

## PROFILAXI ANTIRETROVIRAL POSTEXPOSICIÓ AL VIRUS DE LA IMMUNODEFICIÈNCIA HUMANA (VIH)

**Cardona G\*, Llibre JM\*\*, Andreu A\***

\*Servei de Farmàcia

\*\* Unitat VIH

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)

### Resum

En aquest *Butlletí* es presenta una revisió sobre la profilaxi postexposició al virus de la immunodeficiència humana (VIH). Atès que és una malaltia per a la qual no es disposa d'una vacuna preventiva, aquesta mesura de prevenció, basada en la utilització de fàrmacs antiretrovirals, té com a objectiu evitar l'establiment de la infecció en les exposicions accidentals tant ocupacionals com no ocupacionals. Malgrat no disposar d'assaigs clínics per problemes ètics, existeixen diferents factors que justifiquen l'ús de la profilaxi i, per això, les diferents societats científiques han publicat guies i documents de consens on es descriuen les principals vies de transmissió i el seu risc associat, en quins casos està indicat fer profilaxi i quins antiretrovirals cal utilitzar. Actualment, la majoria de guies recomanen la utilització d'un inhibidor de la integrasa no potenciat (raltegravir o dolutegravir) associat a emtricitabina i tenofovir, i administrar d'aquesta manera una pauta triple que és la que aconsegueix la màxima supressió vírica en el tractament de la infecció crònica.

### Paraules clau:

VIH, profilaxi, antiretrovirals i exposició.

### Introducció (epidemiologia)

La infecció pel virus de la immunodeficiència humana s'ha estès àmpliament al món en les últimes dècades. Segons les dades d'ONUSIDA<sup>1</sup>, s'estima que 35,2 milions de persones estan infectades a tot el món i unes 130.000 persones a l'Estat espanyol. Aquestes dades posen de manifest que la infecció

pel VIH constitueix un important problema de salut pública i, per tant, les estratègies de prevenció de la infecció pel VIH són un dels principals objectius.

La millor manera d'evitar la transmissió del VIH és la prevenció primària mitjançant l'educació i mesures de prevenció de barrera. Quan aquestes mesures han fallat i hi ha hagut una exposició accidental, la profilaxi postexposició (PPE) ofereix la possibilitat de prevenir la infecció si s'actua amb rapidesa. Aquesta mesura de prevenció secundària, basada en la utilització de fàrmacs antiretrovirals, té com a objectiu evitar l'establiment de la infecció en les exposicions accidentals tant ocupacionals com no ocupacionals. El tractament d'aquestes exposicions de risc s'ha de combinar sempre amb les intervencions educatives per prevenir futures exposicions.

Molts països europeus compten amb registres sobre notificacions d'exposicions de risc i profilaxis realitzades. Per exemple, a Anglaterra, en un informe publicat pel Sistema Nacional de Salut anglès, que recull totes les exposicions de risc notificades durant els anys 2004-2013 per professionals sanitaris, s'han enregistrat 1.478 exposicions de risc de les quals un 77% van fer profilaxi<sup>2</sup>. A Catalunya en els darrers anys, 2009 i 2010, s'han notificat un total de 586 casos d'exposicions accidentals no ocupacionals al VIH al Sistema d'Informació Epidemiològica<sup>3</sup>. En el 87,2% l'exposició accidental va ser per via sexual, en el 10,2% per via parenteral i en el 2,6% per altres exposicions. En el 74,9% de les exposicions es va prescriure PPE i, durant aquest període, no es va identificar cap seroconversió al VIH en els casos seguits.

### Exposició ocupacional

Definim com a exposició ocupacional el contacte, durant l'activitat laboral, amb sang, teixits o fluids orgànics potencialment infectats, per via percutània

(punxades, ferides, contacte amb pell no intacta) o a través de mucoses (esquitxos).

Des dels inicis de la infecció pel VIH, l'exposició accidental en el món sanitari amb sang i altres fluids biològics contaminats pel VIH i altres virus transmissibles, com el virus de l'hepatitis B (VHB) i el virus de l'hepatitis C (VHC), va determinar la posada en marxa des de 1987 de les Mesures de precaució universal<sup>4</sup>. Per això, és important realitzar una tasca continuada d'educació sanitària per disminuir l'exposició accidental i aplicar les mesures de prevenció, així com la provisió de material i equip de protecció personal adequats.

El risc de transmissió per exposició ocupacional percutània amb sang infectada és d'aproximadament un 0,3% i s'estima en un 0,09% després d'un contacte amb mucoses o pell no intacta<sup>5</sup>.

La femta, les secrecions nasals, la saliva, l'esput, la suor, les llàgrimes, l'orina i els vòmits, llevat que continguin sang (qualsevol d'ells), no tenen risc de transmissió del VIH.

