

Actualización 2021 del VII Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral

Coordinación y edición general:

Cristina Freuler

Romina Mauas

María Marta Greco



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

**Comisión
de VIH e ITS**

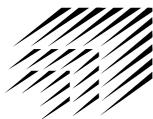
Actualización 2021 del VII Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral

Coordinación y edición general:

Cristina Freuler

Romina Mauas

María Marta Greco



S.A.D.I.
SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

**Comisión
de VIH e ITS**



GILEAD y el logo de GILEAD son marcas
registradas de Gilead Sciences, Inc. o sus compañías relacionadas
©2017 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.



Sociedad Argentina de Infectología-SADI
Actualización 2021 del VII Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral / 3a ed. -
Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Sociedad Argentina de Infectología, 2022.
226 p. ; 20 x 14 cm.

ISBN 978-987-48556-0-2

1. VIH. I. Título.
CDD 362.1969792

PRÓLOGO

El Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral es un documento elaborado por la Sociedad Argentina de Infectología a través de la Comisión de VIH e ITS. Su objetivo es reflejar el estado actual del conocimiento sobre la terapia antirretroviral y adaptarlo a la realidad global de nuestro país, constituyendo una herramienta de consulta para los y las profesionales de la salud que trabajan en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por VIH. Su primera edición data del año 2006 y se ha ido actualizando regularmente cada dos años, por lo cual, siendo el último de 2018-2019 correspondía su puesta al día.

Hasta la actualidad, la metodología para su elaboración ha consistido en la participación voluntaria y desinteresada de profesionales de la salud que tienen experiencia y trabajan en la temática en todo el país. Pero en esta oportunidad, se presentó el desafío de tener que revisar los contenidos en el contexto de una pandemia sin precedentes. Durante los años 2020-2021, la pandemia por Coronavirus generó una gran tensión en los servicios de salud con especial impacto en el área de la infectología. Es por ello que decidimos actualizar los contenidos del Consenso previo sin poder realizar nuestra habitual gran convocatoria de colegas para su revisión. De esta manera trabajamos principalmente los miembros de la Comisión y sólo frente a cambios sustantivos solicitamos la aprobación de quienes fueran autores o coordinadores previos del capítulo involucrado.

Nos enorgullece el resultado final logrado en el contexto de circunstancias mundiales y locales tan adversas y esperamos que siga siendo de utilidad para todo aquel profesional de la salud que deba tomar una decisión al respecto en su práctica diaria.

Deseamos expresar nuestro profundo agradecimiento no sólo a los autores y coordinadores sino también a la Comisión Directiva de SADI por su apoyo y a los laboratorios Gador, GSK, Janssen, MSD y ViiV Healthcare que nos ayudan para la impresión y difusión de este documento.

¡Muchísimas gracias!

Cristina
Romina
María Marta

COORDINACIÓN GENERAL Y EDICIÓN

Freuler, Cristina

Doctora en Medicina.

Especialista en Infectología y Clínica Médica.

Ex jefa de Infectología del Hospital Alemán, CABA.

Jefa de Departamento de Medicina Interna del Hospital Alemán.

Profesora Adjunta de la Universidad Católica Argentina y de la Universidad Austral.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Mauas, Romina

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas y Medicina Interna.

Coordinadora Médica de Helios Salud, Dr. Stamboulian, CABA.

Secretaria de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Greco, María Marta

Médica.

Especialista Consultor en Infectología.

Jefe de Clínica, Cátedra de Infectología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata.

Directora de Planes y Programas de Salud, Ministerio de Seguridad de la Provincia de Buenos Aires.

Médica de planta del Servicio de Infectología, Hospital Español de La Plata.

Coordinadora de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

COORDINADORES Y AUTORES DE CAPÍTULOS DE LA ACTUALIZACIÓN 2021

Aulicino, Paula

Bioquímica.

Laboratorio de Biología Celular y Retrovirus del Hospital de Pediatría

“Prof. Dr. J. P. Garrahan”, CABA.

Investigadora del CONICET.

Barbás, María Gabriela

Bioquímica.

Especialista en Virología.

Jefa del Departamento del Laboratorio Central del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba.

Basombrío, Adriana

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médica de planta de la Clínica San Jorge.

Coordinadora de Epidemiología de la Municipalidad de Ushuaia, Tierra del Fuego.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Bogdanowicz, Elizabeth

Médica.

Especialista en Infectología Pediátrica.

División Infectología. Hospital de Clínicas “José de San Martín” (UBA), CABA.

Miembro de la Comisión de Infecciones en Pediatría de la SADI.

Tesorera de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Bouzas, María Belén

Bioquímica.

Jefa de la División de Análisis Clínicos del Hospital “F.J. Muñoz”, CABA.

Brizuela, Martín

Médico.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Infectólogo pediatra Hospital General de Agudos “Vélez Sarsfield” (CABA) y Helios Salud (CABA).

Miembro del Comité Nacional de Infectología de la SAP, Comisión de Infecciones en Pediatría y Comisión de VIH e ITS de la SADI y del Comité de VIH de la SLIPE.

Bruno, Miriam

Médica.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Jefa de División de Promoción y Protección, Hospital General Dr. Carlos G. Durand.

Coordinadora del Equipo de Infecciones Materno-Infantil.

Diplomada en Calidad de la Atención de la Salud y Seguridad del Paciente.

Cagnoni, Adriana

Médica.

Especialista en Clínica Médica e Infectología.

Médica de Planta de Infectología del Hospital General de Agudos Enrique Tornú, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Cecchini, Diego

Doctor en Medicina.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médico de planta de la Unidad de Infectología, Hospital “Dr. C. Argerich.” CABA.

Coordinador de Desarrollo Científico y Médico de Planta, Helios Salud, CABA.

Ceriotto, Mariana

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas y Salud Pública.

Diplomada en Gestión Pública.

Médica de planta de Infectología del Hospital Zonal “Blas L. Dubarry”, Mercedes, Buenos Aires.

Cesar, Carina

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Fundación Huésped e Instituto Lanari (UBA), Buenos Aires.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Contarelli, Jorge

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Profesor Adjunto, Cátedra de Infectología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de la Plata.

Jefe del Departamento de Investigación y Docencia del Hospital Español de La Plata.

Médico del Centro de Estudio y Tratamiento Infectológico, La Plata.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Copertari, Gastón

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médico infectólogo del Hospital Bernardo Houssay, Vicente López.

Médico infectólogo de FUNCEI y Helios Salud, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Córdova, Ezequiel

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas y Farmacología Clínica.

Médico de planta del Hospital “Dr. C. Argerich”, CABA.

Investigador clínico y docente. Fundación IDEAA, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Cuello, Alejandra

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Jefa del Servicio de Infectología del Policlínico Regional Juan D. Perón, Villa Mercedes, San Luis.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Davaro, Mónica

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Jefa de Infectología de la Clínica Santa Isabel.

Infectóloga de Planta de la Clínica Bazterrica, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Detarsio, Federico Julián

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas y en Clínica Médica.

Instituto CAICI, Rosario, Santa Fe.
Hospital Alonso Criado, Esperanza, Santa Fe.
Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Durán, Adriana

Médica.
Magister en Epidemiología Gestión y Políticas de Salud.
Coordinación Salud Sexual Sida e ITS, Ministerio de Salud, CABA.

Durán, María Vanesa

Médica.
Especialista en Enfermedades Infecciosas.
Médica de planta de la unidad de infectología, Sanatorio Julio Méndez.
Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Ferrucci, Gladys

Médica.
Especialista en Infectología Pediátrica.
Infectóloga del Hospital Municipal de Tigre, Buenos Aires.

Fink, Valeria

Médica.
Especialista en Enfermedades Infecciosas.
Coordinadora de la Unidad de Estudios Clínicos, Dirección de Investigaciones Clínicas, Fundación Huésped.
Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Fridman, Vanesa

Médica.
Especialista en Enfermedades Infecciosas.
Docente Adscripta Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Buenos Aires.
Médica de Planta del Hospital de Clínicas “José de San Martín.” Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.
Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Gaiano, Alejandra

Médica.
Especialista en Infectología Pediátrica.
Especialista en Salud Pública.
Coordinadora del Programa de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

Huberman, Mara

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médica de planta de Helios Salud, Dr. Stamboulian, CABA.

Asesora médica de la revista VIHDA de la Fundación Helios.

Asesora médica (área infectología) laboratorio LKM/ Grupo Biotoscana.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Laplumé, Héctor Enrique

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Ex Presidente de la SADI.

Docente asociado de infectología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Laurido, Marcelo F.

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médico de Helios Salud, Dr. Stamboulian, CABA.

Levalle, Jorge Oscar

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médico de planta del Hospital Pirovano, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

López Papucci, Santiago

Médico.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Hospital de Niños “Víctor J. Vilela”, Rosario, Santa Fe.

Asesor en Pediatría del Programa Provincial de ETS y Sida, Santa Fe.

Martinez, Jorge

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médico de planta del Hospital Británico, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Mattarollo, Patricia

Médica.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Profesora Adjunta, Cátedra de Infectología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata.

Jefa de Trabajos Prácticos, Cátedra de Microbiología y Parasitología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata.

Coordinadora de la División Infectológica Inmunitaria de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Arturo Jauretche.

Mecikovsky, Débora

Médica.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Magister en Salud Pública.

Médica de la Superintendencia de Servicios de Salud.

Montes, José Luis

Médico.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Médico de planta, Stamboulian Servicios de Salud, CABA.

Miembro de la Comisión de Vacunas y de la Comisión de Infecciones en Pediatría de la SADI.

Moyano, Mónica

Médica.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Infectóloga del Hospital Gutiérrez de La Plata.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS y de Infecciones en Pediatría de la SADI.

Oliva, Stella Maris

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Ex Jefa de Unidad 10 de VIH/Sida.

Hospital de Enfermedades Infecciosas “F. J. Muñoz”, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Ortiz de Zárate, Marcela I.

Médica.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Coordinadora del Equipo de Prevención de Infecciones Perinatales,

Hospital Materno Infantil, Ramón Sardá, CABA.

Médica de Planta del Hospital Materno Infantil “Ramón Sardá”, CABA.

Parenti, Pablo Francisco

Doctor en Medicina.

Especialista en Clínica Médica.

Médico del Servicio de Retrovirus, IO y Hepatitis, Hospital Provincial del Centenario y del Instituto CAICI.

Docente de la Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

Patterson, Patricia

Médica.

Médica del Área de Investigación Clínica, Fundación Huésped, CABA.

Poggio, Juan Manuel

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas y en Clínica Médica.

Médico de planta del Servicio de Infectología del HIGA “Dr. Rodolfo Rossi”, La Plata.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Puentes, Teresita

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Jefa de la Unidad de Infectología Sanatorio Dr. Julio Méndez, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Ricart, Javier

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Docente Adscripto de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Buenos Aires.

Médico de planta del Hospital “F. J. Muñoz”, CABA, y del Servicio Penitenciario Federal.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI

Rolón, María José

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Jefa de División Infectología del Hospital de Agudos “Juan A. Fernandez”

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Rotryng, Flavio

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Jefe de Infectología y Control de Infecciones del Sanatorio Finochietto, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Salomón, Horacio

Investigador Superior del CONICET.

Profesor Adjunto (DE), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Director Regular del INBIRS. UBA-CONICET.

Sánchez, Marisa

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Jefa de la Sección Infectología del Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Sciannameo, Sergio

Farmacéutico.

Dirección de Investigaciones Fundación Huésped.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI.

Taicz, Moira

Médica.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Médica de Planta del Servicio de Epidemiología e Infectología Hospital Garrahan, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de SADI.

Torrado, Lidia

Médica.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Médica de Planta del Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”, CABA.

Trinidad, Patricia

Médica.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Médica de Planta en Helios Salud, Dr. Stamboulian, CABA.

Tudanca, Valeria

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas y Clínica Médica.

Médica de Planta de Infectología del Sanatorio Finochietto, CABA.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI

Zala, Carlos

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médico de Planta del Hospital Central de San Isidro.

Miembro de la Comisión de VIH e ITS de la SADI

Zapiola, Inés

Bióloga.

Unidad Virología Hospital Muñiz.

ÍNDICE

Abreviaturas.....	pág. 19
Niveles de evidencia.....	pág. 21
Calidad de la evidencia.....	pág. 21
Capítulo I Inicio de tratamiento antirretroviral en adolescentes y adultos	pág. 23
Capítulo II Con qué iniciar la terapia antirretroviral	pág. 33
Capítulo III Cambio de terapia antirretroviral por fallo virológico	pág. 57
Capítulo IV Cambio de tratamiento antirretroviral con carga viral suprimida.....	pág. 75
Capítulo V Farmacología de las drogas antirretrovirales	pág. 89
Capítulo VI Efectos adversos de la terapia antirretroviral.....	pág. 113
Capítulo VII Resistencia a drogas antirretrovirales y ensayos para su estudio en el laboratorio clínico	pág. 125
Capítulo VIII Prevención de la transmisión vertical del VIH	pág. 141
Capítulo IX Profilaxis preexposición	pág. 153
Capítulo X Profilaxis postexposición (ocupacional y no ocupacional	pág. 175
Capítulo XI Acceso al tratamiento antirretroviral	pág. 183
Capítulo XII Tratamiento antirretroviral en niños, niñas y adolescentes.....	pág. 193

ABREVIATURAS

3TC: lamivudina

ABC: abacavir

ADN: ácido desoxirribonucleico

Ag p24: antígeno p24

AINE: antiinflamatorio no esteroide

ALT: alanina aminotransferasa

AST: aspartato aminotransferasa

ARN: ácido ribonucleico

ARV: antirretroviral o antirretrovirales

ATV: atazanavir

ATV/r: atazanavir + ritonavir

ATV/c o ATV/COBI: atazanavir + cobicistat

AZT: zidovudina

BIC: bictegravir

CICr: clearance de creatinina

CMV: Citomegalovirus

COBI: cobicistat

CPK: creatinfosfoquinasa

CV: carga viral

CYP: citocromo p450

DOR: doravirina

DRV: darunavir

DRV/r: darunavir + ritonavir

DRV/c o DRV/COBI: darunavir + cobicistat

DTG: dolutegravir

EFV: efavirenz

EG: edad gestacional

ELISA: enzimoimmunoensayo

ETR: etravirina

EVG: elvitegravir

FPV: fosamprenavir
FPV/r: fosamprenavir + ritonavir
FTC: emtricitabina
FV: fallo virológico
HBs Ag: antígeno de superficie para hepatitis B
HSH: hombre que tiene sexo con hombres
INNTI: inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa
INTI: inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa
INSTI: inhibidor de la transferencia de cadena mediada por integrasa
IP: inhibidor de la proteasa
IP/r: inhibido de la proteasa + ritonavir
ITS: infecciones de transmisión sexual
LCR: líquido cefalorraquídeo
LPV: lopinavir
LPV/r: lopinavir + ritonavir
MAR: mutación o mutaciones asociada/s a resistencia
MVC: maraviroc
NVP: nevirapina
PCR: reacción en cadena de la polimerasa
PPE: profilaxis postexposición
PrEP: profilaxis preexposición
RAL: raltegravir
RN: recién nacido
RTV: ritonavir
SNC: sistema nervioso central
SIRI: síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
TAF: tenofovir alafenamida
T20: enfuvirtide
TARV: tratamiento antirretroviral
TBC: tuberculosis
TDF: tenofovir disoproxil fumarato
VHB: virus hepatitis B
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
VIH-ARN: ácido ribonucleico del VIH
VFGe: volumen de filtrado glomerular estimado

NIVELES DE EVIDENCIA

Categoría A

Recomendación fuerte. Evidencia de eficacia y substancial beneficio clínico soportan la recomendación para su uso. **Siempre debería ser ofrecida.**

Categoría B

Recomendación moderada. Moderada evidencia de eficacia o fuerte evidencia de eficacia, pero solamente limitado beneficio clínico, soportan la recomendación para su uso. **Usualmente debería ser ofrecida.**

Categoría C

Opcional. La evidencia de eficacia es insuficiente para soportar esta recomendación para su uso o en contra del mismo, o la evidencia de la eficacia podría no pesar más que sus consecuencias adversas (toxicidad, interacciones) o el costo.

