



PROFILAXIS ANTIRRETROVIRAL EN EMBARAZADAS INFECTADAS CON EL VIH/SIDA.

CONSENSO DE EXPERTOS

Integrantes: Ana Carvajal (Coordinadora), Elida Dapena, Rayza Parra, Morayma Hernández, María Graciela López y Neudes Rojas.

ATENCIÓN MÉDICA

A Toda mujer embarazada debe realizársele una prueba de Elisa para VIH en el primer trimestre, en caso de ser negativa se repetirá la prueba en el tercer trimestre.

- Si el Elisa es positivo para el VIH, realizar prueba confirmatoria: Western Blot o Inmunofluorescencia, la espera del resultado confirmatorio no debe demorar el inicio de la profilaxis anti-retroviral, sobre todo en la mujer pareja de VIH positivo, en las que el médico tenga alta sospecha de infección por el VIH, o en las que estén cursando el tercer trimestre del embarazo.
- En mujeres con prueba de VIH confirmatoria indeterminada (Western Blot), realizar un PCR, EN CASO DE NO PODER REALIZARLO, INDICAR PROFILAXIS ANTI-RETROVIRAL PARA EVITAR TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIRUS.
- Las embarazadas que acuden en la culminación del embarazo sin tener realizado Elisa para VIH, se recomienda pruebas de diagnóstico rápido, esto permitirá ofrecer zidovudina EV en la culminación del embarazo y al RN.

- A la paciente embarazada sero-positiva al VIH se le ofrecerá **Consejería** sobre su estado de infectada con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), en este sentido se le explicará en forma sencilla los riesgos de transmisión vertical, la importancia de iniciar la profilaxis anti-retroviral para evitar la infección en el Recién nacido y la posibilidad de tener un niño sano, esta consejería se realizará conjuntamente con la pareja
- La embarazada seropositiva al VIH debe ser evaluada por un equipo transdisciplinario: Infectología, obstetricia y otros servicios si el caso lo amerita (Medicina Interna, Neumonología etc)
- Evaluación por Psicólogo y/ o Psiquiatra.
- Controles regulares por la consulta externa, donde se evaluará: estatus clínico, inmunológico, virológico y vigilancia de los efectos colaterales de las drogas anti-retrovirales.
- Profilaxis con Trimetoprim Sulfa para Pneumocistis jirovecci en embarazadas con más de 14 semanas de gestación y niveles de Linfocitos CD4 menor de 200/por mm³.

Se sugieren los siguientes exámenes

EXAMENES
Hematología completa, VSG
Urea , creatinina ,glicemia, transaminasas , colesterol, triglicéridos.....
Examen de orina, heces
Serología para Hepatitis B, C, CMV, Epstein b,

VDRL
Serología toxoplasmosis
Sub-población linfocitaria y Carga Viral para VIH 1 ¹ , Test de resistencia ²
Ácido láctico
Cultivo de secreción vaginal para Estreptococo grupo B

¹ Dos a tres veces durante el embarazo, dependiendo de la semana de gestación cuando entra al programa.

² Ver indicaciones de test de resistencia en el capítulo de antirretrovirales.

³ Ácido láctico en ocasiones especiales (sospecha de acidosis láctica), ideal realizarlo de rutina en el último trimestre del embarazo.

DROGAS ANTIRRETROVIRALES EN LA EMBARAZADA

El suministro de tratamiento antirretroviral en las pacientes embarazadas es una emergencia y debe ser iniciado tan pronto se tenga el diagnóstico.

Las drogas antirretrovirales en la embarazada infectada con el VIH no diferirán de la no embarazada, las indicaciones se realizarán de acuerdo a los diferentes escenarios recomendados por el Comité de Expertos (13). Ver Anexo 1

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA ANÁLOGOS

NUCLEÓSIDOS

Primera elección:

- Zidovudina y Lamivudina.