Un estudi retrospectiu de casos i controls de professionals sanitaris que havien sofert una exposició accidental amb sang possiblement contaminada amb VIH, va identificar com a factor de risc per a la transmissió: punxada profunda, sang visible en el dispositiu, dispositiu acabat d'extreure de vena o artèria, i càrrega viral plasmàtica del VIH elevada al cas índex. Aquestes circumstàncies tenen en comú l'exposició a una major quantitat de sang<sup>4</sup>.

## Exposició no ocupacional

L'exposició no ocupacional es defineix com aquella situació en què es produeix un contacte amb la sang, fluids seminals i/o altres líquids biològics de forma accidental, per via sexual o parenteral fora de l'àmbit laboral. En el cas de l'exposició no ocupacional, la transmissió del VIH es relaciona amb determinades pràctiques de risc. El major risc de transmissió després de la transfusió de sang contaminada pel VIH (92%) és la relació anal receptiva no protegida (1,38%) amb homes amb infecció pel VIH, l'intercanvi de xeringues amb un pacient infectat (0,63%), la punció percutània accidental amb material punxant potencialment contaminat amb el VIH (0,23%), la relació anal inserible (0,11%), vaginal receptiva (0,08%) o vaginal inserible (0,04%). La relació orogenital receptiva i inserible té un risc molt menor (0,005-0,01%)<sup>4</sup>.

## Diferències entre la PPE ocupacional i la no ocupacional

Existeixen diferències entre els dos tipus de profilaxis postexposició. La ocupacional (PPEO) es realitza en

el medi hospitalari, la situació de la persona font és coneguda o pot ser analitzada i està ben establerta en la pràctica assistencial. En la no ocupacional (PPE-NO), en canvi, la situació de la persona font no es coneix en la majoria dels casos, el percentatge d'inici de profilaxi és menor i sovint més tardà, i la tolerabilitat, adherència i seguiment han estat clàssicament inferiors a la PPEO. Per això, en els darrers anys han aparegut diverses guies de PPEO, elaborades per múltiples societats científiques, que intenten millorar l'excel·lència de la seva administració en els diferents punts de accés al sistema sanitari (urgències, centres d'atenció primària, etc.).

No totes les exposicions suposen un perill apreciable per a la persona exposada, ja que el risc de transmissió varia en funció del tipus d'exposició i de la situació clínica del cas índex, per tant, és important fer una classificació de cada exposició en funció del risc de transmissió i evitar d'aquesta manera l'ús innecessari de la PPE (vegeu taula 1).

## Antecedents sobre l'eficàcia i justificació d'ús de l'administració de PPE

Per problemes ètics no es pot plantejar un assaig clínic de PPE amb disseny d'una branca comparadora amb placebo. No existeixen estudis prospectius comparatius i aleatoritzats per avaluar l'eficàcia de la profilaxi postexposició on la taxa d'infecció transmesa a cada branca sigui l'objectiu principal. Atesa la baixa taxa de transmissió, el nombre d'individus inclosos seria inabordable.

Existeixen diferents factors que justifiquen l'ús de la profilaxi, tot i no disposar d'aquests estudis. En primer lloc, la plausibilitat biològica; en segon lloc, l'eficàcia demostrada científicament del tractament antiretroviral (TAR) usat en la profilaxi postexposició en animals; en tercer lloc, l'efectivitat de la zidovudina (AZT) en la prevenció de la transmissió perinatal, i finalment l'eficàcia demostrada en estudis de profilaxi antiretroviral preexposició<sup>6</sup>.

Els pocs estudis que existeixen actualment tenen com a objectiu principal la tolerabilitat (percentatge d'efectes adversos) del tractament i la taxa de finalització de la PPE<sup>7, 8</sup>.

## El moment d'inici i durada de la profilaxi

Les dades disponibles dels models experimentals coincideixen en el fet que l'inici precoç de la PPE pot ser decisiu i que la seva eficàcia es redueix quan s'inicia a partir de les 24-36 hores de l'exposició. Sembla òptim que l'inici de la PPE sigui durant les primeres 2-3 hores després del contacte. Per tant, no s'ha d'esperar mai als resultats de les serologies basals de la persona exposada que es cursen en el moment de

**Taula 1. Indicacions de la PPE<sup>4</sup>**

Tipus d'exposició	Tipus de material	Recomanacions de profilaxi	
Percutània	Risc molt alt	Recomanar	
	Sang*	Risc alt	Recomanar
		Risc no alt	Oferir
	Líquid que conté sang, altres líquids infecciosos diferents <sup>#</sup> o teixits	Oferir	
	Altres líquids corporals	No recomanar	
Mucoses	Sang	Oferir	
	Líquid que conté sang, altres líquids infecciosos diferents <sup>#</sup> o teixits	Oferir	
	Altres líquids corporals	No recomanar	
Pell alt risc <sup>&amp;</sup>	Sang	Oferir	
	Líquid que conté sang, altres líquids infecciosos diferents <sup>#</sup> o teixits	Oferir	
	Altres líquids corporals	No recomanar	

\*Risc molt alt: accident amb gran volum de sang (punxada profunda amb agulla utilitzada en un accés vascular del pacient) i que contingui càrrega viral elevada (seroconversió del pacient o fase avançada de la malaltia).