CALIDAD DE EVIDENCIA QUE FUNDAMENTA LA RECOMENDACIÓN

- I.** Evidencia de por lo menos un estudio clínico aleatorizado y controlado.
- II.** Evidencia de por lo menos un estudio clínico bien diseñado sin aleatorización, de una cohorte o de estudios analíticos controlados de caso (preferentemente de varios centros) o de múltiples series de estudios o comunicaciones de eventos adversos graves de experimentos no controlados.
- III.** Evidencia de opiniones de expertos basados en su experiencia clínica, estudios descriptivos o reportes de comités de consulta.

CAPÍTULO I



INICIO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

**Consenso 2018 - 2019
y actualización 2021**

Coordinador:
Jorge Contarelli

Autores:
Federico Julián Detarsio,
Pablo Francisco Parenti,
Juan Manuel Poggio

INTRODUCCIÓN

RECOMENDACIONES GENERALES DE INICIO DE TRATAMIENTO

El tratamiento antirretroviral ha cambiado el curso natural de la infección por VIH con mejoría sustancial en la calidad y el tiempo de sobrevida. Induce supresión completa y sostenida de la replicación viral, lo que permite la recuperación de la función inmune; limita el reservorio viral, evita la progresión clínica y constituye actualmente la mejor estrategia de prevención de la transmisión en términos de eficacia. El inicio temprano promueve la disminución de la morbilidad y mortalidad asociadas, con impacto bien demostrado en el pronóstico.^{1,2}

SE RECOMIENDA OFRECER TARV A TODAS LAS PERSONAS CON VIH INDEPENDIENTEMENTE DE SU RECUENTO DE CÉLULAS CD4+ (AI).

Para asegurar el tratamiento temprano es fundamental mejorar el acceso al diagnóstico. En nuestro país aproximadamente un 17% de los infectados desconoce su situación y el 30.2% se diagnostica en forma tardía (menos de 200 células CD4+ o en etapa clínica avanzada), lo que se asocia a mayor morbimortalidad y costos.³ El inicio del TARV debe ser siempre precedido por un proceso de consejería y educación sobre los beneficios del tratamiento, la importancia de la adherencia y los riesgos potenciales asociados. Se debe informar sobre el impacto de la terapia en la transmisión (I=I: indetectable=intransmisible), ofrecer las vacunas que correspondan, prevenir e identificar la tuberculosis y otras infecciones oportunistas, asesorar sobre factores de riesgo de enfermedades crónicas, aconsejar sobre la prevención de otras infecciones de transmisión sexual y sobre salud reproductiva, y ofrecer la prueba de diagnóstico a la/s pareja/s sexuales y a otras personas de su entorno que se consideren en riesgo. Estas actividades, aunque importantes y necesarias, no deben demorar el comienzo de la terapia.

SE RECOMIENDA EL INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL MENOR TIEMPO POSIBLE DESDE EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO (AII)

Con la universalización del tratamiento antirretroviral, el primer desafío del médico será definir el momento adecuado para iniciarlo. Existe evidencia suficiente para empezar tratamiento tan rápido como sea posible, inclusive desde la primera consulta (inicio inmediato) donde se comunica el diagnóstico, siempre que el

médico perciba que el paciente esté preparado para hacerlo.^{4,5} Esta estrategia ha demostrado, en algunos trabajos, una mejoría en la adherencia, en el control virológico y una menor mortalidad en pacientes que inician tratamiento el mismo día en comparación con los tiempos estándares.^{6,7} El inicio rápido del TARV requerirá mejorar el vínculo con el sistema de salud y la disponibilidad operativa de personal, de fármacos y de servicios idóneos de conexión y acompañamiento.⁸ Factores clínicos y psicosociales pueden diferir el inicio. El mismo se ajustará en situaciones especiales como en contexto de infección oportunista o cuando se considere que el paciente no está preparado para afrontarlo. La voluntad y preparación del paciente serán variables que el médico deberá abordar para definir el momento óptimo.

Existen escenarios puntuales donde el inicio será más urgente, a saber: embarazo, condiciones definidoras de Sida, bajo valor de células CD4+, nefropatía vinculada a VIH, infección aguda y coinfección con hepatitis B y/o C.

RECOMENDACIONES DE INICIO DE TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

Inicio en el contexto de infección oportunista

En el caso de una infección oportunista en curso se recomienda iniciar el TARV lo antes posible (**AI**) realizando una evaluación clínica individual e integral que tenga en cuenta el riesgo de síndrome de reconstitución inmune (SRI), interacciones medicamentosas y suma de toxicidades.⁹⁻¹⁶ (Ver Guía de Prevención y Tratamiento de Enfermedades Oportunistas. SADI. Versión 2016)

Frente a las infecciones oportunistas como criptosporidiosis, microsporidiosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva, las cuales no tienen tratamiento efectivo disponible, o infección por *Pneumocytis jirovecii* para el que sí se dispone de tratamiento específico, el TARV debe indicarse de forma inmediata dado que la evolución clínica favorable depende de la mejoría del sistema inmune.

Las infecciones oportunistas en las que se plantea diferir el inicio de TARV son la tuberculosis y la criptococosis meníngea, debido a la mortalidad asociada al SRI.^{17,18}

En la tuberculosis activa extrameníngea con recuento de CD4+ menor a 50 cél./mm³, el inicio de TARV dentro de las 2 semanas de iniciado el tratamiento antibacilar es beneficioso (**AI**).^{19,20} En la tuberculosis activa extrameníngea con recuento de CD4+ mayor a 50 cél./mm³ y en la meningitis tuberculosa se puede considerar posponer el TARV hasta luego de las 8 semanas correspondientes a la primera fase del tratamiento de la tuberculosis (**AIII**).^{21,22}

En la criptococosis meníngea el tiempo de inicio del TARV depende de la gravedad de la meningitis y de la respuesta al tratamiento antifúngico.²³ Cuanto más

grave es la meningitis más debe diferirse el TARV, y cuanto mejor es la respuesta al tratamiento antifúngico, más temprano se puede iniciar. No se recomienda el inicio dentro de las primeras 3 semanas del comienzo del tratamiento antifúngico (**BII**). Si presenta deterioro neurológico, hipertensión endocraneana o menos de 5 cél./mm³ en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se recomienda diferir cinco semanas el inicio de TARV (**AI**).^{24,25} Considerar el comienzo de TARV entre las semanas 3 y 5 cuando se ha iniciado un tratamiento combinado con anfotericina + flucitosina y cuando luego de la tercera semana el LCR es estéril con signos de inflamación (**BII**).²⁶

Si la infección oportunista se presenta durante el transcurso de un TARV ya iniciado con anterioridad, este evento no debe ser motivo de suspensión del mismo (**AI**).

Inicio en el paciente con neoplasias

El diagnóstico de una neoplasia no debería retrasar el inicio del TARV. Para pacientes con Sarcoma de Kaposi cutáneo leve a moderado, el inicio temprano se ha asociado con mejoría de las lesiones sin requerir quimioterapia, salvo en algunos casos donde puede observarse inicialmente una progresión transitoria como manifestación de SRI.²⁷ En casos de linfoma no Hodgkin la supresión viral está asociada con una mayor supervivencia.^{28,29}

Inicio en controladores de *elite*

La indicación de inicio en controladores de *elite* (definidos como personas con carga viral indetectable y recuento de células CD4+ dentro de rango normal en ausencia de tratamiento) sigue siendo controversial excepto en los casos en los que se observa progresión de la enfermedad por VIH definida por disminución de células CD4+ o desarrollo de complicaciones relacionadas con el VIH (**AIII**). Un estudio mostró menor activación de linfocitos CD8+ y disminución en los marcadores de inmunoactivación con mejoría en la calidad de vida en los controladores de *elite* que iniciaron TARV en comparación con los que no lo hicieron.³⁰ Aún es incierto si esta reducción en la inmunoactivación se traduce en beneficios clínicos o si sobrepasa el riesgo de toxicidad por el TARV.

Algunas consideraciones apoyan el inicio del TARV en estos pacientes, como, por ejemplo, la evidencia de mayor activación inmune y daño endotelial³¹⁻³⁴ o la mayor frecuencia de hospitalización.³⁵

Los estudios START y TEMPRANO recomiendan fuertemente el inicio del TARV tan pronto como sea posible independientemente del nivel de células CD4+, por lo tanto, esperar o diferir el inicio del TARV para determinar si el paciente se comportará como un controlador de *elite* está fuertemente desaconsejado.

Si la decisión es no iniciar TARV, los pacientes deben ser controlados en forma

frecuente para detectar precozmente un eventual descenso de células CD4+, un incremento de la carga viral o la aparición de signos de complicaciones relacionadas con el VIH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373(9):795-807.
2. Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808-22.
3. Dirección de Respuesta VIH, ITS, Hepatitis Virales y TBC, Ministerio de Salud de la Nación. Boletín nro. 37 Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina. Buenos Aires, Argentina, 2020. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-sobre-el-vih-sida-e-its-en-la-argentina-ndeg-37>
4. World Health Organization (WHO). Guidelines for Managing Advanced HIV Disease and Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy. WHO website. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en/>. Publicación 2017. Acceso Julio 2020.
5. Rosen S, Maskew M, Fox MP, et al. Initiating Antiretroviral Therapy for HIV at a Patient's First Clinic Visit: The RapID Randomized Controlled Trial. *PLoS Med* 2016;13(5):e1002015.
6. Ford N, Migone C, Calmy A, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS* 2018;32:17-23.
7. Koenig S, Dorvil N, Devieux J, et al. Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV: A randomized unblinded trial. *PLoS Med* 2017;14(7):e1002357
8. Saag M, Benson C, Gandhi R, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2018;320(4):379-96.
9. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: A multicenter randomized strategy trial. *PLoSOne.* 2009;4(5):e5575.
10. Lawn SD, Török ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(1):34-42.
11. Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005;41(10):1483-97.
12. Naidoo K, Jithoo N, Yende N, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome following antiretroviral therapy initiation during tuberculosis treatment. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention 2011 (IAS 2011), Rome, Italy. Abstract WEAX0105.
13. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, et al. Incidence and risk factors of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected adults enrolled in the CAMELIA clinical trial (ANRS 1295/12160 - CIPRA KH001/10425) 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention 2011 (IAS 2011), Rome, Italy.. Abstract WEAX0104.
14. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Eng J Med* 2011;365(16):1482-91.

15. Boulware D, Bonham S, Meya D, et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in Cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis* 2010;202:963.
16. Makadzange A, Ndhlovu C, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and Cryptococcal meningitis in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010;50(11):1532-38.
17. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(2):130-4.
18. Torok ME, Farrar JJ. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365(16):1538-40.
19. Abdool Karim S, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365(16):1492-501.
20. Luetkemeyer A, Hogg E, Rooney J, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365(16):1482-91.
21. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365(16):1471-81.
22. Torok M, Yen N, Chau T, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52(11):1374-83.
23. Perfect J, Dismukes W, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50(3):291-322.
24. Bisson G, Molefi M, Bellamy S, et al. Early Versus Delayed Antiretroviral Therapy and Cerebrospinal Fluid Fungal Clearance in Adults With HIV and Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis* 2013;56(8):1165-73.
25. Boulware D, Meya D, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014;370(26):2487-98.
26. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, et al. Determinants of Mortality in a Combined Cohort of 501 Patients With HIV-Associated Cryptococcal Meningitis: Implications for Improving Outcomes. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;58(5):736-45.
27. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, et al. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis* 2012;54(3):424-33.
28. Gopal S, Patel MR, Yanik E, et al. Association of early HIV viremia with mortality after HIV-associated lymphoma. *AIDS* 2013;27(15):2365-73.
29. Gopal S, Patel MR, Achenbach C, et al. Lymphoma immune reconstitution syndrome in the center of AIDS research network of integrated clinical syndromes cohort. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):279-86.
30. Sax P, Li J, Segal F, et al. ART Reduces T Cell Activation and Immune Exhaustion Markers in HIV Controllers. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2018, Boston, Massachusetts. Abstract 229.

31. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, et al. Relationship between T Cell Activation and CD4+ T Cell Count in HIV Seropositive Individuals with Undetectable Plasma HIV RNA Levels in the Absence of Therapy. *J Infect Dis* 2008;197(1):126-33.
32. Pereyra F, Lo J, Triant V, et al. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 *elite* controllers. *AIDS* 2012;26(18):2409-12.
33. Huso PY, Hunt PW, Schnell A, et al. Role of viral replication, antiretroviral and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009;23(9):1059-67.
34. Krishna S, Wilson E, Sheikh V, et al. Evidence of innate immune system activation in HIV type 1-infected *elite* controllers. *J Infect Dis* 2014;2009(6):931-9.
35. Crowell T, Gebo K, Blankson J, et al. Hospitalization rates and reasons among HIV *elite* controllers and persons with medically controlled HIV infection. *J Infect Dis* 2015;211(11):1692-702.

CAPÍTULO II



CON QUÉ INICIAR LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Consenso 2018 – 2019

Coordinadora:
Teresita Puentes

Autores:
Adriana Cagnoni, Diego Caiafa,
Gabriela Betancourt Copello,
Jorge Martínez, Beatriz Salanitro.

Actualización 2021

Coordinadora:
Teresita Puentes

Autores:
Adriana Cagnoni, Jorge Martínez,
Valeria Tudanca

INTRODUCCIÓN

Para el inicio del TARV se recomienda una combinación de dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI), asociados a otro antirretroviral de alguna de las siguientes clases:

- Un inhibidor de la transferencia de cadena mediada por integrasa (INSTI)
- Un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r) o cobicistat (IP/c)
- Un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI)
ó
- Biterapia con dolutegravir (DTG) + lamivudina (3TC).

Los antirretrovirales recomendados para el inicio del tratamiento son los que se mencionan en la Tabla 1 (solo se incluyen drogas y formulaciones disponibles en Argentina).