Alternativa:

- Didanosina, Emtricitabina,
- Stavudina, Abacavir.

Datos insuficientes para recomendar:

- Tenofovir.

No indicar:

- Combinación de Didanosina más Estavudina, por peligro de acidosis láctica.

Incluir Zidovudina endovenosa en la culminación del embarazo y en suspensión en el Recién nacido (ACTG 076)

INHIBIDORES DE PROTEASA (IP):

Primera elección:

- Nelfinavir: 1250 mgs cada 12 hrs (5 tabletas de 250 mgs de Saquinavir cada 12 hrs)
- Saquinavir/Ritonavir : 1000/100 mgs cada 12 hrs. (2 tabletas de 500 mgs de Saquinavir más 100 mgs de Ritonavir cada 12 hrs)

Alternativas:

- Lopinavir/Ritonavir (4 cápsulas cada 12 horas)
- Indinavir

Datos insuficientes para recomendar:

- Atazanavir, Fosamprenavir, Amprenavir.

NO NUCLEÓSIDOS:

- **Nevirapina**

Es el único no nucleósido recomendado, no indicar en mujeres con niveles de Linfocitos CD4 mayor de 250, por rash y riesgo de toxicidad hepática incrementado.

Si la paciente viene recibiendo drogas anti-retrovirales y tiene incluido Efavirenz en el esquema, este debe ser sustituido por otra droga, debido a los potenciales efectos teratogénicos de la droga.

INHIBIDORES DE LA FUSIÓN:

- **Enfuvirtide:**

Datos insuficientes para recomendarlo.

OTRAS CONSIDERACIONES

Monoterapia y/o biterapia con drogas antirretrovirales en la embarazada se asocian con desarrollo de resistencia por lo cual deben evitarse estos esquemas.

ESQUEMAS RECOMENDADOS

- **Primera Elección:** AZT + 3TC + Nelfinavir.
- **Segunda Elección:** AZT + 3TC + Saquinavir /Ritonavir
- **Sospecha de Resistencia:** incluir en el esquema el IP: Lopinavir/Ritonavir.
- **No recomendado:** Nevirapina por los riesgos elevados de toxicidad hepática, especialmente en embarazadas con conteo de CD4 mayores de 250 cel/mm³, en estos casos, si se decide utilizar considerar riesgo/beneficio. En dosis única se

asocia con elevado porcentaje de resistencia, tanto en la madre como en el RN, pudiendo comprometer la elección del tratamiento futuro de la mujer embarazada..

EFFECTOS COLATERALES DE LAS DROGAS ANTIRRETROVIRALES DURANTE EL EMBARAZO

Se recomienda que la mujer embarazada seropositiva al VIH sea tratada igual que la mujer seropositiva no gestante, tomando en cuenta efectos teratogénicos de las drogas, edad del embarazo y combinaciones potencialmente tóxicas. El embarazo no ha de limitar la escogencia de las drogas antirretrovirales, no obstante el Comité de expertos recomienda tomar en cuenta los siguientes factores:

- 1- Cambios fisiológicos del embarazo que pueden ocasionar cambios en la dosis de la droga.
- 2- Efectos potenciales de las drogas sobre la mujer embarazada.
- 3- Efectos potenciales en el corto y largo plazo de las drogas antirretrovirales sobre el recién nacido, muchos de ellos desconocidos.

La profilaxis ARV, preferiblemente, ha de ser iniciada, después del primer trimestre, en virtud que en las primeras semanas del embarazo ocurre el mayor periodo de órgano génesis y se desconocen los efectos potenciales de estas drogas sobre el feto, la mayoría de las drogas ARV pertenecen a la clasificación B, C y D del FDA.

La gestante será informada sobre los riesgos conocidos y potenciales de estos medicamentos sobre su salud, la del feto y la del recién nacido, después de recibir dicha información la elección definitiva de las drogas antirretrovirales se realizará, previo consentimiento informado, conjuntamente con la paciente, adicionalmente se le informará que el control pre-natal regular y seguimiento del el recién nacido son muy importantes para detectar complicaciones asociados a estas drogas.