\*Risc alt: accident amb gran volum de sang o accident amb sang que conté càrrega viral VIH elevada.

\*Risc no alt: ni exposició a gran volum de sang ni a sang amb càrrega viral de VIH elevada (punxada amb agulla de sutura a partir d'un pacient en fase asimptomàtica de la malaltia VIH amb càrrega viral baixa o indetectable).

# Inclou semen, secrecions vaginals, LCR i líquids sinovial, pleural, peritoneal, pericardíac i amniòtic.

& Els contactes cutanis es consideren d'alt risc quan es tracta de líquids amb càrrega viral elevada, el contacte és molt perllongat, l'àrea és extensa o hi ha zones de pell no íntegra.

l'atenció mèdica. Així mateix, la primera dosi s'ha de donar immediatament durant el mateix acte mèdic de valoració inicial, de manera supervisada. A partir de les 36 hores del contacte es considera que l'eficàcia de la PPE es redueix dràsticament, si bé s'accepta iniciar-la fins a les 72 h postexposició. Més enllà de 72 h no està indicada la PPE<sup>4</sup>.

La durada de la PPE és de 4 setmanes (28 dies).

## Elecció dels fàrmacs antiretrovirals

### Consideracions generals

L'èxit de la profilaxi postexposició vindrà determinat no únicament per l'interval de temps transcorregut fins al seu inici, sinó també per l'elecció del tractament antiretroviral òptim i el seu compliment.

No existeixen estudis que hagin comparat l'eficàcia de diferents pautes antiretrovirals en la PPE, però en base a les dades obtingudes en el tractament de la infecció crònica, la màxima supressió vírica s'aconsegueix amb una combinació de tres fàrmacs<sup>9</sup> i, per tant, aquesta pauta triple és la que teòricament ofereix major probabilitat de prevenir la infecció en una persona exposada. Si bé anteriorment s'havien recomanat pautes amb dos fàrmacs (només dos anàlegs

de nucleòsids) en situacions de "baix risc", actualment ja no té sentit aquesta recomanació atesa la baixa toxicitat dels fàrmacs actuals (el veritable factor limitant anteriorment). Així, sempre que es decideixi iniciar una PPE es farà amb un esquema de teràpia triple. A més, els règims que s'utilitzen en l'actualitat són més simples i més ben tolerats, de manera que facilita molt més el compliment de la pauta, que era un dels principals reptes de la PPE.

Les persones exposades a situacions de risc acudeixen a urgències i centres d'atenció primària, on són atesos inicialment per metges no especialistes en VIH, que són els que iniciaran la PEP. Per tant, els especialistes en el VIH que elaboren els protocols i guies a l'hora d'escollir la combinació de fàrmacs han de tenir en consideració una sèrie de requisits que aquests han de complir: han de ser fàrmacs sense toxicitat immediata i amb baix potencial d'interaccions farmacocinètiques. D'altra banda, han de ser fàrmacs que no requereixin tests previs per a la seva prescripció ni tenir restriccions d'indicació (CD4, CV, etc.), que suggereixin una menor potència i que no requereixin ajustament de dosi en poblacions especials. Evidentment, han d'estar aprovats i recomanats com a preferents en les pautes de TAR d'inici. També és important que la taxa de resistències transmises sigui baixa i preferiblement que actuïn abans de la integració del DNA del VIH en el DNA humà.