Tabla 1. Fármacos antirretrovirales recomendados para combinar en esquemas de inicio

	Droga	Comentarios
INTIs	FTC o 3TC	Los datos existentes confirman la intercambiabilidad clínica de 3TC con FTC
	TDF	Evaluar riesgo de enfermedad ósea o renal. Coformulado con FTC y 3TC. No recomendado si ClCr < 50 ml/min (requiere ajuste de dosis)
	TAF	Coformulado con FTC en 2 dosis diferentes: <ul style="list-style-type: none">• 200/10 para utilizar con potenciador (ritonavir o cobicistat)• 200/25 para usar con DTG o RAL o INNTI. Coformulado con BIC/TAF25/FTC, DRV/c/TAF10/FTC, EVG/c/TAF25/FTC No recomendado si ClCr < 30 ml/min.
	ABC	HLA-B*5701 negativo antes de iniciar. HBsAg no reactivo. CV <100.000 copias/ml, excepto cuando está acompañado de DTG. Evaluar riesgo cardiovascular.
INSTIs	DTG	Alta barrera genética. Coformulado con ABC/3TC, TDF/3TC y solo con 3TC para biterapia. Puede indicarse en embarazadas y mujeres en edad fértil. Precaución con antiácidos y polivitamínicos que contienen Al/Ca/Mg.

INSTIs	BIC	Alta barrera genética. Coformulado con TAF/FTC. No hay datos disponibles para usar en embarazo. Precaución con antiácidos y polivitamínicos que contienen Al/Ca/Mg.
	RAL	Baja barrera genética. No disponible coformulado. En comprimidos de 400 mg cada 12 horas y 600 mg 2 comp. c/ 24 horas. Precaución con antiácidos y polivitamínicos que contienen Al/Ca/Mg.
	EVG/c	Baja barrera genética. Coformulado con TDF/FTC y TAF/FTC. Precaución con interacciones medicamentosas por cobicistat. Precaución con antiácidos y polivitamínicos que contienen Al/Ca/Mg.
IPs	DRV/r	Alta barrera genética. Precaución con interacciones medicamentosas por ritonavir.
	DRV/c	Coformulado con TAF/FTC. Precaución con interacciones medicamentosas por cobicistat. Alta barrera genética.
INNTIs	DOR	Es necesario tener el resultado de la prueba de resistencia previa al inicio. Disponible sola o en combinación fija con TDF/3TC.
	RPV	Es necesario tener el resultado de la prueba de resistencia previa al inicio. Con CV <100.000 copias/ml y CD4+ >200 cél./mm ³ . Solo disponible en combinación fija con TDF/FTC. Administrar siempre con alimentos (aproximadamente 400 calorías).
	EFV	Es necesario tener el resultado de la prueba de resistencia previa al inicio. Baja barrera genética. Disponible coformulado con TDF/3TC y TDF/FTC. No indicar en pacientes con depresión o intentos de suicidio.

La elección de un INSTI, IP o INNTI como tercera droga en la terapia inicial depende de la ponderación de múltiples variables, incluyendo: carga viral y recuento de CD4+ basales, disponibilidad del test de resistencia y sus resultados, status HLA-B*5701, necesidad de iniciar en forma inmediata el TARV, eficacia virológica demostrada (potencia, barrera genética/robustez de las drogas que conformarán el esquema), perfil de toxicidad y tolerancia, conveniencia (número de comprimidos, coformulaciones, frecuencia de dosis, etc.), interacciones, comorbilidades (incluyendo infecciones oportunistas, coinfecciones), embarazo en curso o potencialidad a estarlo (planificación familiar de la pareja), preferencias indi-

viduales y adherencia anticipada al esquema, disponibilidad y costos, entre otras consideraciones. Los resultados de ensayos clínicos controlados son la principal fuente de datos para considerar la eficacia comparativa de diferentes drogas. La “no inferioridad” o “superioridad” de una droga sobre otra en ensayos clínicos de registro se estima teniendo en cuenta los análisis de eficacia virológica, así como eventual discontinuación como resultante de intolerancia o toxicidad.

Teniendo en cuenta estas consideraciones se recomienda que el tratamiento esté basado en un INSTI de alta barrera genética + dos INTI: DTG + TDF/FTC o TDF/3TC o TAF/FTC o ABC/3TC o BIC/TAF/FTC o biterapia con DTG + 3TC
Se recomienda elegir esquemas coformulados que permitan indicar el TARV en un solo comprimido al día.

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

Para indicar un tratamiento que incluya ABC es necesario tener el resultado de la prueba de HLA-B*5701 negativo antes de iniciar, HBsAg no reactivo y evaluar el riesgo cardiovascular. Si se combina con DTG puede usarse independientemente del valor de la carga viral basal.

En cualquier caso, se recomienda realizar una prueba de resistencia previa al inicio del TARV (ver capítulo *Resistencia a drogas antirretrovirales* en este Consenso). Es necesario tener el resultado de la prueba de resistencia previo al inicio de tratamiento solo en caso de inicio con INNTI o con biterapia.

Para el **inicio rápido** del TARV podrían elegirse opciones en las que no fuera imprescindible esperar el resultado de la prueba resistencia basal, serología para hepatitis B y HLA-B*5701. Esto dependerá del tiempo que demoren estos estudios en cada lugar de atención.

DESCRIPCIÓN DE LOS FÁRMACOS DISPONIBLES (O PRÓXIMOS A ESTARLO) PARA INICIAR LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

a. Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTIs)

Dentro de los INTIs se recomienda el uso de coformulaciones. De las mismas, se encuentran disponibles en nuestro país: TDF/FTC, TDF/3TC, TAF/FTC y ABC/3TC. En el estudio ACTG A5202 se concluyó que los regímenes que conte-

nían ABC/3TC (combinados con EFV o ATV/r) en pacientes con CV elevada (≥ 100.000 copias/ml) tenían una tasa de supresión virológica menor que los regímenes que contenían TDF/FTC.² El ensayo clínico ASSERT fue diseñado principalmente para evaluar la seguridad de regímenes basados en TDF/FTC y ABC/3TC, ambos administrados con EFV. Los resultados evidenciaron que ambos regímenes son generalmente seguros. Sin embargo, la proporción de pacientes con CV <50 copias/ml a las 48 semanas fue significativamente superior con TDF/FTC versus ABC/3TC.³ Por lo expuesto, no se recomienda la asociación de ABC/3TC más INNTIs o ATV en pacientes con CV basal >100.000 copias/ml. Esta diferencia en respuesta virológica respecto de TDF/FTC no se demostró cuando ABC/3TC fue utilizado en combinación con DTG.⁴ Para incluir ABC en el régimen debe contarse previamente con una determinación negativa para la presencia de HLA-B*5701 con el fin de descartar el riesgo de hipersensibilidad.

Tenofovir alafenamida (TAF) es un profármaco oral de TNF. Actualmente se presenta coformulado: TAF/FTC, TAF/FTC/EVG/c, TAF/FTC/DRV/c y TAF/FTC/BIC.

Los datos de seguridad a largo plazo han aclarado las ventajas relativas de TAF y TDF. TAF tiene menor toxicidad ósea y renal, en especial cuando se lo utiliza en esquemas potenciados con ritonavir o cobicistat, y, por lo tanto, es particularmente ventajoso en personas en riesgo para dichas afecciones.⁵ A diferencia de TDF, que debe ser evitado en pacientes con un CICr <50 a 60 ml/min, los regímenes que contienen TAF parecen ser seguros y están aprobados por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) para su uso en pacientes con CICr de hasta 30 ml/min. TDF continúa asociándose con niveles de lípidos más bajos. Los niveles de colesterol LDL y HDL y los triglicéridos fueron más altos en los pacientes que recibieron TAF. El significado clínico de este hallazgo aún no está claro.⁶ En cuanto al aumento de peso, en el estudio DISCOVER ($n= 5.387$) se observó que los participantes incluidos en la rama de TAF aumentaron $1,1$ kg más que los pertenecientes a la rama de TDF. (Ver apartado más adelante).

b. Inhibidores de la transferencia de cadena mediada por integrasa (INSTIs)

A la fecha existen en Argentina cuatro compuestos de esta familia aprobados para uso clínico: raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y bictegravir. Estos fármacos presentan similitudes y diferencias en su farmacocinética, eficacia, perfil de seguridad, barrera genética y resistencia. En general, todos han demostrado buena tolerancia, rápida reducción de la CV plasmática, baja probabilidad de interacciones farmacológicas y escasos efectos metabólicos.⁷⁻⁹

Debido a su alta tolerabilidad, fácil posología y escasas interacciones, los tratamientos que incluyen INSTI de segunda generación (DTG, BIC) tienen mayor tasa de adherencia. Además, poseen más alta barrera genética por lo que se han posicionado como las drogas de elección a la hora de iniciar un tratamiento anti-retroviral.

En cuanto al perfil de resistencia, los INSTIs de primera generación (RAL y EVG) presentan menor barrera genética, y muestran resistencia cruzada entre ambos; mientras que DTG, BIC presentan mayor barrera genética y actividad sobre variantes con mutaciones a los INSTIs de primera generación.

En los últimos años, y, dada la mayor difusión de su uso, se ha observado con preocupación una tendencia al aumento de peso en las PVVIH bajo TARV con INSTIs (ver apartado más adelante).¹⁰⁻¹²

Varios estudios clínicos controlados han evaluado la eficacia y seguridad de esta familia de fármacos en combinación con TAF-TDF/FTC o ABC/3TC en pacientes *naive* y en fallo virológico. Recientemente también se ha demostrado la eficacia del DTG en biterapia con 3TC para inicio de TARV en pacientes seleccionados.¹³⁻¹⁵

Raltegravir

En pacientes *naive*, RAL en combinación con TDF/FTC comparado con la coformulación EFV/TDF/FTC demostró no inferioridad a semana 96 y superioridad en un análisis posterior a 240 semanas (estudio STARMRK).¹⁶ En este estudio de fase 3, se observó menor número de discontinuaciones, mayor número de pacientes con CV no detectable, mayor aumento en el número de linfocitos CD4+ y mejor perfil lipídico. Las diferencias en los puntos finales de eficacia no se modificaron en pacientes con valores basales de CV >100.000 copias/ml o niveles de CD4+ <200 cél./mm³. Posteriormente, en el estudio ACTG 5257 se demostró la superioridad de RAL sobre dos regímenes en base a IP (ATV/r o DRV/r) según el análisis combinado (fallo virológico y discontinuación por intolerancia o eventos adversos).¹⁷ Es importante tener en cuenta que, si bien la tasa de FV fue similar en las tres ramas, hubo mayor selección de variantes resistentes con RAL (menor barrera genética). Mas recientemente, el estudio ONCEMRK en pacientes *naive* demostró la no inferioridad de RAL 1.200 mg (2 comprimidos de 600 mg) una vez al día vs. RAL 400 mg dos veces al día, acompañados de TDF/FTC. No se observaron diferencias en el subgrupo de pacientes con CV elevada o recuento de células CD4+ bajos. Esta formulación, disponible en la actualidad, simplifica su posología.¹⁸

RAL es el fármaco con mayor experiencia clínica dentro de su clase y el que presenta menor posibilidad de interacciones farmacológicas. En combinación con drogas antituberculosas, ha demostrado seguridad y eficacia en pacientes tratados con rifampicina, utilizándolo en dosis de 400-800 mg dos veces al día. El estudio REFLATE TB2 fue el primer ensayo aleatorizado de fase III que comparó EFV con un TAR basado en INSTI en el contexto de la coinfección VIH-TB. A pesar de los prometedores datos virológicos y de PK del estudio en su fase II, no se pudo demostrar la no inferioridad de RAL 400 mg dos veces al día en comparación con EFV 600 mg una vez al día a las 48 semanas. Sobre la base de estos resultados, el uso de RAL 400 mg puede representar una alternativa sólo en pacientes seleccionados.¹⁹

Si bien es el INSTI con más datos acerca de su seguridad, por presentar una posología desfavorable (dos comprimidos de 600 mg cada 24 horas o un comprimido de 400 mg cada 12 horas) y una barrera genética más baja que otros compuestos de esta familia, actualmente se posiciona como opción alternativa.

Elvitegravir

EVG coformulado con COBI/TDF/FTC demostró no inferioridad en eficacia virológica al ser comparado con EFV/TDF/FTC²⁰ o con ATV/r + TDF/FTC.²² A las 48 semanas, la proporción de pacientes con CV no detectable en las ramas de EVG y EFV fue del 87,6% y 84,1%, respectivamente. El aumento en el recuento de CD4+ fue mayor con EVG comparado con EFV. El número de pacientes que discontinuaron por eventos adversos fue similar en ambas ramas, siendo las náuseas más frecuentes en los pacientes que recibieron EVG y los síntomas relacionados con el SNC, en los que recibieron EFV. Una mayor disminución del VFG se observó en los pacientes con EVG, aunque esta sería atribuible a un defecto en la secreción tubular de creatinina mediada por COBI.

Se encuentra aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT) coformulado con COBI/TAF/FTC. Los estudios principales en pacientes *naive* (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111) en los que se comparó la eficacia, seguridad y farmacocinética de EVG/COBI/FTC/TAF frente a EVG/COBI/FTC/TDF demostraron no inferioridad.⁶ En los ensayos realizados en pacientes *naive*, EVG/COBI/FTC/TAF se asoció con menor reducción de la densidad mineral ósea (medida por DEXA de cadera y columna lumbar) en comparación con EVG/COBI/FTC/TDF después de 48 semanas de tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal, la prevalencia de proteinuria clínicamente significativa (relación proteína/creatinina >200 mg/g) y albuminuria (relación proteína/creatinina ≥30 mg/g) disminuyó de 42% al inicio del tratamiento a 16% en la semana 48, y de 49% al inicio a 26% en la semana 48, respectivamente. Este efecto se pudo observar desde la primera semana del cambio a EVG/COBI/FTC/TAF desde un régimen que contenía TDF.

Por presentar mayores interacciones medicamentosas al incluir cobicistat en su formulación, la necesidad de administrarlo con alimentos y una barrera genética más baja que otros compuestos de esta familia, actualmente se posiciona como opción alternativa.

Dolutegravir

Se administra en una toma diaria sin necesidad de realce farmacológico. Ha sido evaluado extensamente en combinación con TDF/FTC y ABC/3TC en pacientes *naive*, demostrando no inferioridad vs. RAL (estudio SPRING-2, 96 semanas)¹⁷⁻²³ y superioridad vs EFV (estudio SINGLE, 144 semanas)¹⁸⁻²⁴ y DRV (estudio FLAMINGO, 96 semanas).¹⁹⁻²⁵ En pacientes con CV >100.000 copias/ml mantiene su eficacia aun en combinación con ABC/3TC. En el estudio ARIA que incluyó sólo

mujeres, la combinación fija de DTG/ABC/3TC demostró también superioridad sobre ATV/r + TDF/FTC, independientemente del recuento de CD4+, CV basal, edad y raza.²⁰⁻²⁶

En mayo de 2018 la OMS emitió una alerta de seguridad según los resultados del análisis interino²¹⁻²⁷ del estudio TSEPAMO realizado en Botswana, en el cual parecía haber mayor incidencia de defectos del tubo neural (DTN) en neonatos nacidos de mujeres que recibían DTG al momento de la concepción. Se examinaron 119.033 recién nacidos, con una incidencia total de DTN de 0,08%. 28.723 recién nacidos tenían madres VIH positivas. De los 1.683 cuyas madres se encontraban en TARV con DTG al momento de la concepción, hubo 5 DTN (0,30% de incidencia), en comparación con los 15 hallados entre los 14.792 recién nacidos de madres bajo otro TARV (incidencia 0,10%) y 70 entre 89.372 recién nacidos de madres VIH negativas (incidencia 0,08).²⁸ El estudio continúa, y en una presentación más reciente de datos preliminares,²⁹ se evidencia una disminución aún mayor de la incidencia de DTN con el uso de DTG al momento de la concepción: 0,19% de incidencia vs 0,11% con otros regímenes de ARV. Estos nuevos datos avalan su uso para mujeres en edad fértil, dado que los beneficios superan ampliamente los riesgos. Aun así, se recomienda consensuar con la paciente la elección del tratamiento. Para más información recomendamos remitirse al capítulo correspondiente.