Los efectos colaterales asociados con mayor frecuencia al uso de las drogas antirretrovirales durante el embarazo son los siguientes:

- **Gastrointestinales:** nauseas, vómito y diarrea son los más frecuentes.

- **Hematológicos:** Anemia es uno de los efectos colaterales más frecuentes y conocidos asociados a la terapia antirretroviral tanto en la madre como en el recién nacido, descrita principalmente con la Zidovudina. Leucopenia y trombocitopenia podrían estar presentes.
- **Toxicidad Mitocondrial:** es uno de los efectos colaterales más preocupantes relacionado con el uso de drogas antirretrovirales en el embarazo; este severo efecto parece ser poco frecuente, sin embargo, es importante el seguimiento de todo niño expuesto a drogas antirretrovirales durante la gestación. La toxicidad mitocondrial es mayor cuando se utiliza Didanosina y Estavudina simultáneamente, por lo que esta combinación no se recomienda en embarazadas.
- **Toxicidad Hepática:** Nevirapina se asocia a rash y toxicidad hepática especialmente en embarazadas con niveles de CD4 mayor de 250 células por mm³, este efecto no ha sido reportado con dosis única de Nevirapina, se recomienda vigilancia estrecha de la función hepática en las gestantes que reciben dicha droga. Toxicidad hepática también ha sido asociada al uso de Inhibidores de Proteasa y Análogos Nucleósidos.
- **Hipersensibilidad:** puede presentarse con todas las drogas antirretrovirales, ha sido descrita con mayor frecuencia con el uso de Nevirapina.
- **Hiperглиcemia, prematuridad, bajo peso y eclampsia:** han sido descritos con el uso de IP, su verdadera frecuencia aun no ha sido determinada.
- **Ictericia y Litiasis Renal:** asociado al uso de Indinavir.

Recomendaciones para la vigilancia de los efectos colaterales asociadas a las drogas antirretrovirales:

- 1- Control hematológico, transaminasas y bilirrubina antes de la consulta pre-natal y cuando el médico lo determine si se detecta alguna anormalidad.
- 2- Vigilar aparición de rash.
- 3- Vigilancia de síntomas que hagan sospechar acidosis láctica: debilidad náuseas vómitos, cansancio fácil.
- 4- Llevar un registro de los efectos colaterales asociados a las drogas antirretrovirales durante el embarazo, así como de: prematuridad, bajo peso, malformaciones congénitas, muertes maternas y en el recién nacido.
- 5- Realizar Ácido láctico en sangre cuando sea posible su realización, idealmente en el tercer trimestre del embarazo, y cuando exista sospecha de acidosis láctica

ATENCIÓN OBSTÉTRICA

***Toda mujer embarazada seropositiva al VIH debe ser considerada caso prioritario.**

* Control pre-natal (preferiblemente) por la consulta de alto riesgo Obstétrico.

* Citología de cuello uterino de rutina

***Culminación del embarazo (Ver además anexo 2)**

- **Cesárea electiva** a las 38 semanas de gestación, (previo consentimiento informado) si la carga viral es mayor de 1000 copias por mm³, o si se desconoce cuantificación viral, en primigestas independientemente de la carga viral debe realizarse cesárea porque usualmente estas pacientes tienen un trabajo de parto prolongado y este factor ha sido implicado en la transmisión vertical del VIH.
- Usar antibióticos (Cefalotina o Cefalozina) profilácticos antes de la cesárea (una en el momento de la inducción de la anestesia) y luego dos dosis después.

- **Zidovudine endovenosa:** iniciar tres horas antes de la cesárea :dosis de carga a la dosis de 2 mgs /Kg. de peso a pasar en una hora, luego 1 mg/Kg. / hora en infusión continua hasta el pinzamiento del cordón.
- Evitar procedimientos invasivos en el recién nacido.
- Se prohíbe lactancia materna.
- Ofrecer esterilización quirúrgica, previo consentimiento informado.

