHO. *Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: recommendations for a public health approach*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010. Puede consultarse en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 4 WHO. *The Treatment 2.0 framework for action: catalysing the next phase of treatment, care and support*. Ginebra, OMS/ ONUSIDA, 2011. Puede consultarse en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501934_eng.pdf . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 5 WHO. *Programmatic update: use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012. Puede consultarse en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2012/WHO_HIV_2012.8_eng.pdf . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 6 Renaud-Thery F et al. Utilization patterns and projected demand of antiretroviral drugs in low- and middle-income countries. *AIDS Research and Treatment*, 2011, 2011:749041; doi:10.1155/2011/749041. Puede consultarse en: <http://www.hindawi.com/journals/art/2011/749041/> . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 7 Mbuagbaw LC et al. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, 12:CD004246.
- 8 van Leth F et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*, 2004, 363(9417):1253–1263.
- 10 Keiser P et al. Comparison of efficacy of efavirenz and nevirapine: lessons learned for cohort analysis in light of the 2NN Study. *HIV Clinical Trials*, 2003, 4(5):358–360.
- 11 The HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of efavirenz versus nevirapine-containing regimens on immunologic, virologic and clinical outcomes in a prospective observational study. *AIDS and Behavior*, 2012, 26 April 2012 (epub ahead of print). Puede consultarse en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22546987> . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 11 Nachega JB et al. Efavirenz versus nevirapine-based initial treatment of HIV infection: clinical and virological outcomes in Southern African adults. *AIDS*, 2008, 22(16):2117–2125.
- 12 Bock P, Fatti G, Grimwood, A. Comparing the effectiveness of efavirenz and nevirapine for first-line antiretroviral treatment amongst an adult treatment cohort from South Africa. *Journal of the International AIDS Society*, 2010, 13(Suplemento 4):10.
- 13 Tang MW, Kanki PJ, Shafer RW. A review of the virological efficacy of the 4 World Health Organization-recommended tenofovir-containing regimens for initial HIV therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 54(6):862–875.
- 14 Hsu HE et al.; CEPAC Investigators. Quantifying the risks and benefits of efavirenz use in HIV-infected women of childbearing age in the USA. *HIV Medicine*, 2011, 12(2):97–108.
- 15 Ouattara EN et al. Projecting the clinical benefits and risks of using efavirenz-containing antiretroviral therapy regimens in women of childbearing age. *AIDS*, 2012, 26(5):625–634.
- 16 Davidson I et al. The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: the SWITCH study. *Antiviral Research*, 2010, 86(2):227–229.
- 17 Danel C et al. Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2006, 42(1):29–35.
- 18 Aaron E et al. Adverse events in a cohort of HIV infected pregnant and non-pregnant women treated with nevirapine versus non-nevirapine antiretroviral medication. *PLoS One*, 2010, 5(9):e12617.
- 19 Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 35(5):538–539.
- 20 Hitti J et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2004, 36(3):772–776.

- 21 Kiertiburanakul S et al. Risk factors for nevirapine-associated rash among HIV-infected patients with low CD4 cell counts in resource-limited settings. *Current HIV Research*, 2008, 6(1):65–69.
- 22 Lyons F et al. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Medicine*, 2006, 7(4):255–260.
- 23 Coffie PA et al. Incidence and risk factors of severe adverse events with nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV- infected women. MTCT-Plus program, Abidjan, Cote d'Ivoire. *BMC Infectious Diseases*, 2010, 10:188; doi:10.1186/1471-2334-10-188.
- 24 De Lazzari E et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Medicine*, 2008, 9(4):221–226.
- 25 Knobel H et al. Risk of side effects associated with the use of nevirapine in treatment-naïve patients, with respect to gender and CD4 cell count. *HIV Medicine*, 2008, 9(1):14–18.
- 26 Kondo W et al. Nevirapine-induced side effects in pregnant women: experience of a Brazilian university hospital. *The-Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2007, 11(6):544–548.
- 27 Phanuphak N et al. Nevirapine-associated toxicity in HIV-infected Thai men and women, including pregnant women. *HIV Medicine*, 2007, 8(6):357–366.
- 28 Kasirye Gitta P, Bakeera-Kitaka S, Kekitiinwa A. Stevens–Johnson syndrome (SJS) following switch to nevirapine based regimen at Baylor-Uganda's Paediatric Infectious Diseases Clinic, Mulago Hospital. XVIII International AIDS Conference; Vienna, 18–23 July 2010 [Resumen no. CDB0202]. Puede consultarse en: <http://www.iasociety.org/Abstracts/A200740712.aspx>. Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 29 Dieterich DT et al. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38(Suplemento 2):S80–S89.
- 30 Jamisse L et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2007, 44(4):371–376.
- 31 Marazzi MC et al. Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women. *HIV Medicine*, 2006, 7(5):338–344.
- 32 Mills EJ et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Medicine*, 2006, 3(11):e438.
- 33 Kranzer K, Ford N. Unstructured treatment interruption of antiretroviral therapy in clinical practice: a systematic review *Tropical Medicine and International Health*, 1 de julio del 2011; doi: 10.1111/j.1365-3156.2011.02828.x. [Epub antes de imprimir]. Puede consultarse en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21718394>. Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 34 Médecins Sans Frontières. *Untangling the web of antiretroviral price reductions. 14th edition*. Ginebra, MSF, 2011. Puede consultarse en: <http://utw.msfaccess.org/downloads>. Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 35 Rankin J et al. Prevalence of congenital anomalies in five British regions, 1991–99. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*, 2005, 90(5):F374–F379.
- 36 Ford N et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. *AIDS*, 2010, 24(10):1461–1470.
- 37 Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. *Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2011*. Wilmington, NC, Registry Coordinating Center, 2011. Puede consultarse en: http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf. Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 38 March of Dimes Birth Defects Foundation. *Global report on birth defects: the hidden toll of dying and disabled children*. Nueva York, White Plains, 2006. Puede consultarse en: http://www.marchofdimes.com/downloads/Birth_Defects_Report-PF.pdf. Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 39 Ochako R et al. Utilization of maternal health services among young women in Kenya: insights from the Kenya Demographic and Health Survey, 2003. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2011, 11:1; doi:10.1186/1471-2393-11-1. Puede consultarse en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/11/1>. Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 40 European Collaborative Network. Factors associated with HIV RNA levels in pregnant women on non-suppressive highly active antiretroviral therapy at conception. *Antiviral Therapy*, 2010, 15(1):41–49.
- 41 Myer L et al. Impact of antiretroviral therapy on incidence of pregnancy among HIV-infected women in sub-Saharan Africa: a cohort study. *PLoS Medicine*, 2010, 7(2):e1000229; doi:10.1371/journal.pmed.1000229. Puede consultarse en: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1000229>. Último acceso el 8 de marzo del 2013.