Con relación a su farmacodinamia, hay que tener en cuenta que posee un efecto inhibitorio sobre el transportador tubular renal OCT2, induciendo un aumento en la creatinina plasmática sin alteración del VFGe, efecto similar al producido por otras drogas como rilpivirina y cobicistat. Se encuentra disponible en comprimidos de 50 mg o coformulado con ABC/3TC o con 3TC (biterapia). Constituye una alternativa de tratamiento en la coinfección con TBC; utilizado junto con rifampicina requiere ajuste de dosis a 50 mg cada 12 hs.²³⁻³⁰ Los estudios que evaluaron el aumento de peso en pacientes en TARV con INSTI muestran que DTG sería la droga de la familia que más asociada está a este efecto adverso.³¹ Su posología, alta barrera genética, posibilidad de uso en biterapia, tolerabilidad, escasas interacciones y costo (dada la existencia de genéricos) lo hacen en la actualidad una de las opciones preferidas para inicio.

Bictegravir

Este nuevo INSTI fue aprobado en coformulación con TAF/FTC tras los resultados a las 48 semanas de los estudios GS-US-380-1489 8 y GS-US-380-1490 9 que compararon la coformulación BIC/FTC/TAF con DTG/ABC/3TC y con DTG + TAF/FTC respectivamente. Dichos estudios demostraron la seguridad, tolerabilidad y la no inferioridad de la combinación de BIC/FTC/TAF contra ambos esquemas, alcanzando la supresión viral en el 92% y 89% respectivamente de los pacientes (todos ellos *naive* de tratamiento). Los resultados posteriores confirmaron que mantuvieron CV no detectable a las 96 semanas en el 88%³² y 89%³³ de los casos, y a las 144 semanas en el 82% y 84%³⁴ de los casos respectivamente, siempre manteniendo

adecuada tolerabilidad, escasos efectos adversos, sin emergencia de resistencia. Debido a que BIC/FTC/TAF no requiere la prueba de HLA-B*5701 e incluye TAF podría permitir el inicio rápido o el mismo día de la terapia en el ámbito clínico, aún en PVVIH coinfectadas con hepatitis.

Su posología, alta barrera genética, tolerabilidad y escasas interacciones lo hacen en la actualidad una de las opciones preferidas para inicio. Presenta como limitante el costo en algunos escenarios. Tampoco puede utilizarse junto con el tratamiento tuberculostático, cuando éste incluye rifampicina. Los resultados de un estudio confirmaron que la administración dos veces al día de BIC/FTC/TAF con RIF no mitiga suficientemente su efecto inductor.³⁵

Aumento de peso de INSTIs y TAF

Históricamente se relacionó el aumento de peso posterior al inicio del TARV como el retorno a un “estado saludable”. En los últimos años, se ha notado con preocupación una tendencia mayor al aumento de peso en PVVIH bajo TARV con INSTIs³⁶, especialmente DTG³¹ o BIC^{10, 11}, que en personas bajo otros regímenes de TARV, sobre todo si se combinan con TAF^{12, 36}, o ABC que parecería tener un efecto similar.^{11,37} Existe menos bibliografía en relación a BIC, pero parecería tener un efecto similar a DTG en cuanto al aumento de peso.¹¹ Si bien los INSTIs per se tienen un buen perfil metabólico, esta nueva evidencia genera incertidumbre acerca de si puede aumentar a largo plazo el riesgo de comorbilidades relacionadas al sobrepeso¹¹ (riesgo cardiovascular, alteraciones metabólicas, cognitivas, etc.), cuestiones que aún no tienen respuesta. Las mujeres, personas hispanas y de raza negra, así como los pacientes con recuento de CD4+ menores¹¹ o cargas virales mayores¹² parecerían tener mayor riesgo de aumento de peso. Aun así, los beneficios del tratamiento con INSTIs superan ampliamente los riesgos del aumento de peso, por lo que se los considera en el tratamiento de primera elección. Al iniciar un tratamiento con INSTIs se recomienda:^{10,11,37}

- Monitoreo del peso
- Advertir al paciente la posibilidad del aumento de peso, y hacer hincapié en las medidas higiénico dietéticas para evitarlo o disminuirlo.
- En pacientes con IMC > 30 (obesos) considerar alternativas, sobre todo si se coadministra con TAF.

c. Inhibidores de la proteasa

La coadministración de un IP con dosis bajas de RTV aprovecha la inhibición del metabolismo del CYP3A4 por este último, provocando un aumento de las concentraciones plasmáticas del otro IP (mayor biodisponibilidad) y generando mayor potencia inclusive frente a virus con susceptibilidad disminuida. La utilización de IPs potenciados con RTV ha mostrado ventajas, como su alta barrera gené-

tica y bajo riesgo de resistencia luego de falla virológica. El cobicistat, presenta propiedades inhibitorias similares al RTV, aunque con mayor especificidad por el CYP3A4 y sin actividad antiviral.³⁸ El potencial beneficio del uso de cobicistat es que se presenta coformulado con tres ARV: ATV, DRV, EVG. Sin embargo, debe tenerse en cuenta su perfil de interacciones medicamentosas (ver capítulo *Farmacología de las drogas antirretrovirales*).

Las desventajas de los regimenes que incluyen IP, comparados con otros grupos de drogas, son la mayor incidencia de trastornos gastrointestinales y metabólicos (dislipidemia, redistribución de la grasa corporal, resistencia a la insulina, etc.), mayor cantidad de comprimidos por día y mayor probabilidad de interacciones con otros fármacos. Adicionalmente, los IPs podrían estar asociados a anomalías de la conducción cardíaca (prolongación del intervalo PR y QTc).³⁹

Atazanavir

(aclaración: se discontinuó su producción a partir de diciembre de 2021, según comunicado del fabricante)

Constituye uno de los IP potenciados más utilizados en nuestro país en los últimos años luego de haberse demostrado similar eficacia virológica respecto a LPV/r, pero con mejor perfil de tolerancia y menores alteraciones metabólicas. El estudio CASTLE comparó ATV/r vs. LPV/r, ambos combinados con TDF/FTC. Las dos ramas mostraron similar eficacia antiviral a 96 semanas; sin embargo, ATV/r tuvo mayor recuperación inmunológica en aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento con menor nivel de CD4+, mejor tolerancia y perfil lipídico favorable.³⁹

También demostró ser no inferior a EFV en el ensayo clínico ACTG 5202, donde la asociación ATV/r + ABC/3TC demostró inferioridad con respecto a ATV/r + TDF/FTC en el subgrupo de pacientes con CV >100.000 copias/ml.⁴⁰ En el estudio BMS-089, ATV/r mostró mayor supresión virológica que ATV solo y menor aparición de resistencia, por lo que no se recomienda iniciar tratamiento con ATV sin ritonavir.⁴¹ Como se comentó previamente, el estudio ACTG A5257 comparó ATV/r, DRV/r y RAL, todos en combinación con TDF/FTC, demostrando similar eficacia virológica a 96 semanas con los tres esquemas utilizados. Sin embargo, cuando se consideró la eficacia por tolerabilidad, la rama ATV/r fue inferior a RAL y DRV/r, ya que presentó mayor discontinuación o cambio de tratamiento debido al aumento de la bilirrubina indirecta, ictericia o toxicidad gastrointestinal. El perfil lipídico favoreció a la rama de RAL sobre las dos ramas de IPs.¹⁷ Sin embargo, en el subestudio metabólico A5260s, la rama de ATV/r mostró progresión más lenta en el engrosamiento de la íntima media carotídea vs. las ramas de RAL y DRV/r.⁴²

Atazanavir/cobicistat (se discontinuó su producción a partir de diciembre de 2021)

Combina a dosis fijas ATV 300 mg y cobicistat 150 mg. Como se comentó pre-

viamente, COBI es un inhibidor selectivo de las enzimas del citocromo CYP3A, potenciando la exposición sistémica a los sustratos del CYP3A (como ATV). Es un análogo estructural de ritonavir, aunque a diferencia de este último, no presenta actividad antirretroviral. Una de sus principales ventajas es la simplificación de la pauta posológica, ya que está disponible coformulado.

Los datos de los estudios farmacocinéticos de COBI en voluntarios (GS-US-236-0118 y GS-US-216-0124) muestran que no es necesaria ninguna precaución especial en pacientes con insuficiencia renal, excepto en aquellos pacientes a los que se les vaya a administrar en combinación con medicamentos que sí requieran un ajuste de dosis en función del ClCr, y tengan un ClCr < 70 ml/min; esto es debido a la ausencia de datos en estos pacientes. Sin bien no se recomienda en pacientes con enfermedad renal terminal, no se observaron efectos adversos graves cuando se utilizó en pacientes en hemodiálisis crónica.⁴³

Darunavir/ritonavir

Desde los estudios iniciales en pacientes *naive* hasta la fecha, ha sido ampliamente comparado con fármacos dentro y fuera de su clase. Actualmente se reconoce que es el IP con mayor potencia y barrera genética. Adicionalmente, la frecuencia de eventos adversos gastrointestinales y metabólicos son menores que los observados en el pasado con LPV/r⁴⁴, posicionándolo con mejor perfil de seguridad respecto a los IP disponibles hasta ese momento.

Más recientemente, el estudio ACTG A5257 comparó de manera aleatorizada las tres terapias consideradas estándar al momento del estudio: ATV/r, DRV/r y RAL, siempre en combinación con TDF/FTC. En el análisis de eficacia combinada (por falla virológica y tolerabilidad) DRV/r fue superior a ATV/r pero inferior a RAL. Los cambios lipídicos fueron similares en las ramas de ATV/r y DRV/r, pero mayores que en la rama que incluyó el INSTI. Como se mencionó previamente, si bien la tasa de FV fue similar en las tres ramas, hubo mayor selección de variantes resistentes con RAL por su menor barrera genética.⁴⁵ Actualmente en la Argentina se encuentra disponible en comprimidos de 400 mg o 600 mg o coformulado con ritonavir (darunavir 600 mg u 800 mg + ritonavir 100 mg en un solo comprimido), lo que favorece la adherencia.

Darunavir/cobicistat

Es un medicamento que combina darunavir 800 mg y cobicistat 150 mg. Para inicio de tratamiento el régimen de dosis recomendado es de un comprimido al día administrado con comida. En julio de 2.018 la FDA aprobó la combinación de DRV/COBI/TAF/FTC en un solo comprimido de una toma diaria para el tratamiento de pacientes *naive*. La aprobación se basó en un estudio aleatorizado multicéntrico doble ciego de fase 3 de no inferioridad en el que se evaluó DRV/COBI/TAF/FTC coformulado en un comprimido vs DRV/c + TDF/FTC, en pacientes

naive con ≥ 1.000 copias/ml de CV y con un recuento de CD4+ >50 cél./mm³ (Estudio AMBER). A las 48 semanas DRV/COBI/TAF/FTC demostró no inferioridad frente a DRV/c + TDF/FTC, logrando una CV < 50 copias/ml en 91,4% y 88,4% respectivamente.⁴⁶ Estos datos fueron confirmados en el análisis a las 96 semanas.^{47,48} No se observó emergencia de mutaciones asociadas a resistencia frente a IP en los pacientes que fallaron. Presentaron menos tasas de alteraciones en la adherencia los pacientes que recibieron preparados coformulados ($p=0,022$).⁴⁹ Este es el primer y único tratamiento que incluye un IP coformulado en un solo comprimido para una toma diaria. Su principal ventaja es la simplificación de la pauta posológica en pacientes que por algún motivo deban iniciar con IP. DRV/c no se recomienda durante el embarazo debido a un marcado descenso ($>50\%$) en los niveles de DRV y cobicistat, lo que podría generar fallo del tratamiento y riesgo de transmisión perinatal.⁵⁰

d. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

Efavirenz

Los esquemas de primera línea que incluyen dos INTIs y EFV fueron hasta hace poco tiempo estándares para el inicio de la terapia antirretroviral con los cuales se han comparado la mayoría de los nuevos esquemas, debido a su alta eficacia y su administración en una sola dosis diaria. Se encuentran disponibles coformulaciones de una sola toma diaria: EFV/TDF/FTC o 3TC, lo que favorece la adherencia al tratamiento. Sin embargo, en Argentina se ha demostrado una alta prevalencia de resistencia primaria a INNTIs; según datos reunidos por la OMS la resistencia primaria a INNTIs fue de 10, 9%,⁵¹ alcanzando en otro estudio el 13%.⁵² Por este motivo se recomienda una prueba de resistencia previa a su utilización.

La mayor limitación para el uso sostenido de EFV es la tolerancia a los efectos adversos sobre el SNC, principal causa de la menor eficacia observada en los estudios comparativos con esquemas que incluyen INSTIs.^{53, 54} Elevaciones de los triglicéridos y el colesterol pueden ser una desventaja potencial para aquellos sujetos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y/o antecedentes de hiperlipidemia. Un aspecto a favor es que EFV puede ser administrado con rifampicina en sujetos coinfectados con TBC sin necesidad de ajuste de dosis.

Rilpivirina

Está disponible solo en coformulación con TDF/FTC y se administra una vez por día. Los estudios comparativos con EFV mostraron menor eficacia en pacientes con CV >100.000 copias/ml y CD4+ <200 cél./mm³, por lo cual no debe usarse en esas condiciones.⁵⁵ Debe ser administrado después de la ingesta de comidas que contengan aproximadamente 400 calorías. No debe administrarse con otras drogas que puedan inducir la prolongación del QTc.