ATENCIÓN DEL RECIÉN NACIDO

- El Recién nacido debe ser evaluado por neonatólogo y/o pediatra: Indicar leche de fórmula, iniciar Zidovudine **Dosis:** RN a término 2 mg/Kg. /dosis c/ 6h. (Presentación: suspensión 10 mg/ ml): seis a ocho horas después de nacido, durante 6 semanas.
RN pre-término: 2 mg/Kg./dosis, c/12 h e indicar c/8 horas después de la segunda semana de vida (neonatos de 30 semanas de edad gestacional) o a las 4 semanas (neonatos de menos de 30 semanas de edad gestacional)
- Iniciar a las 6 semanas Trimetoprim/Sulfa a 150 mg/m²SC/ 3 veces a la semana, hasta descartar la infección por VIH.
- El recién nacido debe ser referido a la consulta de **Pediatría, idealmente con Pediatra Infectólogo** quién se encargará de la atención de los niños nacidos de embarazadas seropositivas

CUANDO CAMBIAR LA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EN EL EMBARAZO

- Cuando la paciente reciba drogas con teratogenicidad potencial
- Pobre adherencia
- Evidencia de resistencia viral
- Efectos colaterales importantes

ERRORES Y OPORTUNIDADES PERDIDAS DE LA PROFILAXIS ANTI-RETROVIRAL DURANTE EL EMBARAZO

1. La oportunidad perdida más importante para la indicación de profilaxis antirretroviral durante el embarazo se debe a la **falta de un control pre-natal adecuado**, lo cual se traduce en la no realización de la prueba de Elisa durante la gestación, al no realizarse la prueba no se hace el diagnóstico y por lo tanto no se le puede ofrecer la profilaxis a la embarazada.
2. Tiempo perdido para la indicación de la profilaxis antirretroviral, en espera de examen confirmatorio.
3. No indicación de profilaxis antirretroviral en embarazo avanzado
4. No indicación de profilaxis antirretroviral en embarazadas con carga viral baja

¿QUE HACER EN MUJERES SEROPOSITIVAS AL VIH QUE DESEAN EMBARAZARSE?

- Asesoría y Consejería a la pareja que desea procrear.
- Evaluar estatus inmunológico, viral y clínico
- Incluir, en lo posible, ZDV en el esquema de drogas A-R
- Omitir drogas potencialmente teratogénicas
- Discutir riesgos beneficios de las drogas A-R
- Discutir riesgos de transmisión peri-natal
- Asesorar sobre Inmunizaciones.

RECOMENDACIONES

1. Formar equipos multidisciplinarios con personal experto lo cual garantizará que la embarazada seropositiva tenga acceso en forma rápida a la atención y control de su embarazo, lo cual incluye profilaxis anti-retroviral de alta eficacia, vigilancia de los efectos colaterales de las drogas anti-retrovirales, evaluación clínica, virológica e inmunológica y control por la consulta de alto riesgo obstétrico, lo cual asegurará un manejo adecuado tanto de la embarazada como del recién nacido.
2. Garantizar el acceso de la mujer a los servicios de salud reproductiva.
3. Garantizar el acceso universal de la prueba de Elisa para VIH a toda mujer embarazada.
4. Formar un Comité de fármaco vigilancia de efectos colaterales en embarazadas

ANEXOS

ANEXO 1

A continuación revisaremos los diferentes:

**ESCENARIOS CLÍNICOS DE LA PROFILAXIS ANTIRRETROVIRAL (A-R)
RECOMENDADOS EN LA MUJER EMBARAZADA PARA EVITAR LA TRANSMISIÓN
VERTICAL DEL VIH (13), Infografía 1**

Escenario 1

Embarazada infectada con el VIH, sin terapia A-R previa

Recomendaciones antirretrovirales basadas en los mismos parámetros de la no embarazada

- Iniciar profilaxis A-R de alta eficacia después del primer trimestre

- La Zidovudina debe ser incluida, en lo posible, en el régimen antirretroviral escogido.
- Discutir con la embarazada los riesgos y beneficios de las drogas antirretrovirales (A-R).