- 42 Floridia M et al. Antiretroviral therapy at conception in pregnant women with HIV in Italy: wide range of variability and frequent exposure to contraindicated drugs. *Antiviral Therapy*, 2006, 11(7):941–946.
- 43 Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2011, 25(18):2301–2304.
- 44 Bakare N et al. Global pharmacovigilance for antiretroviral drugs: overcoming contrasting priorities. *PLoS Medicine*, 2011, 8(7):e1001054; doi:10.1371/journal.pmed.1001054. Puede consultarse en: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001054> . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 45 Huntington SE et al. Treatment switches during pregnancy among HIV-positive women on antiretroviral therapy at conception. *AIDS*, 2011, 25(13):1647–1655.
- 46 Corbett EL et al. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet*, 2006, 367(9514):926–937.
- 47 Bonnet M et al., CARINEMO study group. Results of the CARINEMO-ANRS 12146 randomized trial comparing the efficacy and safety of nevirapine versus efavirenz for treatment of HIV-TB co-infected patients in Mozambique. 6th IAS Conference on Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, 17–20 July 2011 [Abstract no. WELBX05]. Puede consultarse en: <http://pag.ias2011.org/session.aspx?s=90> . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 48 Boulle A et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *Journal of the American Medical Association*, 2008, 300(5):530–539.
- 49 Manosuthi W et al. Standard-dose efavirenz vs. standard-dose nevirapine in antiretroviral regimens among HIV-1 and tuberculosis co-infected patients who received rifampicin. *HIV Medicine*, 2008, 9(5):294–299.
- 50 Boulle A et al. Seven-year experience of a primary care antiretroviral treatment programme in Khayelitsha, South Africa. *AIDS*, 2010, 24(4):563–572.
- 51 Braitstein P et al. Gender and the use of antiretroviral treatment in resource-constrained settings: findings from a multi-center collaboration. *Journal of Women's Health*, 2008, 17(1):47–55.
- 52 Hawkins C et al. Sex differences in antiretroviral treatment outcomes among HIV-infected adults in an urban Tanzanian setting. *AIDS*, 2011, 25(9):1189–1197.
- 53 Muula AS et al. Gender distribution of adult patients on highly active antiretroviral therapy (HAART) in Southern Africa: a systematic review. *BMC Public Health*, 2007, 7:63; doi:10.1186/1471-2458-7-63.
- 54 Halperin DT, Stover J, Reynolds HW. Benefits and costs of expanding access to family planning programs to women living with HIV. *AIDS*, 2009, 23(Suppl 1):S123–S130.
- 55 Parienti JJ et al. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(4):484–488.
- 56 British HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. Version 1. 17 January 2012 (draft). Puede consultarse en: http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Pregnancy/Pregnancy_Guidelines_for_Consultation120125.pdf . Último acceso el 8 de marzo del 2013.
- 57 Schouten EJ et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV and the health-related Millennium Development Goals: time for a public health approach. *Lancet*, 2011, 378(9787):282–284.
- 58 Cohen CJ et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*, 2011, 378(9787):229–237.
- 59 Molina JM et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*, 2011, 378(9787):238–246.

Para más información,
contactar: Organización Mundial de la Salud
Departamento de VIH/SIDA
20, avenue Appia
1211 Ginebra 27
Suiza
Correo electrónico:
hiv-aids@who.int
<http://www.who.int/hiv>