Doravirina

Doravirina (DOR) es un nuevo fármaco de la clase. DOR es un INNTI eficaz frente a virus portadores de las mutaciones 103A, 181C, 190A, 138L y la doble mutación 103A/181C con un perfil farmacocinético favorable en adolescentes y adultos.⁵⁶ Su eficacia para el uso en individuos *naive* fue evaluada frente a EFV/FTC/TDF en un estudio aleatorizado fase 3 de no inferioridad en el que se evaluó DOR coformulado con TDF/3TC. A las 48 semanas habían logrado una CV <50 copias/ml 84,3% y 80,4% de los pacientes tratados con DOR y EFV respectivamente. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de efectos adversos (rash cutáneo, vértigo, alteraciones del sueño y alteración del sensorio) que fue menor en la rama DOR como así también se observó un perfil lipídico favorable frente a EFV.⁵⁷ Estos datos se confirmaron a las 96 semanas, en que se observó CV <50 copias/ml en 77,5% y 73,6% de los pacientes con DOR y EFV respectivamente. Así mismo se confirmó una menor frecuencia de efectos adversos con similares hallazgos en el perfil lipídico favorable en la rama DOR.⁵⁸ En los pacientes que fallaron a DOR y EFV la frecuencia de emergencia de resistencia fue similar, pero DOR parece utilizar una vía diferente a otros INNTI, lo que podría ser ventajoso. Otro estudio comparó DOR con DRV/r, ambos acompañados por ABC/3TC o TDF/FTC. DOR fue no inferior a semana 48 (84% y 80% respectivamente).⁵⁹ Posteriormente se confirmó la no inferioridad a las 96 semanas de DOR vs DRV/r en lograr una CV <50 copias/ml lo que se logró en 73% y 66% respectivamente; incluso en pacientes con CV >100.000 copias/ml y recuentos de CD4+ <200 cél./mm³. El aumento en los niveles de CD4+ fue similar ambas ramas (224,1 y 206,7 cél./mm³ para DOR y DRV/r respectivamente).⁶⁰

INICIO DE TARV CON BITERAPIA

Varios estudios compararon la eficacia de RAL junto a un IP/r (ATV/r, LPV/r, DRV/r) vs. la triple terapia estándar para el inicio del tratamiento.^{61,62} Sin embargo, casi ninguno de ellos logró demostrar no inferioridad, ya sea por razones estadísticas o por menor eficacia y/o seguridad. El ensayo europeo aleatorizado NEAT-001/ANRS143 reclutó 805 pacientes y comparó la asociación DRV/r + RAL con DRV/r + TDF/FTC. En el subgrupo de pacientes con CV >100.000 copias/ml y/o CD4+ <200 cél./mm³, el esquema DRV/r + RAL no alcanzó la no inferioridad.⁶³

El estudio GARDEL fue un ensayo abierto de fase III que comparó seguridad y eficacia de una terapia dual con LPV/r + 3TC con un tratamiento estándar en pacientes *naive*. Los participantes fueron distribuidos de forma aleatoria a recibir LPV/r 400/100 mg + 3TC 150 mg, ambos dos veces al día, o un régimen estándar de LPV/r + 2 INTIs (TDF/FTC o 3TC, ABC/3TC o AZT/3TC). A las 48 semanas,

88% de los participantes que recibieron terapia dual y 84% de los pacientes con terapia triple lograron CV indetectable. Este estudio demostró la no inferioridad de la terapia dual respecto a la triple terapia estándar independientemente de la CV basal. El régimen de terapia dual mostró menos discontinuación debido a mejor tolerancia.⁶⁴

Otro estudio más reciente de terapia dual en pacientes *naive* fue el estudio ANDES (abierto, aleatorizado), que comparó DRV/r 800/100 mg coformulado + 3TC 300 mg vs. DRV/r 800/100 mg + TDF/3TC. Los datos a 48 semanas demostraron la no inferioridad de la terapia dual, tanto en subgrupos con $< o > 100.000$ copias/ml.⁶⁵

En un subanálisis de los estudios Gardel y Andes, no se encontró diferencia en la cantidad de pacientes con un cociente $CD4+/CD8+ > 1$ con los pacientes tratados con triple terapia; incluso en aquellos mayores de 50 años, con $CD4+ \leq 200$ cél./mm³ o CV > 100.00 copias/ml.⁶⁶

Los estudios doble ciego, aleatorizados, GEMINI 1 y 2, desafiaron el paradigma de la terapia triple al demostrar (a la semana 48, 96 y 144) la no inferioridad de la biterapia con DTG/3TC vs. DTG más TDF/3TC para alcanzar la supresión virológica en pacientes *naive*, con CV < 500.000 copias/ml y sin evidencia de coinfección con hepatitis B (86% con biterapia vs 89,5% con tres drogas). A destacar, entre los pacientes que iniciaron TARV con $CD4+ < 200$ cél./mm³, hubo menos proporción de participantes con CV no detectable (68,3% con biterapia vs 87,5% con tres drogas), pero la mayoría de los casos correspondieron a razones no relacionadas con el tratamiento. No se demostró emergencia de resistencia.^{13,14,74}

RECOMENDACIONES

Luego de analizar los datos presentados anteriormente, en estas recomendaciones resumimos tres categorías de tratamiento: regímenes preferidos, alternativos y no recomendados.

- Regímenes preferidos:** recomendados como regímenes iniciales para la mayoría de las personas con VIH, en base a eficacia virológica demostrada, perfil de toxicidad-tolerancia y posología favorable.⁶⁷⁻⁷⁴

DTG/TDF/3TC *	A1	o Alta barrera genética. o DISPONIBLES COFORMULADOS en un comprimido para administrar cada 24 hs.
BIC/TAF/FTC #	A1	
DTG/ABC/3TC °	A1	

	DTG	TDF/FTC o TDF/3TC o TAF/FTC#	A1	o Alta barrera genética o 2 comprimidos cada 24 hs. o TDF no iniciar con ClCr <50 ml/min
	DTG	ABC/3TC	A1	Uso de ABC: o Con HLA-B*5701 negativo. o Valorar riesgo cardiovascular. o Con HBs Ag negativo.
	DTG/3TC=		A1	o Con CV <500.000 copias/ml o Prueba de resistencia basal que asegure sensibilidad a 3TC o Con HBs Ag no reactivo
	DTG	3TC	A1	
Mujer en edad fértil con deseo de concebir	DTG/TDF/3TC			Se recomienda ofrecer los mismos tratamientos que a la población o general informando que el riesgo de malformaciones del tubo neural al concebir tomando o no tomando DTG es 1,9 vs 1,1 por mil (diferencia no significativa).
	DTG	TDF/FTC TDF/3TC		
		ABC/3TC		En caso de embarazo, no se recomienda mantener BIC si lo venía recibiendo, pero puede continuar DTG.
Embarazadas	DTG	TDF/3TC o TDF/FTC	A3	o Prueba de resistencia basal siempre en embarazadas.
	DTG/TDF/3TC			o BIC sin datos
Coinfección TBC	DTG	TDF/3TC TDF/FTC		o Utilizar DTG 50 mg cada 12 hs. por interacción con rifampicina

° Con HLA-B*5701 negativo. Con HBs Ag negativo. Valorar riesgo cardiovascular. # En pacientes con IMC >30 (obesos) considerar alternativas debido al riesgo de aumento de peso con INSTI, sobre todo si se coadministra con TAF. * Coformulado solo disponible en sistema público de salud. = no hay estudios concluyentes sobre el uso de biterapia con CD4+ <200 cél./mm³

2. **Regímenes alternativos:** son regímenes eficaces y tolerables, pero con algunas desventajas como interacciones medicamentosas, baja barrera genética, mayor número de comprimidos diarios o requerimiento de alimentación. En algunos casos los regímenes alternativos pueden ser los preferidos.

DRV/cobi/TAF/FTC			A1	Precaución con Interacciones medicamentosas
DRV/r 800/100	TDF/3TC o TDF/FTC		A1	
		ABC/3TC	B2	CV <100.000 copias/ml con ABC
EVG/cobi/TAF/FTC EVG/cobi/TDF/FTC			B1	o Barrera genética menor que otros INSTI o Precaución con interacciones medicamentosas
RAL 400 o RAL 600	TDF/FTC o TDF/3TC		B1	Barrera genética menor que otros INSTI
	TAF/FTC		B2	
DOR/TDF/3TC			B1	
DOR	TAF/FTC		B3	
RPV/TDF/FTC			B1	o Con CV <100.000 copias/ml y CD4+ >200 cél./mm ³ . o Precaución con interacciones medicamentosas o Requiere toma con alimentos
EFV/TDF/FTC o EFV/TDF/3TC			B1	o Efectos adversos sobre SNC o Precaución con interacciones medicamentosas
EFV 600	TAF/FTC		B2	
DRV/r 800/100	RAL		C1	o Con CV <100.000 copias/ml y CD4+ >200 cél./mm ³ o Uso de RAL 400 mg cada 12 hs.
DRV/r 800/100	3TC		C1	o Con CV <100.000 copias/ml y CD4+ >200 cél./mm ³ o Con resultado de prueba de resistencia basal.
Embarazadas	DRV/r 600/100 cada 12 hs.	TDF/3TC o TDF/FTC o TAF/FTC o ABC/3TC	A3	o Prueba de resistencia basal siempre en embarazadas. o HLA-B*5701 si se elige ABC o HBs Ag negativo si no se usa TDF

Embarazadas	RAL 400 cada 12 hs.	A3	o BIC sin datos o Contraindicados todos los tratamientos con cobicistat o No recomendar en embarazadas naíve: BIC, DOR, RPV, MVC, biterapia.
Coinfección TBC	RAL 800 cada 12 hs.	TDF/3TC o TDF/FTC	
	EFV/TDF/FTC o EFV/TDF/3TC		Solo utilizar si se cuenta con el resultado de la prueba de resistencia basal

3. Regímenes NO recomendados para inicio

INTIs

ABC/3TC/AZT

Inferior eficacia virológica.

INNTIs

ETR

Mayor experiencia como parte de un TARV de rescate.

NVP

Mayor incidencia de rash grave y toxicidad hepática grave en mujeres con CD4+ >250 cél./mm³ y en hombres con CD4+ >400 cél./mm³.
(Ver capítulo *Efectos adversos al tratamiento antirretroviral*)

IPs

ATV con o sin refuerzo farmacológico.

Más efectos adversos: ictericia

DRV sin refuerzo farmacológico

No está estudiado sin refuerzo.

LPV/r + 2 NRTIs

Mayor cantidad de comprimidos, mayor dosis de ritonavir, mayor intolerancia gastrointestinal.

Antagonistas CCR5

MVC
Dosis dos veces por día.

Necesidad de prueba de tropismo CCR5 previa al inicio.

Monoterapia (ningún fármaco está recomendado hoy como monoterapia)

DRV/r o DRV/cobi
DTG

Menor eficacia⁷⁵
Menor eficacia⁷⁶
Resistencia⁷⁷

BIBLIOGRAFÍA

1. OPS. Actualización técnica sobre la optimización del tratamiento: equivalencia farmacológica e intercambiabilidad clínica de la lamivudina con la emtricitabina: revisión de la bibliografía científica actual. Junio del 2012. Washington, DC.
2. Sax PA, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011;15;204:1191-201.
3. Moyle GJ, Stellbrink H-J, Compston J, et al. 96-Week results of abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, plus efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: ASSERT study. *Antivir Ther* 2013;18(7):905-13.
4. Raffi F, Rachlis A, Brinson C, et al. Dolutegravir efficacy at 48 weeks in key subgroups of treatment-naive HIV-infected individuals in three randomized trials. *AIDS* 2015;29(2):167-74.
5. Hill A, Hugues SL, Gotham D and Pozniak A. Tenofovir alafenamida versus tenofovir disoproxil fumarato: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad* 2018;4:72-9.
6. Wohl DA, Oka S, Clumeck N, et al. A randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72(1):58-64.
7. Messiaen P, Wensing AM, Fun A, et al. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2013;8(1):e52562.
8. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomized controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:2063-72.
9. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomized, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:2073-82.
10. Bourgi K, Jenkins C, Rebeiro P, et al. Weight gain among treatment-naive persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. *J Int AIDS Soc* 2020, 23(4):e25484.
11. Wood, B. Do Integrase Inhibitors Cause Weight Gain? *Clin Infect Dis* 2020;70:1275-7.
12. Eckard R, McComsey G. Weight Gain and Integrase Inhibitors. *Curr Opin Infect Dis* 2020;33(1):10-19.
13. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas J, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomized, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019;393:143-155.
14. Cahn P, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretro-

- viral Treatment–Naïve Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020;83:310–318.
15. Taiwo B, et al. ACTG A5353: A Pilot Study of Dolutegravir Plus Lamivudine for Initial Treatment of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)–infected Participants With HIV-1 RNA <500 000 Copies/mL. *Clin Infect Dis* 2018;66(11):1689–97.
 16. Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from START-MRK. *Clin Infect Dis* 2011;53(8):807-16.
 17. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1. A randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014;161(7):461-71.
 18. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, versus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomized, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2017;4(11):e486-e494.
 19. De Castro N, Marcy O, Chazallon C, et al. for the ANRS 12300 Reflate TB2 study group. Virologic efficacy of raltegravir vs. efavirenz based antiretroviral treatment in HIV1-infected adults with tuberculosis: W48 results of the ANRS 12300 Reflate TB2 trial. 10th IAS Conference, Mexico 2019. Abstract MOAB0101.
 20. Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. for the GS-US-236-0102 study team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomized, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012;379:2439–48.
 21. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65(3):e118-20.
 22. Clumeck N, Molina J-M, Henry K, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65(3):e121-4.
 23. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomized, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735-43.
 24. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013;369(19):1807-18.
 25. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMIN-

- GO): 48 weeks results from the randomized open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;383:2222-31.
26. Orrell C, Hagins DP, Belonosonova E, et al. Fix dose combination of DTG/AB-C/3TC versus ATV plus TDF/FTC in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): Week 48 results from a randomized, open-label, non-inferiority, phase-3b study. *Lancet HIV* 2017;4(12):536-46.
 27. World Health Organization. Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of conception. Geneva 18 May 2018.
 28. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med* 2019;381(9):827-40.
 29. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. 23rd International AIDS Conference, 2020. Abstract OAXLB0102.
 30. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase T, et al. INSPIRING: safety and efficacy of dolutegravir-based ART in TB/HIV co-infected adults at weeks 48. 22nd International AIDS Conference 2018 (AIDS 2018), Amsterdam, the Netherlands. Abstract TUAB0206.
 31. Bourgi K, et al. Greater Weight Gain in Treatment-naïve Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 17;70(7):1267-1274.
 32. Wohl A, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomized, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2019; 6: e355–63.
 33. Stellbrink H, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomized, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2019; 6: e364–72.
 34. Orkin C, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomized, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV* 2020;7:e389–400.
 35. Custodio JM, West SK, Collins S, et al. Pharmacokinetics of bictegravir administered twice daily in combination with rifampin. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston 2018. Abstract 34.
 36. Bourgi K, et al. Greater weight gain among treatment-naïve persons starting integrase inhibitors. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2019. Seattle, Washington. Abstract 1160.
 37. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults. 2018 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2018;320(4):379-396.
 38. Elion R, Cohen C, Gathe J, et al. Phase 2 study of cobicicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir DF in the initial treatment of HIV infection. *AIDS* 2011;25(15):1881-6.
 39. Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/

- ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53(3):323-32.
40. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011;154(7):445-56.
 41. Malan DR, Krantz E, David N, et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(2):161-7.
 42. Stein JH, Ribaud HJ, Hodis HN, et al. A prospective, randomized clinical trial of antiretroviral therapies on carotid wall thickness. *AIDS* 2015;29:1775-83.
 43. Eron JJ Jr, Lelievre JD, Kalayjian R, et al. Safety of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in HIV-1-infected adults with end-stage renal disease on chronic haemodialysis: an open-label, single-arm, multicentre, phase 3b trial. *Lancet HIV* 2018; S2352-3018(18)30296-0.
 44. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013;14:49-59.
 45. Ofotokun I, Na LH, Landovitz R, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257.; AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5257 Team. *Clin Infect Dis*. 2015;60(12):1842-51.
 46. Eron JJ, Orkin C, Gallant J, et al. A week-48 randomized phase 3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine /tenofovir alafenamide in treatment-naïve HIV-1 patients. *AIDS* 2018;32:1431-42.
 47. Orkin C, Eron JJ, Rockstroh J, et al. Week 96 results of a phase 3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naïve HIV-1 patients; AMBER study group. *AIDS* 2020;34(5):707-18.
 48. Huhn GD, et al. Week 96 subgroup analyses of the phase 3, randomized AMBER and EMERALD trials evaluating the efficacy and safety of the once daily darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) single-tablet regimen in antiretroviral treatment (ART)-naïve and -experienced, virologically-suppressed adults living with HIV-1. AMBER and EMERALD study groups. *HIV Res Clin Pract* 2020;21:151-67.
 49. Chow W, et al. Treatment Patterns and Predictors of Adherence in HIV Patients Receiving Single- or Multiple-Tablet Darunavir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide. *Patient Prefer Adherence* 2020;14:2315-26.
 50. Momper JD, et al. Pharmacokinetics of darunavir and cobicistat in pregnant and postpartum women with HIV. IMPAACT P1026s Protocol Team. *AIDS* 2021 1;35:1191-9.
 51. HIV drug resistance report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
 52. Puentes T, Torres C, Castillo S, et al. Prevalencia de resistencia primaria y subtipos virales en pacientes con infección por HIV1. XIII Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología 2013, Mar del Plata, Argentina.
 53. Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, et al. Long-term treatment with raltegravir