**Taula 2. Pautes de PPE en adults** <sup>4,6,10,13</sup>

PAUTES DE PROFILAXI POSTEXPOSICIÓ EN ADULTS				
	Nom genèric	Nom comercial	Posologia	Cost x 28 dies*
PREFRENT	TDF/FTC <sup>1</sup> + RAL	Truvada <sup>®</sup> + Isentress <sup>®</sup>	1 c/24 h + 1 c/12 h	724,36 €
	TDF/FTC + DTG	Truvada <sup>®</sup> + Tivicay <sup>®</sup>	1 c/24 h + 1 c/24 h	739,48 €
ALTERNATIVA PREFERENTS	TDF/FTC + DRV/r	Truvada <sup>®</sup> + Prezista <sup>®</sup> + Norvir <sup>®</sup>	1 c/24 h + 1 c/24 h + 1 c/24 h	710,92 €
	TDF/FTC + ATV/r	Truvada <sup>®</sup> + Reyataz <sup>®</sup> + Norvir <sup>®</sup>	1 c/24 h + 1 c/24 h + 1 c/24 h	712,04 €
	TDF/FTC + EVG/c	Stribild <sup>®</sup>	1 c/24 h	756,00 €
ALTERNATIVA NO PREFERENTS	TDF/FTC + LPV/r	Truvada <sup>®</sup> + Kaletra <sup>®</sup>	1 c/24 h + 2 c/12 h	675,08 €
	AZT/3TC + DRV/r	Zidovudina + Lamivudina + Prezista <sup>®</sup> + Norvir <sup>®</sup>	1 c/24 h + 1 c/24 h + 1 c/24 h	478,52 €
	AZT/F3TC + ATV/r	Zidovudina + Lamivudina + Reyataz <sup>®</sup> + Norvir <sup>®</sup>	1 c/24 h + 1 c/24 h + 1 c/24 h	479,64 €

TDF: tenofovir; FTC: emtricitabina; RAL: raltegravir; DRV: darunavir; r: ritonavir; ATV: atazanavir; DTG: dolutegravir; EVG: elvitegravir; c:cobicistat; LPV: lopinavir; ATZ: zidovudina; 3TC: lamivudina.

\*Preus segons el nomenclàtor del CatSalut, desembre de 2014.

<sup>1</sup>En insuficiència renal o patologia renal tubular: substituir Truvada<sup>®</sup> per zidovudina EFG 300 mg cada 12 hores + lamivudina EFG 300 mg al dia (150 mg/dia si ClCr 30-49, 100 mg/dia si ClCr 15-30 ml/min).

**A partir de l'1 de juliol de 2014, en l'àmbit del Servei Català de la Salut, els tractaments per a la profilaxi antiretroviral postexposició al VIH es facturen d'acord amb una tarifa farmacològica per pacient i mes.**

De cara a disposar de la medicació en els serveis d'urgències per poder administrar la primera dosi al més aviat possible és preferible que siguin fàrmacs que es conservin a temperatura ambient.

Per últim, si bé aquesta característica és menys rellevant en una pauta de només 28 dies, han de ser pautes de fàcil compliment.

### Revisió dels antiretrovirals candidats per famílies

Zidovudina va ser el primer antiretroviral utilitzat, i es recomanava la seva inclusió a la majoria de pautes de PPE<sup>5</sup>. Actualment disposem de més de 20 antiretrovirals que actuen a 6 nivells diferents, i que ofereixen moltes més possibilitats, amb la mateixa eficàcia, menor toxicitat i millor tolerabilitat<sup>10</sup>, de manera que actualment no s'utilitza com a primera opció. Entre els inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids (ITIAN), estavudina i didanosina ja no s'utilitzen per la seva toxicitat. Abacavir requereix la determinació d'un marcador genètic (HLA-B\*5701) previ a la seva prescripció, que no es pot obtenir de forma immediata<sup>11</sup>. Per tant, l'única combinació indicada és tenofovir/emtricitabina, preferiblement en la presentació comercial coformulada (Truvada<sup>®</sup>) per facilitar-ne

el compliment. Tenofovir és més ben tolerat que zidovudina, i és un fàrmac particularment atractiu, ja que ha demostrat la seva eficàcia en la prevenció de la transmissió de la infecció pel VIH en models animals, és actiu enfront de moltes soques de VIH amb resistència adquirida davant la resta d'anàlegs, i és eficaç en profilaxi preexposició<sup>4,12</sup>.

Els inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids (ITINAN) no són fàrmacs preferents en aquesta indicació. Nevirapina està contraindicada per la xifra de limfòcits CD4<sup>+</sup>, que es considera normal (> 400 cèl·lules/μL) per definició en individus no infectats. Efavirenz tampoc seria un bon candidat per la freqüent intolerància neuropsiquiàtrica a curt termini i per la seva teratogenicitat potencial durant el primer trimestre d'embaràs, que contraindica el fàrmac en dones si hi ha la possibilitat d'embaràs per exposició sexual de risc. Tampoc rilpivirina seria un fàrmac òptim atesa la seva menor eficàcia en determinades situacions (càrregues virals de VIH elevades, CD4 baixos), per la qual cosa es pot extrapolar que no tindria l'eficàcia màxima per prevenir la infecció. A més, pateix interacció farmacocinètica significativa amb omeprazole (que és un fàrmac d'ús comú, sovint pres sense recepta mèdica) i requereix la presa amb aliments<sup>10,11</sup>.