Escenario 2

Embarazada infectada con el VIH, que recibe terapia A-R durante el embarazo

Recomendaciones

- Si la embarazada acude después del primer trimestre: Continuar tratamiento A-R.
- Si la paciente tiene uno de los esquemas permitidos no cambiarlo.
- Omitir aquellas drogas con probables efectos teratogénicos sobre el feto, como el Efavirenz y combinaciones potencialmente tóxicas
- Si acude durante el primer trimestre: Discutir riesgos y beneficios de las drogas A-R
- Si acude comenzando el primer trimestre, suspender todas las drogas A-R (para evitar potenciales efectos tóxicos de las drogas A-R en el feto) y re-introducirlas simultáneamente a las 14 semanas.(para evitar el desarrollo de resistencia).
- En lo posible añadir Zidovudina al esquema de tratamiento elegido.
- Independientemente del régimen elegido en el pre-natal: Indicar Zidovudina endovenosa en la culminación del embarazo.

Escenario 3

Mujer embarazada -infectada con el VIH, que no recibió terapia antirretroviral durante el embarazo y que acude en trabajo de parto

Recomendaciones (una de las siguientes)

- Zidovudina EV durante el intra parto hasta el pinzamiento del cordón y luego ZDV en suspensión en el RN durante 6 semanas.
- Si no se dispone de ZDV endovenosa: Usar ZDV en forma oral: 100 mgs cada 3 hrs hasta el pinzamiento del cordón.
- Asesoramiento en el post-parto: para decidir tratamiento A-R apropiado.

Escenario 4

Recién Nacidos de madres infectadas que no recibieron terapia A-R durante el Embarazo

- Zidovudina oral en el RN durante 6 semanas, 6-12 hrs. después de nacido, si se sospecha resistencia: Combinar con otras drogas A-R

- Asesoramiento de la madre en el post-parto: evaluación inmunológica y virológica para decidir tratamiento A-R apropiado.

- Referir el Recién nacido a Pediatra Infectólogo.

ANEXO 2

MODO DE NACIMIENTO Y RECOMENDACIONES (Infografía 1)

Escenario A

Mujer con 36 semanas o más, infectada con el VIH, sin terapia A-R, carga viral para VIH y linfocitos CD4 están pendientes o no disponibles

Recomendaciones

- Iniciar terapia antirretroviral incluyendo Zidovudine.

- Aconsejar sobre cesárea electiva, discutir riesgos y beneficios

- En la cesárea: iniciar ZDV EV 3 hrs. antes de la intervención

- ZDV en el Recién nacido por 6 semanas

- Al culminar embarazo y de acuerdo a los niveles de carga viral y CD4, decidir continuar o discontinuar terapia A-R .

Escenario B

Embarazada infectada con VIH con inicio de terapia A-R combinada comenzando tercer trimestre, respuesta inicial con disminución de carga viral, pero niveles VIH-RNA por encima 1000 cop/mm³ a las 36 semanas.

Recomendaciones

- Continuar terapia A-R

- Informar que a pesar de que ella esta respondiendo a la terapia desconocemos si va a estar indetectable en la culminación del embarazo por lo que se aconseja cesárea electiva
- Discutir riesgos y beneficios
- En la cesárea: iniciar ZDV EV, 3 hrs. antes de la intervención

Escenario C

Mujer infectada, terapia A-R combinada altamente efectiva, con niveles VIH-RNA indetectable a las 36 semanas

Recomendaciones

- Continuar terapia A-R
- Informar que el riesgo de transmisión en este caso es bajo: menor de 2 %, aun con parto vaginal.
- No hay información sobre el beneficio de la cesárea en estas situaciones
- Informar sobre complicaciones de la cesárea y balancear riesgo-beneficio.