- or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-Week results from START-MRK. *Clin Infect Dis* 2011;53(8):807-16.
54. Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine /tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63(1):96-100.
 55. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. *AIDS* 2013;27(6):939-50.
 56. Melvin AJ. 24- week PK and Safety of Doravirine/3TC/TDF in adolescents with HIV-1 IMPAACT 2014 virtual CROI 2021, Abstract 604.
 57. Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al. Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive adults with human immunodeficiency virus-1 infection: week 48 results of the DRIVE-AHEAD trial. *Clin Infect Dis* 2019;68:535-44.
 58. Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. *Clin Infect Dis* 2021 Jul 1; 73(1):33-42.
 59. Molina JM, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial *Lancet HIV* 2018 ;5:e211-e220.
 60. Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomized, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. DRIVE-FORWARD trial group. *Lancet HIV* 2020;7:e16-e26.
 61. Kozal MJ, Lupo S, De Jesus E, et al. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naive HIV-infected patients: SPARTAN Study results. *HIV Clin Trials* 2012;13(3):119-30.
 62. Reyes J, Trinh R, Pulido F, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/ emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: 96-week results of the PROGRESS Study. *AIDS Res & Human Retrov* 2013;29(2):256-65.
 63. Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96-week results from the NEAT001/ANRS143 randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2014;384:1942-51.
 64. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomized, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14(7):572-80.
 65. Figueroa MI, Sued O, Gun A, et al. Darunavir/r plus lamivudine for HIV-1 treatment initiation: week 48 results of the randomized ANDES study. Conference on

- Retrovirus and Opportunistic Infections 2018 (CROI 2018). Boston, Massachusetts. Abstract 489.
66. Figueroa MI, Camiro-Zuñiga A, Belaunzaran-Zamudio PF, et al. The effect of protease inhibitor-based dual antiretroviral regimens on CD4/CD8 ratio during the first year of therapy in ART-naïve patients with HIV-infection. *HIV Med* 2021;22(4):254-61.
 67. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Actualización Julio 2020.
 68. European AIDS Clinical Society. EACS guideliness versión 11.0. Octubre 2021.
 69. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS), Agosto 2021.
 70. Saag M, Gandhi R, Jennfier F, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*.doi:10.100/jema.2020.17025. Published online October 14,2020.
 71. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Recomendaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral en adultos con Infección por vih-1. Resumen para equipos de salud. Edición 2021.
 72. Miro JM, et al. Dolutegravir vs Darunavir/r-based ART in very advanced Patients: 48-week Results. Virtual CROI 2021 Conference, March 6-10, 2021. Abstract 412.
 73. Palella F, et al. Weight gain among PWH who Switch to ART containing INSTIs or TAF. Virtual CROI 2021 Conference, March 6-10, 2021. Abstract 450.
 74. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR. Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection: 3-year results from the GEMINI studies. *HIV Drug Therapy Glasgow 2020*; October 5-8, 2020.
 75. Stohr W, Dunn DT, Arenas-Pinto A, et al. Factors associated with virological rebound in HIV-infected patients receiving protease inhibitor monotherapy. *AIDS* 2016;30(17):2617-24.
 76. Oldenbuettel C, Wolf E, Ritter A, et al. Dolutegravir monotherapy as treatment de-escalation in HIV-infected adults with virological control: DoluMono cohort results. *Antivir Ther* 2017;22(2):169-72.
 77. Brenner BG, Thomas R, Blanco JL, et al. Development of a G118R mutation in HIV-1 integrase following a switch to dolutegravir monotherapy leading to cross-resistance to integrase inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(7):1948-53.

CAPÍTULO III



CAMBIO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL POR FALLO VIROLÓGICO

Consenso 2018 - 2019

Coordinador:
Héctor Laplumé

Autores:
Patricia Patterson, Marcelo Laurido,
Gastón Copertari, Vanesa Duran,
Sergio Lupo y Romina Mauas.

Actualización 2021

Coordinador:
Héctor Laplumé

Autores:
Patricia Patterson, Marcelo Laurido,
Gastón Copertari, Vanesa Duran y
Romina Mauas

DEFINICIONES

Fallo virológico

Se define como la presencia de carga viral plasmática por encima del límite de detección después de al menos 24 semanas de tratamiento antirretroviral. Este dato debe ser confirmado en 2 muestras consecutivas, mediando entre ellas al menos cuatro semanas en las cuales se reforzarán intervenciones de adherencia. En la práctica clínica se considera que un valor ≥ 200 copias/ml se asocia a mayor riesgo de subsecuente acumulación de mutaciones y fallo virológico. Si se inicia el TARV con una CV muy elevada, pueden necesitarse más de 24 semanas para alcanzar la indetectabilidad.

También constituye fallo virológico la situación en la cual la CV aumenta por encima del límite de detección luego de haber alcanzado la no detectabilidad, dato que requiere también confirmación con una segunda muestra.¹⁻³

Fallo inmunológico

Se define como la incapacidad de alcanzar un nivel adecuado de linfocitos CD4+ después de haber logrado la supresión virológica. No hay evidencias de que un cambio de tratamiento antirretroviral aporte beneficios en este escenario. El fallo inmunológico, como sinónimo de fracaso terapéutico, ha caído en desuso.^{1,2}

Escapes virológicos transitorios (“blips”)

Es la elevación transitoria de la CV a bajos niveles después de haber logrado la indetectabilidad, seguido de un retorno a la supresión virológica. Esos bajos niveles de CV no están uniformemente definidos; valores “aislados” entre 50-200 copias/ml no presentan repercusión clínica, pero cifras entre 500-1.000 copias/ml o “blips” reiterados se han asociado a mayor riesgo de fallo virológico y aparición de mutaciones asociadas a resistencia (MAR). Independientemente del valor de la CV alcanzado en el “blip”, lo importante es confirmar que el valor posterior vuelva a ser no detectable.¹⁻⁵

Fallo virológico con viremias bajas

Son elevaciones de la CV por encima del límite de detección y por debajo de 1.000 copias/ml en al menos dos determinaciones consecutivas. Se reconocen dos situaciones: fallo virológico con viremia de “muy bajo” grado (CV entre 50 y 200 copias/ml) y fallo virológico con viremia de “bajo” grado (CV entre 200 y 1.000 copias/ml) con diferente pronóstico evolutivo (ver más adelante).

CAUSAS DEL FRACASO VIROLÓGICO Y ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Se deben analizar las causas que motivaron el fracaso (adherencia, interacciones medicamentosas o alimentarias, intolerancia, toxicidad), la historia farmacológica y los fracasos previos. El nuevo TARV debe ser lo más cómodo y bien tolerado posible (AIII).

El fracaso virológico puede estar asociado a varios factores:

- **Dependientes del paciente:** mala adherencia, dificultad de acceso al tratamiento o seguimiento (visitas perdidas), desamparo social, bajo nadir de CD4+ pretratamiento, comorbilidades que pueden afectar a la adherencia (ej.: abuso de sustancias, enfermedad psiquiátrica, alteraciones neurocognitivas, etc.). Identificar y corregir estos aspectos en forma multidisciplinaria (ej.: psicopatología, asistencia social, tratamiento de las comorbilidades) es fundamental para lograr el éxito del tratamiento.
- **Dependientes del fármaco:** potencia subóptima del tratamiento, barrera genética baja, dosificación. Es importante evaluar interacciones con otros fármacos utilizados, hierbas, requerimientos alimenticios y toxicidad. Por otro lado, existen drogas y esquemas de tratamiento no recomendados cuando la CV basal es elevada, por ejemplo, superior a 100.000 copias/ml.
- **Dependientes del virus:** mutaciones preexistentes (resistencia transmitida).^{6,7} Las mutaciones de resistencia transmitida más frecuentes son a los INNTIs (4,5 a 10%); luego siguen a INTIs (4 a 4,5%) y a los IPs (2,8 a 3,4%). En nuestro país, en un estudio realizado por la Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación, se encontró que la prevalencia de resistencia primaria a drogas en aquellos pacientes que iniciaban tratamiento sin exposición previa a antirretrovirales, era del 13%, siendo la más frecuente a los INNTIs.^{2,8-10}

OBJETIVO DEL NUEVO TRATAMIENTO

El objetivo es lograr la supresión viral (CV <50 copias/ml). Para ello, debe instaurarse un esquema con tres (o al menos dos) drogas activas incluyendo preferentemente al menos un fármaco de una nueva clase. En caso de utilizarse solo dos drogas activas, al menos una de ellas debe tener alta barrera genética.

El tratamiento de rescate no debe retrasarse para evitar acumulación de mutaciones de resistencia, elevación de la CV y/o deterioro inmunológico.^{1-3,5}

CONDUCTA ANTE EL FALLO

El cambio del TARV por fallo virológico debe efectuarse tempranamente para evitar la acumulación de mutaciones de resistencia y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento (**AIII**).² Se debe realizar un estudio de resistencia y determinar el tropismo viral para confeccionar un régimen de rescate óptimo.

Las pruebas de resistencia permiten la selección de un esquema con mayor eficacia para rescate. Deben ser realizadas mientras el paciente recibe el esquema que está fracasando o en las primeras cuatro semanas después de la suspensión o abandono del mismo. La probabilidad de amplificar el genoma viral aumenta cuando la CV es >500 copias/ml.

Si se dispone de pruebas genotípicas previas, deben valorarse todas las mutaciones de resistencia detectadas y la historia de tratamientos realizados (**AI**).²

La ausencia de mutaciones asociadas a resistencia en la prueba hace sospechar falta de adherencia o bien la ausencia de presión farmacológica (prueba de resistencia realizada después de cuatro semanas sin tratamiento).

La prueba de tropismo viral es otra determinación que debe realizarse en cada fallo, salvo que ya sea conocido que el paciente tenga tropismo no-CCR5 o que no esté previsto incluir MVC en el nuevo régimen.

El monitoreo terapéutico de drogas no forma parte del estándar de cuidado en nuestro país. Si está disponible, está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática, malabsorción, entre otras.^{3,5} (Ver capítulo *Farmacología de las drogas antirretrovirales*).

ESCENARIOS CLÍNICOS DE FRACASO VIROLÓGICO

1. Fallo virológico con viremias bajas

Se reconocen dos situaciones clínicas:

1. a. Paciente con viremia de “muy bajo” grado: CV entre 50-200 copias/ml

Es necesario confirmar este dato. No existe un consenso acerca de la mejor estrategia en esta situación.¹¹ Por otro lado, algunos estudios han mostrado un mayor riesgo de fallo virológico y de desarrollo de MAR en estos pacientes, pero las posibilidades de realizar un genotipo son muy bajas.¹²⁻¹⁶

En principio, no requeriría un cambio de tratamiento sistemático, pero puede considerarse en escenarios tales como deterioro inmunológico o esquemas con componentes de baja barrera genética, entre otros (**AII**).

Siempre se sugiere evaluar adherencia, interacciones de drogas y con alimentos, etc. Es conveniente controlar a estos pacientes con CV por lo menos cada 3 meses para evaluar si es necesario cambiar de tratamiento (**AIII**).

1.b. Paciente con viremia de “bajo” grado: CV entre 200-1000 copias/ml.

A diferencia de la situación anterior, aquellos pacientes con niveles de CV persistentemente ≥ 200 copias/ml tienen más riesgo de desarrollar mutaciones de resistencia. Se recomienda realizar una prueba de resistencia si la CV es >500 copias/ml y cambiar el esquema en base a las mutaciones y al historial terapéutico del paciente.

Escenarios posibles:

- Amplifica sin MAR: generalmente se presenta por adherencia subóptima. Si es por intolerancia, adecuar el esquema y repetir la CV al mes.
- Amplifica con MAR: adecuar el esquema según mutaciones de resistencia y antecedentes.
- No amplifica: rotar empíricamente el esquema y evaluar caso por caso.

Debe modificarse el régimen lo antes posible para evitar la acumulación progresiva de mutaciones de resistencia. El nuevo esquema se decidirá tomando en cuenta los resultados del estudio de resistencia actual y los previos, si los tuviera, y teniendo en cuenta la tolerancia, toxicidad, adherencia, interacciones e historia de tratamientos ARV anteriores. En cualquier situación esta contraindicada la intensificación terapéutica añadiendo un solo fármaco activo (AIII).^{2,3,14-16}

2. Paciente con primer fracaso terapéutico

El esquema de segunda línea a utilizar dependerá de las mutaciones de resistencia y del esquema de inicio utilizado.

2.a. Fallo a un régimen de 2 INTIs más 1 INNTI

En nuestro medio, este esquema es frecuente en el inicio de tratamiento y cuando falla, las mutaciones más frecuentemente encontradas son: K103N, L100I y Y181C; esta última confiere resistencia cruzada a RPV y ETR, pero a pesar de ello, ETR puede mantener su actividad frente a cepas resistentes, considerando otras mutaciones que la acompañan, según el score de ETR. El fallo a INNTIs usualmente se acompaña por la aparición de la mutación M184V, seleccionada por 3TC o FTC. Para el rescate, se demostró que los regímenes que contienen un IP/r, combinados con INTIs, fueron tan activos como los regímenes que contenían LPV/r más RAL.¹⁶⁻¹⁹ Esta última combinación (IP/r más INSTI) también puede ser utilizada en este escenario particular cuando no se dispone de estudio de resistencia, o bien cuando se procura evitar la toxicidad de los INTIs. En la actualidad,

se utiliza frecuentemente la combinación de DRV/r más DTG extrapolando los datos de los estudios citados. Son regímenes duales más seguros, convenientes y mejor tolerados que LPV/r + RAL (AIII).

Por otro lado, el estudio DAWNING demostró la superioridad de DTG + 2 INTIs vs LPV/r + 2 INTIs, incluso en presencia de mutaciones de resistencia (MAR) a uno de los INTIs. Por lo cual constituye otra opción para el rescate.²⁰⁻²² Bictegravir podría tener una actividad similar a la de DTG, aunque aún no hay evidencia que avale su uso en este escenario. La prevalencia de MAR asociadas con la resistencia in vitro a doravirina es baja en pacientes experimentados con otros INNTIs,²³ por lo que DOR podría ser usada como un agente adicional activo en este contexto a pesar de que no hay datos clínicos al respecto.