**Taula 3. Pautes de PPE en pediatria** <sup>4,6,10,13</sup>

PAUTES DE PROFILAXI POSTEXPOSICIÓ EN PEDIATRIA			
	Nom comercial	Posologia	Cost per envàs #
Nens fins a dos anys	Zidovudina: Retrovir® suspensió 10 mg/ml 200 ml	> 9 kg: 12 mg/kg cada 12 h 9-30 kg: 9 mg/kg cada 12 h > 30 kg: 300 mg cada 12 h	8,43 €
	Lamivudina: Epivir® suspensió 10 mg/ml 240 ml	4 mg/kg cada 12 h (màxim 300 mg/dia)	15,76 €
	Lopinavir/ritonavir: Kaletra® suspensió 200-80 mg/ml 60 ml	10/2,5 mg cada 12 h (màxim 400/100 mg cada 12 h)	63,33 €
Nens de 2 anys a 12 anys o fins a 40 kg de pes	Tenofovir: Viread® granulat 33 mg/g (1 dosificador equival a 1 g) 60 g	6,5 mg/kg* cada 24 h (màxim 300 mg/dia)	69,60 €
	Emtricitabina: Emtriva® suspensió 10 mg/ml 170 ml	6 mg/kg cada 24 h (màxim 240 mg)	29,87 €
	Raltegravir: Isentress® comprimits mastegables de 25 i 100 mg	6 mg/kg cada 12 h (màxim 300 mg cada 12 h)	35,40 € (25 mg) 142,8 € (100 mg)
Nens de 12 anys o més o > 40 kg	Truvada® (emtricitabina/tenofovir)	1 comprimit cada 24 h	376,5 €
	Isentress® (raltegravir)	1 comprimit cada 12 h	399,6 €

\* Calculat a partir de tenofovir disoproxil. En cas de dosificar en funció de la sal de fumarat llavors són 8 mg/kg (33 mg tenofovir disoproxil = 40 mg de tenofovir disoproxil fumarat).

# Preus per envàs segons el nomenclàtor del CatSalut, desembre de 2014.

Respecte als inhibidors de la proteasa (IP), requereixen de la potenciació farmacocinètica amb ritonavir (inhibidor inespecífic de diversos isoenzims del complex del citocrom P450 hepàtic), el qual els sotmet a múltiples interaccions farmacocinètiques amb altres fàrmacs, algunes formalment contraïndicades i perilloses, que poden posar en risc la seguretat de la seva prescripció en PPE per a personal no especialitzat en el VIH en serveis d'urgències o centres d'atenció primària<sup>6,10,11,13</sup>.

Pel que fa als inhibidors de l'entrada, maraviroc tampoc es pot utilitzar atès que requereix de la determinació prèvia del tropisme del VIH, impossible en la situació de PPE.

Finalment, entre els inhibidors de la integrasa es troba l'elvitegravir que s'utilitza potenciat amb cobicistat (inhibidor inespecífic de diversos isoenzims del citocrom P450 hepàtic) i, per tant, presenta els mateixos problemes d'interaccions farmacocinètiques que els IP potenciat amb ritonavir. A més, elvitegravir està contraïndicat en pacients amb aclariment de creatinina < 70 ml/min i cal precaució amb aclariments entre 70-90 ml/min, per la qual cosa alguns candidats no podrien rebre el fàrmac, a banda que s'hauria de disposar sempre d'aquest paràmetre abans de prescriure el fàrmac<sup>6,10,11,13</sup>. Dolutegravir i raltegravir són fàrmacs òptims per a la seva administració en pautes de PEP<sup>14,15</sup>.

### Què hi diuen les guies?

Actualment, la majoria de guies recomanen la utilització d'un inhibidor de la integrasa no potenciat (raltegravir o dolutegravir) associat a emtricitabina i tenofovir, d'aquesta manera s'administra una pauta triple. Aquesta pauta, a diferència dels inhibidors de la proteasa, bloqueja simultàniament la retrotranscripció de l'RNA viral a DNA, i la integració del DNA viral al cromosoma humà<sup>4,5,13</sup>. Ambdós mecanismes actuen abans de la integració viral al DNA cel·lular, per la qual cosa té avantatge teòric en la prevenció de l'establiment de la infecció pel VIH respecte als inhibidors de la proteasa, que actuen amb posterioritat a la integració viral.

Ambdós inhibidors de la integrasa han estat comparats durant el tractament d'inici en un estudi aleatoritzat (sense resistència a la integrasa), el qual ha demostrat una eficàcia i tolerabilitat equivalents<sup>16</sup>. Dolutegravir té l'avantatge de l'administració una vegada al dia, si bé en una pauta de PPE de només 28 dies es considera poc rellevant. Raltegravir té actualment millor relació cost-eficàcia i àmplia experiència clínica. Totes dues combinacions són les pautes de referència en l'inici del tractament antiretroviral en individus amb infecció pel VIH, i s'han demostrat ben tolerades quan s'administren per a PPE, amb altes taxes de finalització del tractament, significativament més altes que les aconseguides amb les que inclou-



ien lopinavir/ritonavir<sup>7,8</sup>. A més, ha demostrat evitar interaccions farmacocinètiques potencialment peril·loso<sup>14</sup>. Finalment, la taxa de soques circulants amb resistència a inhibidors de la integrasa és actualment propera a zero<sup>10</sup>.