Escenario D

Mujer infectada que se ha elegido para realizar cesárea electiva que se presenta en inicio trabajo de parto o con ruptura de membranas de corta duración.

Recomendaciones

- **Iniciar Zidovudina Endovenosa en forma inmediata.**
- Si la dilatación es mínima: cesárea.
- Evitar procedimientos invasivos en el feto.

BIBLIOGRAFÍA

1. MMWR. Revised guidelines for HIV counseling , testing and referral ,CDC .2001;50(N°RR-19)
2. 2001 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA)
3. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med, 1994. 331(18):1173-80.
4. . Food and Drug Administration. FDA/Bristol Myers Squibb issues caution for HIV combination therapy with Zerit and Videx in pregnant women. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services; Jan 5, 2001
5. Mandelbrot L, Kermarrec N, Marcollet A, et al. Case report: nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy. AIDS, 2003. 17(2):272-3
6. De Santis M, Carducci B, De Santis L, et al. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. Arch Intern Med, 2002. 162(3): 355.
7. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET012 randomised trial. Lancet, 1999. 354(9181):795-802.
8. Cunningham CK, Chaix ML, Rekeciewicz C, et al., for the PACTG 316 Team. Development of resistance mutations in women on standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal HIV-1 transmission: a substudy of Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 316. J Infect Dis, 2002 186(2):181-8.
9. Hayashi S, Beckerman K, Homma M, et al. Pharmacokinetics of indinavir in HIV-positive pregnant women [letter]. AIDS, 2000. 14(8):1061-2.
10. Bryson Y, Stek A, Mirochnick M, et al, for the PACTG 353 Team. Pharmacokinetics, antiviral activity and safety of nelfinavir (NFV) in combination with ZDV/3TC in pregnant HIV-infected women and their infants: PACTG 353 Cohort 2. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 24-28, 2002. Seattle, WA. (Abstract 795-W).
11. Scott GB, Rodman JH, Scott WA, et al, for the PACTG 354 Protocol Team. Pharmacokinetic and virologic response to ritonavir (RTV) in combination with zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC) in HIV-10-infected pregnant women and their infants. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA. February 24-28, 2002. (Abstract 794-W).

12. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adults Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1: 2003 Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*, 2003. 37(1):113-28.
13. CDC. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States – Octubre, 2005
14. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet*, 1999. 353(9158):1035-9
15. Carneiro Marlenne. Programa Profilaxis Perinatal a las mujeres embarazadas VIH-1 que asisten a la Maternidad Concepción Palacios para Control Prenatal y/o Atención del Parto. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Marzo 1997.
16. Dr. Noren Villalobos .Características de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana en la región zuliana Vol. 62, N° 3, septiembre 2002 175 *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002;62 (3):175-187
17. Carvajal, Ana; Morillo, Marilin; Garrido. Elinor; López Mora, José; Aché, Alberto; Silva, Marisela; Guevara, Napoleón; Figueredo, Adayza; Redondo Maria, Guerra María E. Profilaxis antirretroviral en 80 embarazadas infectadas con el VIH. Hospital Universitario de Caracas. XII Congreso de la Asociación Panamericana de Infectología, el VI Congreso Venezolano de Infectología y el II Simposio Latinoamericano y del Caribe de transmisión sexual. Caracas. Venezuela. Mayo. 2005.

Infografía:

- 1- Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States - Octubre, 2005. Recuperado en <http://aidsinfo.nih.gov>
- 2- CDC. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. *MMWR* 2001;50(No. RR-19). Recuperado en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5019a1.htm>
- 3-Supplement: Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy March 23, 2004, recuperado en: http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/ST_032304.html