2.b. Fallo a un régimen de 2 INTIs + 1 IP/r

En el fallo a IP como tercera droga, la probabilidad de seleccionar mutaciones de resistencia a IP es muy baja. El fracaso de esta combinación es a menudo atribuido a una mala adherencia, interacciones con otros fármacos o con alimentos. Los IPs potenciados protegen también de la selección de mutaciones de resistencia a los nucleósidos acompañantes. En este escenario, el estudio de resistencia se debe realizar junto con una evaluación de la adherencia y la tolerancia al régimen. Si el régimen es bien tolerado y no hay problemas con respecto a las interacciones, se puede continuar sin cambios optimizando la adherencia y controlando periódicamente la CV.

Dependiendo de cual IP potenciado se haya utilizado en primera instancia, si el fallo se confirma, resultará en mutaciones primarias seleccionadas por el referido IP.

Si se necesita modificar el esquema, el régimen usualmente incluye: un IP potenciado diferente más los INTIs -aunque no todos los INTIs sean totalmente activos- o un nuevo régimen no basado en IP que incluya más de dos agentes completamente activos. DRV/r es la droga a considerar en cualquiera de las situaciones analizadas ya que DRV/r 600/100 mg cada 12 hs. fue superior a LPV/r en pacientes con exposición previa y limitada a IP/r (naive de LPV/r); DRV/r 800/100 mg más 2 INTIs fue no inferior a DRV/r 600/100 mg cada 12 hs. más 2 INTIs, en pacientes con poca exposición previa a ARV y sin mutaciones de resistencia a DRV/r.²⁴⁻²⁸

2.c. Fallo a un régimen de 2 INTI más 1 INSTI

El fracaso virológico con un régimen que incluya RAL o EVG (con

COBI/TDF o TAF/FTC) puede seleccionar mutaciones de resistencia cruzadas entre RAL y EVG tales como N155H, Q148H/K/R y E92Q, entre otras. Suele acompañarse de resistencia a INTIs. Los virus con resistencia a INSTI pueden ser sensibles a DTG, ya que tiene una barrera genética más alta que RAL y EVG, aunque hay reportes recientes de resistencia a DTG.²⁹⁻³¹ Se cuenta con escasos ensayos clínicos para guiar la terapia de primera línea con INSTI que fallan y su secuencia posterior (ej.: estudio VIKING-3)³²; sin embargo, parece razonable incluir en el nuevo esquema un IP más uno o más INTIs activos o bien DTG en dosis de 50 mg cada 12 horas si el fallo inicial incluía RAL o EVG como tercera droga y la prueba de resistencia muestra que a DTG sigue siendo susceptible.

El desarrollo de resistencia a DTG o BIC es infrecuente en aquellos individuos que fallan a un esquema de primera línea en base a dichos INSTI más 2 INTIs.^{33,34}

Actualmente no hay datos sobre la eficacia de BIC en pacientes que experimentan falla virológica con regímenes basados en EVG o RAL, por lo tanto, no está recomendado en este escenario.

Se recomienda no posponer prolongadamente el cambio una vez definido el fallo, y menos aún a regímenes que incluyan INNTI como NPV o EFV o que incluyan INSTI como RAL o EVG, ya que ello podría limitar futuras opciones terapéuticas por acumulación de mutaciones. Tener en cuenta que la mutación M184V hipersensibiliza al TDF y, por lo tanto, un segundo esquema con TDF/3TC (o FTC) más una tercera droga potente (IP/r o INSTI) suele ser adecuado y suficiente para alcanzar la supresión viral.

3. Fracaso terapéutico a la segunda línea y fracasos múltiples

Como el objetivo del TARV de rescate es conseguir una CV suprimida, el nuevo esquema debe contener al menos tres fármacos ARV totalmente activos. Si no es posible, se recomienda la combinación de dos ARV plenamente activos y otro/s que conserven actividad virológica parcial (**AI**). Pautas con solo dos ARV completamente activos, basadas en IP/r pueden ser razonables cuando no es posible utilizar INTI ni construir un régimen sencillo con tres fármacos activos (**AI**).²

Será necesario establecer, de acuerdo con el resultado genotípico considerado, si las drogas que estamos evaluando para el nuevo esquema son total o parcialmente activas. Para ello, además de las pruebas de resistencia actuales y pasadas, es importante conocer la historia de esquemas de tratamientos antirretrovirales reci-

bidos y las razones de cambio en el pasado, como así también solicitar la prueba de tropismo, sobre todo si se está considerando un antagonista de CCR5 en el esquema.^{1-3,5}

Drogas como DRV/r, ETR, RAL, DTG, MVC, fueron aprobadas inicialmente en el escenario del fallo de tratamiento con resistencia a algunas familias de drogas y los resultados han demostrado superioridad cuando estas drogas se asociaron al tratamiento optimizado seleccionado por el investigador vs. este último tratamiento sin la inclusión de drogas activas. Estos ensayos clínicos fueron: VIKING-3, POWER, DUET, BENCHMRK y MOTIVATE.^{32,35-39} La inclusión de más de una droga activa en estos regímenes que venían fallando, resultaron en mejor eficacia virológica. Enfuvirtide y tipranavir/r, también aprobadas en el escenario del fallo virológico con resistencia previa, se han dejado de usar: TPV/r por su toxicidad y T20 por su aplicación parenteral y por estar disponibles otras opciones más seguras y por vía oral en la actualidad.

La mutación Y181C seleccionada por el uso INNTIs confiere resistencia cruzada a RPV y ETR, pero a pesar de ello, ETR puede mantener su actividad frente a cepas resistentes como se mencionó anteriormente, de acuerdo con el score.

Estudios observacionales han demostrado eficacia en escenarios de fallos múltiples, guiados por el estudio de resistencia, con la asociación de DRV/r + ETR + RAL.⁴⁰ DRV/r es el IP potenciado que ha demostrado mayor eficacia en todas las líneas de rescate. En presencia de alguna mutación de resistencia mayor a DRV se recomienda la dosis de DRV/r 600/100 mg dos veces por día **(AI)**.²

La combinación de ETR + RAL + MVC puede ser un esquema alternativo. En este escenario de tres drogas activas, la adición de INTI parcialmente activos o no activos no aumenta la eficacia y agrega toxicidad.⁴¹

DTG es el INSTI de elección en pacientes con fallo virológico *naive* a INSTI **(AI)** o en fracasos a otros INSTIs. En pacientes con fracaso previo a RAL o EVG, la dosis recomendada de DTG es 50 mg dos veces por día acompañado de tratamiento optimizado **(AII)**.²

La aparición de la mutación Q148R sumada a dos o más mutaciones adicionales en el gen de la integrasa, puede resultar en una disminución de la eficacia del DTG.^{29,38,42,43}

4. La multiresistencia sin opciones de tratamiento

En estos casos es conveniente derivar al paciente a un centro con experiencia y acceso a nuevas drogas en estudios de investigación o a estudios de acceso expandido. No debe suspenderse el tratamiento, ya que la suspensión lleva a un

descenso de células CD4+ mayor que manteniendo un esquema no supresor. Es conveniente mantener un esquema que no sea tóxico, que contenga pocos comprimidos, que disminuya la capacidad replicativa (como pueden ser 3TC y TDF) y que no seleccionen nuevas mutaciones de resistencia que comprometan futuros tratamientos (AIII).⁴⁴⁻⁴⁶ El agregado de 3TC, aunque exista resistencia, mantiene la mutación M184V y disminuye la capacidad replicativa del virus.⁴⁷ En los pacientes con sospecha de resistencia, cuando no se dispone de prueba para confirmarla o con datos incompletos en relación a tratamientos previos, podría considerarse reiniciar el régimen más reciente y evaluar la resistencia a fármacos en 2 a 4 semanas para guiar la selección del siguiente esquema. Otra estrategia es comenzar con dos o tres fármacos que pudieran ser activos, sobre la base de la historia de tratamiento del paciente.

Hay nuevas drogas en desarrollo con un perfil de resistencia diferente a las ya aprobadas de su clase.

- Doravirina, un INNTI con potente actividad frente a variantes con mutaciones frecuentes de resistencia a otros INNTIs.⁴⁸
- Fostemsavir (aún no disponible en nuestro país) es un inhibidor de la unión (*attachment*) del virus al receptor CD4+. En un estudio de fase III presentó actividad a las 96 semanas en el contexto de VIH multirresistente con 60% de los pacientes con CV <40 copias/ml cuando se combinó con al menos un agente completamente activo. Aunque se usó en combinación con otro fármaco completamente activo, aproximadamente un tercio de las personas que recibieron fostemsavir sin otros agentes completamente activos en el régimen de TARV de rescate alcanzaron cargas virales indetectables a las 96 semanas.⁴⁹⁻⁵²
- BMS 955076 (bevirimat), es un inhibidor de la maduración de primera generación que dejó de desarrollarse por intolerancia gastrointestinal.^{53,54} Se están desarrollando inhibidores de la maduración de segunda generación (GSK3532795).⁵⁵
- En febrero de 2018 se aprobó bictegravir, disponible coformulado con emtricitabina y tenofovir alafenamida, (BIC/FTC/TAF), con alta barrera genética y de administración diaria.³³
- Cabotegravir (aún no disponible en nuestro país) demostró eficacia, junto con bictegravir, para tratar cepas resistentes a RAL, EVG y DTG.⁵⁶
- En marzo de 2018 se aprobó el uso de ibalizumab, anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor CD4+.^{57,58} Su uso estaría restringido por su alto costo.
- PRO 140 es otro anticuerpo monoclonal que bloquea CCR5 que está en fase III de investigación.⁵⁹

Tabla 1. Primer fallo

Opciones de esquema para el rescate	
1 INNTI + 2 INTIs	<ul style="list-style-type: none"> - * DRV/r + 2 INTIs (al menos uno activo) (AI) - * DRV/r + INSTI (AI) - DTG + 2 INTIs (al menos uno activo) (AI)
1 IP/r + 2 INTIs	<ul style="list-style-type: none"> - Continuar mismo esquema + evaluación de adherencia-tolerancia-interacciones-situación inmunológica, etc. (AII) - * Otro IP/r (activo) + 2 INTIs (al menos uno activo) (AI) - * Mismo IP/r (si activo) + INSTI (BIII) - DTG + 2 INTIs (al menos uno activo) (AIII)
1 INSTI + 2 INTIs	Genotipo con resistencia a RAL o EVG (la resistencia a DTG o BIC en primera línea es infrecuente) <ul style="list-style-type: none"> - * DRV/r + 2 INTIs (al menos uno activo) (AIII) - * DRV/r + DTG doble dosis (AIII) - DTG doble dosis + 2 INTIs activos (AIII)
	Genotipo sin resistencia a INSTI <ul style="list-style-type: none"> - * DRV/r + 2 INTIs (al menos uno activo) (AIII) - DTG + 2 INTIs (al menos uno activo) (AIII) - * DRV/r + INSTI activo (BIII)

* Dosis de DRV/r: en ausencia de resistencia a DRV se recomienda utilizar 800/100 mg; con mutaciones mayores de resistencia a DRV se recomienda utilizar 600/100 mg.

Tabla 2. Fallos subsiguientes

Adecuar esquema según el genotipo actual y los previos. Situaciones más frecuentes	Opciones para el rescate
Genotipo con DRV/r y/o DTG susceptibles	<ul style="list-style-type: none"> - DRV/r + 2 INTIs (al menos uno activo) - DRV/r + INSTI activo - DTG + 2 INTIs (al menos uno activo)
Genotipo con susceptibilidad sólo a IP	<ul style="list-style-type: none"> - DRV/r + 2 INTIs (al menos uno activo)
Genotipo con susceptibilidad sólo a DTG	<ul style="list-style-type: none"> - DTG doble dosis + 2 INTIs (al menos uno activo) - 2 y preferentemente 3 drogas activas - Habrá que considerar el uso drogas con actividad parcial o nuevo mecanismo de acción (ejemplo: ETR-fostemsavir-T20-MVC según tropismo) o inclusión en ensayos de investigación

Multirresistencia sin opciones terapéuticas

CONSULTAR A UN EXPERTO

- 2 y preferentemente 3 drogas activas.
- Mantener esquema fallado que evite deterioro inmunológico, dependiendo de las clases de drogas utilizadas.
- El agregado de 3TC con resistencia por la mutación M184V disminuye la capacidad replicativa del virus.
- Habrá que considerar el uso drogas con actividad parcial o nuevo mecanismo de acción (ejemplo: ETR-fostemsavir-T20-MVC según tropismo) o inclusión en ensayos de investigación

BIBLIOGRAFÍA

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services 2021. Disponible en: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescent_GL.pdf. Acceso 02 de agosto de 2021
2. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento anti-retroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización julio 2020. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf. Acceso 17 de abril de 2021.
3. Saag M, Gandhi R, Jeniffer F, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2020;324(16):1651-69
4. Farmer A, Wang X, Ganesan A, et al. Factors associated with HIV viral load “blips” and the relationship between self-reported adherence and efavirenz blood levels on blip occurrence: a case-control study. *AIDS Res Ther* 2016;13:16.
5. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 11.0, October 2021. Disponible en: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/> Acceso noviembre 2021.
6. Di Biagio A, Cozzi- Lepri A, Prinapori R, et al. Discontinuation of initial antiretroviral therapy in clinical practice: moving toward individualized therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71(3):263-71.
7. Paredes R, Lalama CM, Ribaudo HJ, et al. Pre-existing minority drug resistance HIV-1 variants, adherence and risk of antiretroviral treatment failure. *J Infect Dis* 2010;201(5):662-71.
8. Baxter JD, Dunn D, White E, et al. Global HIV-1 transmitted drug resistance in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment trial. *HIV Med* 2015;16(s1):77-87.
9. Volpe JM, Yang O, Petropoulos CJ, et al. Absence of integrase inhibitor resistant HIV-1 transmission in the California AIDS Healthcare Foundation Network. ICAAC 2015 conference, San Diego. Abstract LB3389.
10. Bissio E. Combating HIV Drug Resistance: WHO Early Warning Indicators Report and the Global Action Plan on HIV, World Health Organization (WHO). Session Room 7, MOSA03, AIDS Conf, Durban, Jul 2016.
11. Ryscavage P, Kelly S, Li JZ, et al. Significance and clinical management of persistent low-level viremia and very-low-level viremia in HIV-1 infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:3585-98.
12. Vandenhende MA, Ingle S, May M, et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. *AIDS* 2015;29(3):373-83.
13. Boillat-Blanco N, Darling KE, Schoni-Affolter F, et al. Virological outcome and management of persistent low-level viremia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2015;20(2):165-75.