Si bé aquestes pautes recomanades d'entrada són més cares que d'altres combinacions utilitzades amb anterioritat, cal tenir en compte que la pauta triada ha de tenir la millor tolerabilitat possible a curt termini, ja que en cas contrari les taxes de discontinuació són elevades<sup>7,8,14</sup> i com a conseqüència es pot reduir potencialment l'eficàcia de la PPE administrada. D'altra banda, en cas d'aparició d'efectes adversos, obligaria a malbaratar dues opcions de tractament incrementant els costos. Per tant, a la llarga resulten ser més cost-efectives, ja que en ser millor tolerades i pràcticament no tenir interaccions, no requereixen canvis de tractament i aconsegueixen unes taxes de finalització més altes garantint l'objectiu final de la PPE: evitar la transmissió de la infecció.

Actualment són les pautes recomanades per a la PPE en les guies actualitzades<sup>4,6,8,13,15,17</sup>, encara que se'n poden usar d'altres (vegeu taula 2) en cas de resistències, riscos de toxicitat o no disponibilitat d'algun antiretroviral.

## Elecció dels fàrmacs antiretrovirals en situacions especials

### Per coneixement de resistències al cas índex

En casos excepcionals en què el cas índex de l'exposició sigui portador conegut d'infecció pel VIH amb fracàs virològic i resistència adquirida a antiretrovirals, el tractament ha de ser guiat per les resistències presents, o almenys tenint en compte els fàrmacs que han fracassat anteriorment.

Aquesta situació és complexa i cal que aquest tractament sigui dissenyat per un metge amb experiència en resistències del VIH. L'esquema escollit serà el mateix que s'utilitzaria per al rescat del cas índex. Atès que no es pot demorar l'inici de la profilaxi, si no es pot contactar amb un especialista en el VIH, el més recomanable és iniciar empíricament el mateix tractament que s'administra rutinàriament a tots els pacients i posar el pacient en contacte amb la unitat del VIH corresponent, on s'ha de revisar l'opció administrada.

### Dones embarassades

La pauta recomanada es pot utilitzar en dones embarassades. No obstant això, cal explicar a la dona i testimonis presents que aquests fàrmacs tenen la categoria B (dolutegravir i Truvada®) o C (raltegravir) de l'FDA durant l'embaràs. Això implica que malgrat disposar actualment d'àmplia experiència amb la

utilització de raltegravir i Truvada® (no de dolutegravir) en embarassades, ha de ser valorada la relació risc-benefici en cada cas. La primoinfecció pel VIH durant l'embaràs comporta un elevat risc d'infecció del nadó, per la qual cosa la relació risc-benefici d'administrar aquesta profilaxi serà sempre favorable si la PPE està indicada.

En casos en què es dubti raonablement sobre la seva utilització és millor iniciar la profilaxi a la primera valoració urgent, i aquesta pot ser suspesa a la unitat del VIH una vegada revalorada amb tota la informació disponible. Cal explicar aquesta situació a la pacient.

### Cas índex amb infecció pel VIH coneguda i càrrega viral controlada ben documentada (< 50 còpies/mL)

El risc de transmissió de la infecció per infectats pel VIH amb virèmia plasmàtica persistentment controlada (durant un període  $\geq 6$  mesos) per sota de 50 còpies/mL d'RNA del VIH és extremadament baix per via sexual (homosexual o heterosexual) o maternoinfantil. De fet, en un assaig clínic prospectiu i en una gran cohort, no s'ha documentat cap cas de transmissió sexual del VIH amb virèmia indetectable<sup>18</sup>. No obstant això, no hi ha dades en transmissió parenteral per punxada accidental, si bé per fisiopatologia no hauria de ser diferent.

Si és possible, cal sol·licitar una càrrega viral plasmàtica del cas índex si presenta infecció pel VIH. Totes les guies recomanen suspendre la PPE quan es disposi del resultat si la càrrega viral del VIH en el cas índex és indetectable en el moment del contacte de risc.

No hi ha acord actualment sobre què fer quan el cas índex té una càrrega viral indetectable del VIH (< 50 còpies/mL) en una mostra recent (1-3 mesos), i s'ha mantingut indetectable almenys 6 mesos amb anterioritat<sup>4,6,13</sup>. En aquesta situació, es pot ser menys procliu a prescriure PPE. En casos de contacte de molt alt risc, i quan no es pugui comprovar o no es disposi de la confirmació de supressió de la càrrega viral plasmàtica del cas índex en una mostra ben recent, es prescriurà igualment PPE fins disposar d'informació més definitiva en aquest sentit.

En exposició sexual amb un cas índex conegut, amb càrrega viral persistentment suprimida (< 50 còpies/mL), incloent-hi una mostra recent (< 1-2 mesos), pot no indicar-se PPE, després d'exposar riscos i beneficis al pacient.

A la resta de casos, i atès que no es pot estar segur que el cas índex hagi pogut suspendre el seu TAR des de la darrera mostra indetectable de la qual es disposa a l'historial, i en el moment del contacte de risc la seva virèmia no estigués controlada, es discutirà amb la persona exposada la indicació de la profilaxi cas per cas.

Com en situacions anteriors, en cas de dubte sempre és millor prescriure PPE i, en tot cas, a la unitat del VIH ja es revalorarà la discontinuació.

### Pacients amb patologia renal

Tenofovir està contraindicat en presència d'insuficiència renal o patologia renal tubular. En tots aquells pacients en què es conegui aquesta patologia o bé estiguin rebent fàrmacs nefrotòxics cal evitar aquest fàrmac.

En aquestes situacions es substituirà Truvada® per la combinació de zidovudina amb lamivudina ajustada segons la funció renal (vegeu taula 2).

### Nens

Excepte en el cas dels adolescents, que poden utilitzar la mateixa pauta antiretroviral que els adults, els nens han de rebre una pauta adaptada a la seva edat, tenint en compte que siguin fàrmacs aprovats per a l'edat pediàtrica<sup>4</sup>. Per exemple, a l'Estat espanyol tant tenofovir com raltegravir només estan autoritzats a partir dels 2 anys. També és important a l'hora d'escollir la pauta la disponibilitat de formulacions pediàtriques com suspensions orals o granulats per a nens que no poden ingerir comprimits o càpsules. A la taula 3 hi ha les recomanacions i dosificacions per a nens segons els trams d'edat.

### Conclusions (recomanacions)

La prevenció segueix sent la millor via en la lluita contra la infecció pel VIH. Per tant, la PPE mai hauria de substituir la prevenció primària del VIH i només s'hauria de considerar en determinades situacions en què es produïssin de forma esporàdica. La decisió d'usar PPE depèn del tipus d'exposició i de la situació virològica i clínica de la font i no sempre està recomanada. En cas d'iniciar PPE, la persona exposada s'ha de comprometre a fer el seguiment i completar 28 dies de tractament.

És important que els serveis d'urgències disposin d'un protocol per escrit sobre les actuacions i derivacions a seguir en cas d'exposició al VIH, amb disponibilitat de diagnòstic serològic ràpid i amb accés de 24 hores als fàrmacs utilitzats en la PPE, cosa que en la pràctica implica que haurien de disposar de "kits" d'inici amb la medicació recomanada en quantitat suficient per cobrir almenys tres dies fins que el pacient pugui assistir a la consulta especialitzada en VIH i d'aquesta manera assegurar l'inici de la PPE al més aviat possible, preferiblement en les dues primeres hores i fins a 24-36 hores després.

Des de l'inici de les primeres profilaxis basades en zidovudina, hi ha hagut un canvi cap als règims re-

comanats en l'actualitat, és a dir, cap a esquemes menys tòxics i més efectius, basats en tenofovir i inhibidors de la integrasa (raltegravir, dolutegravir). Aquests nous tractaments, malgrat ser **més cars que les opcions anteriors, han resultat ser millor tolerats i més simples, fet que s'ha traduït en unes millors taxes d'adherència**. De totes maneres, cal informar als pacients (preferentment per escrit en un full normalitzat adjunt) sobre la possibilitat d'aparició d'efectes indesitjables amb les pautes administrades, encara que siguin molt poc freqüents. En cas que apareguin, es disposa d'altres alternatives per poder finalitzar la profilaxi amb èxit.

### Bibliografia

1. ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial de sida 2013. [Consulta: 19 de gener de 2015. Disponible a: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_es\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_es_1.pdf)].
2. Woode Owusu M, Wellington E, Rice B, Gill ON, Ncube F i contributors. Eye of the Needle United Kingdom Surveillance of Significant Occupational Exposures to Bloodborne Viruses in Healthcare Workers: data to end 2013. December 2014. Public Health England, London.
3. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i la Sida de Catalunya (CEEISCAT) (SIVES). Informe SIVES 2012. Badalona, abril 2013. [Consulta: 19 de gener de 2015. Disponible a: [http://www.ceeiscat.cat/documents/SIVES\\_2012.pdf](http://www.ceeiscat.cat/documents/SIVES_2012.pdf)].
4. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de Consenso sobre Profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH, VHB y VHC en adultos y niños (actualización gener de 2015). [Consulta: 9 de febrero de 2015. Disponible a: [http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/borrador/2015/gesida-guiasclinicas-2015-BR-Profilaxis\\_VIH\\_VHB\\_VHC.pdf](http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/borrador/2015/gesida-guiasclinicas-2015-BR-Profilaxis_VIH_VHB_VHC.pdf)].
5. Landovitz RJ, Currier JS. Clinical practice. Postexposure prophylaxis for HIV infection. N Engl J Med. 2009 Oct 29;361(18):1768-75.
6. New York State Dept of Health AIDS Institute. HIV Prophylaxis following non-occupational exposure. October 2014 Update. [Consulta: 15 de gener de 2015. Disponible a: [www.hivguidelines.org](http://www.hivguidelines.org)].
7. Mayer KH, Mimiaga MJ, Gelman M, Grasso C. Raltegravir, tenofovir DF and emtricitabine for postexposure prophylaxis to prevent the sexual transmission of HIV: safety, tolerability, and adherence. J Acquir Immune Defic Syndr 2012; 59:354-359.
8. Jain S, Mayer KH. Practical guidance for nonoccupational postexposure prophylaxis to prevent HIV infection: an editorial review. AIDS 2014; 28:1545-1554.
9. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. May 1, 2014. [Consulta: 14 de gener de 2015. Disponible a: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>].
10. Drugs for HIV infection. Treat Guidel Med Lett. 2014 Feb;12(138):7-16.
11. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización gener de 2015). [Consulta: 28 de gener de 2015. Disponible a: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>].
12. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. N Engl J Med 2011;365:493-505.
13. New York State Dept of Health AIDS Institute. HIV Prophylaxis for Victims of Sexual Assault. October 2014 Update. [Consulta: 15 de gener de 2015. Disponible a: [www.hivguidelines.org](http://www.hivguidelines.org)].
14. McAllister J, Read P, McNulty A, et al. Raltegravir-emtricitabine-tenofovir as HIV non-occupational post-exposure prophylaxis in men who have sex with men: safety, tolerability and adherence. HIV Medicine (2014), 15, 13-22.
15. Expert Advisory Group on AIDS Providing expert scientific advice on HIV. Change to recommended regimen for post-exposure prophylaxis (PEP) in UK. [Consulta: 15 de gener de 2015. Disponible a: <https://www.gov.uk/>].
16. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet 2013; 381: 735-43.
17. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et al. Updated US Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to Human Immunodeficiency Virus and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. Infection control and Hosp Epidemiol 2013; 34(9):875-892.
18. Rodger A, Cambiano V, Bruun T, et al. HIV transmission risk through condomless sex if the HIV positive partner is on suppressive ART: PARTNER study. CROI, Boston, March 3-6, 2014. Abstract 153LB.

## A un clic...

### Harmonització farmacoterapèutica

Informes i dictàmens del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut.

- a) **Desvenlafaxina.** Tractament del trastorn depressiu major en adults.
- b) **Linaclotida.** Tractament simptomàtic de la síndrome de l'intestí irritable amb restrenyiment entre moderat i greu en adults.
- c) **Everolimús.** Càncer de mama avançat amb receptor hormonal positiu, HER2/neu negatiu, en combinació amb exemestà.
- d) **Simeprevir.** Tractament de l'hepatitis C crònica.
- e) **Sofosbubir.** Tractament de l'hepatitis C crònica.

### Recomanacions, avaluacions i guies

- a) **Quina evidència hi ha sobre l'administració conjunta de linezolid i vitamina B6? En iniciar un tractament antihipertensiu es recomana prescriure un o dos fàrmacs? En el maneig de la dermatitis atòpica en dones gestants quins són els antihistamínics d'elecció?** Biblioteca de consultes. CIM Virtual del CedimCat.
- b) **Restrenyiment en l'atenció primària.** 3 Clics. Atenció primària basada en l'evidència. Institut Català de la Salut.

### Seguretat en l'ús de medicaments

- a) **Risc de mort sobtada amb l'ús concomitant de cotrimoxazol i alguns inhibidors del sistema renina-angiotensina. Ziprasidona i risc de la síndrome de DRESS. Què cal notificar. Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS.** Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.
- b) **Resum de la Memòria anual 2014. Programa de prevenció d'errors de medicació de Catalunya.** Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya.

Data de redacció: **Març 2015**

En el proper número: **De la pregunta clínica a les fonts d'informació farmacoterapèutica**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Direcció:** Francesc Brosa Llinares

**Subdirecció:** Antoni Gilabert i Perramon

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madríguez, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Ramon Mora, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Rosa Rebordosa Masip

**Support tècnic:** CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Traversera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