14. Taiwo B, Gaillen S, Ager E, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1 infected patients experiencing persistent low-level viremia during first line therapy. *J Infect Dis* 2011;204:15-20.
15. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, et al. Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clin Infect Dis* 2013;57:1489-96.
16. Vandenhende MA, Perrier A, Bonnet F, et al. Risk of virological failure in HIV-1 infected patients experiencing low-level viremia under active antiretroviral therapy (ANRS C03 Cohort Study). *Antivir Ther* 2015;20:655-60.
17. Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, et al. Second-Line Study Group. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, noninferiority study. *Lancet* 2013;381(9883):2091-9.
18. Paton NI, Kityo C, Hoppe A, et al. A pragmatic randomised controlled strategy trial of three second-line treatment options for use in public health rollout programme settings: the Europe-Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy (EARNEST) Trial. 7th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2013). Kuala Lumpur, Malaysia. Abstract WELBB02.
19. La Rosa AM, Harrison L, Taiwo B, et al. ACTG 5273 randomized trial of second-line ART support WHO guidance. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2016, Boston, Massachusetts. Abstract 30.
20. Bunupuradah T, Chetchoisakd P, Ananworanich J, et al. A randomized comparison of second-line lopinavir/ ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/ lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI regimens: the HIV STAR study. *Antivir Ther* 2012;17(7):1351-61.
21. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, et al. Superior efficacy of dolutegravir (DTG) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) compared with lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus 2 NRTIs in second-line treatment - 48-week data from the DAWNING Study. 22nd International AIDS Conference, 2018 (AIDS 2018), Amsterdam, Netherlands 8. Póster THPEBO40.
22. Wang R., Horton J, Hopking J, et al. Resistance through week 48 in the DAWNING study comparing dolutegravir (DTG) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) compared with lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus 2 NRTIs in second-line treatment. 22nd International AIDS Conference, 2018 (AIDS 2018), Amsterdam, Netherlands. Póster THPEBO71.
23. Soulle C, Santoro MM, Storto A, et al. Prevalence of doravirine-associated resistance mutations in HIV-1 infected antiretroviral-experienced patients from two large databases in France in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(4):1026-39.
24. Stebbing J, Nathan B, Jones R, et al. Virological failure and subsequent resistance profiles in individuals exposed to atazanavir. *AIDS* 2007;21(13):1826-8.
25. Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I, et al. Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther* 2011;16(1):99-108.

26. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007; 370(9581):49-58.
27. Zheng Y, Hughes M, Lockman S, et al. Antiretroviral therapy and efficacy after virologic failure on first line protease inhibitors regimens. *Clin Inf Dis* 2014;59:888-96.
28. Sension M, Cahn P, Domingo P, et al. Subgroup analysis of virological response rates with once and twice daily darunavir/ritonavir in treatment experienced patients without darunavir resistance associated mutations in the ODIN trial. *HIV Med* 2013;14:437-44.
29. Mesplede T, Wainberg M. Is Resistance to Dolutegravir Possible When This Drug Is Used in First-Line Therapy? *Viruses* 2014;6:3377-85.
30. Danielle A, Osterholzer D. Dolutegravir: A Next Generation Integrase Inhibitor for Treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):265-71.
31. Fulcher J, Yushen Du, Tian-hao Z, et al. Emergence of Integrase Resistance Mutations During Initial Therapy Containing Dolutegravir. *Clin Infect Dis* 2018;67:791-4.
32. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis* 2014;210(3):354-62.
33. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390(10107):2073-82.
34. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir and lamivudine for the initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blinded, multicentre, phase-3, randomized controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390(10107):2063-72.
35. Katlama C, Bellos N, Grinsztejn B, et al. POWER 1 and 2: combined final 144-week efficacy and safety results for darunavir/ritonavir (DRV/r) 600/100 mg BID in treatment-experienced HIV patients. *J Int AIDS Soc* 2008;11(1):P21.
36. Pozniak A, Arastéh K, Molina J, et al. POWER 3 analysis: 144-week efficacy and safety results for darunavir/ritonavir (DRV/r) 600/100 mg BID in treatment-experienced HIV patients. *J Int AIDS Soc* 2008;11(1):P24.
37. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment experienced HIV patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS* 2009;23:2289-300.
38. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar P, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistance HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359:339-54.
39. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV infection. *N Engl J Med* 2008; 359:1429-41.
40. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment experienced patients infected with multidrug resistance HIV: results of ANRS 139 TRIO Trial. *Clin Inf Dis* 2008;49:1441-0.

41. Nozza S, Galli L, Visco F, et al. Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor sparing salvage therapy in HIV-1 infected patients with triple class experienced. *AIDS* 2010;24:924-8.
42. Malet I, Gimflener Arriaga L, Artese A, et al. New Raltegravir resistance pathways induced broad cross-resistance to all currently used integrase inhibitor. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(8):2118-22.
43. Hardy I, Brenner B, Quashie P, et al. Evolution of a novel pathway leading to dolutegravir resistance in a patient harbouring N155H and multiclass drug resistance. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:405-11.
44. Imaz A, Llibre JM, Mora M et al. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:358-62.
45. Tashima KT, Smeaton LM, Fichtenbaum CJ, et al. HIV Salvage Therapy Does Not Require Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2015;163:908-17.
46. Llibre JM, Alvarez H, Antela A, et al. Withdrawing inactive NRTIs in HIV-1 subjects with suppressed viraemia: a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1346-51.
47. Gallant JE. The M184V mutation: what it does, how to prevent it, and what to do with it when it's there. *AIDS Read* 2006;16(10):556-9.
48. Gatell JM, Raffi, Plettenberg A, et al. Doravirine 100 mg QD vs Efavirenz +TDF/FTC in ART-Naive HIV+ Patients: Week 48 Results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2016, Boston, Massachusetts. Abstract 470.
49. Feinberg J, Lalezari JP, Martins M, et al. HIV-1 Attachment Inhibitor Prodrug BMS-663068 in Antiretroviral-Experienced Subjects: Week 48 Subgroup Analysis. ID Week 2015, San Diego. Abstract 1075.
50. Thompson M, Lalezari J, Kaplan R, et al. Attachment inhibitor prodrug BMS-663068 in ARV-experienced subjects: week 48 analysis. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2015, Seattle, Washington. Abstract 545.
51. Cahn P, Fink V, Patterson P. Fostemsavir: a new CD4 attachment inhibitor. *Curr Opin HIV AIDS* 2018;13 (4):341-5.
52. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, et al. BRIGHT E trial team. Fostemsavir in adults with multidrug-resistant HIV-1 Infection. *N Eng J Med* 2020;382(13):1232-43.
53. Hwuang C, Schurmann D, Sobotha M, et al. Second-generation HIV-1 maturation inhibitor BMS-955176: antiviral activity and safety with atazanavir +/- ritonavir. 8th. IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention 2015, Abstract TUAB0106 LB.
54. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (U.S.). 2000. Identifier NCT02386098 Strategy-confirming study of BMS-955176 to treat HIV-1 infected treatment-experienced adults; 2015.
55. Ray N, Li T, Protak T, et al. The Second-Generation Maturation Inhibitor GSK3532795 Maintains Potent Activity Toward HIV Protease Inhibitor-Resistant Clinical Isolates. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75(1):52-60.

56. Smith SJ, Zhao XZ, Burke TR, et al. Efficacies of Cabotegravir and Bictegravir against drug-resistant HIV-1 integrase mutant. *Retrovirology* 2018;15(1):37.
57. Lewis SM, Fessel J, Emu B, et al. Long-lasting-acting ibalizumab in patients with multi-drug resistance HIV-1: A 24-week study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2017, Seattle, Washington. Abstract 449LB.
58. Troy Brown RN. FDA Approves Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. *Medscape Medical News* 2018.
59. Lalezari J, Dhody K, Kowalczyk U, et al. PRO 140 Single Agent Maintenance Therapy for HIV-1 Infection: A 2-Year Update. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2017, Seattle, Washington. Abstract 437.

CAPÍTULO IV



CAMBIO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL CON CARGA VIRAL SUPRIMIDA

Consenso 2018 - 2019

Coordinadores:

Carina Cesar, Valeria Fink

Autores:

Mara Huberman,
Fernanda Rombini

Actualización 2021

Coordinadores:

Carina Cesar, Valeria Fink

Autores:

Mara Huberman

INTRODUCCIÓN

La necesidad de mantener el TARV de por vida hace necesario el continuo desarrollo y optimización de la terapia.

Los avances en el TARV y el mejor conocimiento de los mecanismos de resistencia hacen posible en la actualidad modificar un tratamiento efectivo por un régimen alternativo en algunas situaciones particulares. El objetivo del cambio o *switch* es mantener la supresión virológica y mejorar aspectos tales como tolerancia, toxicidad, conveniencia e interacciones.

Es importante revisar cuidadosamente toda la historia del TARV del paciente incluyendo coinfecciones (por ejemplo, VHB, VHC), toxicidades, fallos previos y pruebas de resistencia, antes de seleccionar un nuevo régimen. Si se decide hacer un *switch* en un paciente coinfectado con VHB, se deben mantener en el nuevo esquema las drogas activas frente a este virus (TDF/3TC o FTC), ya que la discontinuación de estas drogas puede provocar reactivación del VHB e injuria hepática. Se debe tener en cuenta que la mayoría de los estudios de *switch* tienen diseño de no inferioridad y que no hay estudios de superioridad. El cambio de tratamiento en pacientes con carga viral suprimida debe satisfacer las necesidades que motivaron el cambio y mantener la supresión virológica (AI).

MOTIVOS DE CAMBIO

La modificación del TARV en pacientes con CV suprimida puede responder a diferentes motivos incluyendo:

1) Simplificación

La simplificación del TARV se define como el cambio de un tratamiento que ha alcanzado supresión de la replicación viral, por uno más simple que la mantenga suprimida. Su objetivo es mejorar la calidad de vida del paciente, facilitar la adherencia y prevenir o evitar efectos adversos. Por eso es sugerencia de este consenso evaluar periódicamente si el paciente está realmente conforme con su esquema o simplemente lo tolera. La simplificación se logra con intervenciones que reducen la cantidad de píldoras o la frecuencia de dosis, evitan restricciones alimentarias, mejoran la tolerancia al disminuir la toxicidad a corto y/o largo plazo, evitan la administración parenteral y minimizan las interacciones. En la mayoría de los estudios clínicos que evalúan estrategias de simplificación se incluyen pacientes con supresión virológica (CV <50 copias/ml) sostenida por al menos 6 meses.

2) Intolerancia o toxicidad

En pacientes con CV suprimida es posible retirar la droga a la que se atribuye la

intolerancia o toxicidad y suplantarla por otra, considerando los posibles efectos adversos a corto y largo plazo del nuevo TARV, así como las comorbilidades e interacciones medicamentosas.

3) Falta de adherencia

Para lograr el éxito terapéutico es fundamental asegurar la adherencia al TARV. Se considera que es necesario un nivel de adherencia entre 90-95% para lograr una supresión duradera, aunque algunos estudios han mostrado que se requieren entre 75% y 85% según los fármacos que se indiquen.

Datos de algunas cohortes de pacientes sugieren que 28 a 40% de las fallas de tratamiento o la discontinuación del TARV se deben a una adherencia no adecuada o a toxicidad. Dos revisiones sistemáticas sustentan los beneficios de utilizar combinaciones de regímenes de comprimido único una vez al día.^{1,2} Actualmente esta es la estrategia recomendada por OMS³ ya que mejora la calidad de vida, la satisfacción y la adherencia y representa una utilización más sencilla del TARV.

4) Interacciones medicamentosas (incluyendo coinfecciones)

Si bien excede este capítulo desarrollar las interacciones medicamentosas, se debe recordar que existen numerosas situaciones que pueden requerir el cambio definitivo o transitorio de un TARV en función de otros tratamientos que necesite el paciente. Para ampliar el tema se recomienda remitirse al capítulo correspondiente en este mismo consenso.

5) Embarazo

La planificación de un embarazo, así como el embarazo propiamente dicho, obliga a considerar el TARV de la paciente, preservando siempre el mejor tratamiento posible para la madre. En el caso de que tuviera que modificar su tratamiento, la elección del fármaco estará condicionada por la historia previa de la paciente, su situación virológica, sus resistencias previas y la gravedad de los posibles efectos secundarios. Para ampliar el tema se remite al capítulo respectivo de este consenso. Debe considerarse que en muchas ocasiones estas categorías se superponen.

CAMBIO DE TARV EN PACIENTES CON CV SUPRIMIDA Y SIN ANTECEDENTE DE FALLO VIROLÓGICO

Los cambios pueden realizarse entre drogas dentro de una misma clase o de diferentes familias (Tablas 1 y 2). Actualmente contamos con drogas antivirales de elevada potencia, alta barrera genética y coformulaciones que permiten una posología conveniente.

Tabla 1. Cambio dentro de una misma clase

Droga / Esquema	Cambio sugerido	Resultados	Estudios
ABC/3TC	TDF/FTC	Seguro virológicamente, asociado a beneficios en perfil lipídico. Mayor caída del filtrado glomerular con TDF/3TC. ⁴	SWIFT
TDF	ABC	Mejoría en la densidad mineral ósea en pacientes con osteopenia/osteoporosis. ⁵	OsteoTDF
ABC/3TC	TAF/FTC	Seguro virológicamente pero no se asocia a beneficios en perfil lipídico, función renal o densidad mineral ósea. ⁶	GS US 1717
TDF/FTC	TAF/FTC	Seguro virológicamente, y se asoció a incremento significativo de la densidad mineral ósea en el fémur y columna vertebral, así como de una mejoría en parámetros de función renal y tubular. ⁷	GS US 311-1089
TDF/FTC/EFV	TDF/3TC/RPV TDF/3TC/DOR	Seguro virológicamente. Mejora sintomatología del SNC. ^{8,9}	GS-264111 DRIVE SHIFT
TDF/FTC + RAL	TDF/FTC/EVG/ COBI	Seguro virológicamente. Posología más conveniente. ¹⁰	GS-US-236-0123
ABC/3TC/DTG	TAF/FTC/BIC	Virologicamente no inferior. ¹¹	GS-US-380-1844

Tabla 2. Cambio de una clase de ARV a otra

Droga / Esquema	Cambio sugerido	Resultados	Estudios
2 INTI + EFV	2 INTI + RAL	Seguro virológicamente. Mejor perfil lipídico y menor toxicidad de SNC. ¹²	STRATEGY-NNRTI SWITCH- ER
2 INTI + IP/r	2 INTI + RAL	Seguro virológicamente si los INTIs son activos. Supresión virológica prolongada. Mejora dislipemia. ¹³	SPIRAL
2 INTI + IP/r	TDF/FTC/RPV TDF/FTC/DOR	Virologicamente no inferior, posología conveniente. Mejora dislipemia. ¹⁷	SPIRIT DRIVE SHIFT

TDF/FTC + IP/r	TDF/FTC/EVG/ COBI	Seguro virológicamente, bien tolerado, posología conveniente. ¹⁴	STRATEGY- PI
2 INTI + IP/r	2 INTI + DTG	Seguro virológicamente, mejor perfil lipídico, mejora tolerancia gastrointestinal ¹⁵	NEAT
2 INTI + IP/r	TAF/FTC/BIC	Viroológicamente no inferior, posología conveniente. Mejora dislipemia. ¹⁶	GS-US-380- 1878
2 INTI + IP/r 2 INTI + INNTI 2 INTI+ INSTI	ABC/3TC/DTG	Seguro virológicamente, posología conveniente. ¹⁸	STRIIVING
TDF/FTC/EFV o TDF/FTC + ATV/r	TAF/FTC/EVG/ COBI	Reducción número comprimidos; evitar toxicidad hueso/riñón. ¹⁹	Estudio 109
IP + 2 INTI	TDF/FTC/EFV	Disminución de triglicéridos. Posología más conveniente. ²⁰	AI266-073

OTRAS ESTRATEGIAS DE CAMBIO

Cambio de RTV a cobicistat

Si bien existen pocos datos, este cambio mantendría la supresión virológica, dada la bioequivalencia demostrada entre estos dos potenciadores farmacocinéticos.²¹

Se debe considerar que hay diferencias en las interacciones. Sugerimos ver el capítulo correspondiente.

Cambio de IP/r a maraviroc

En este caso se debe realizar el test de tropismo en ADN proviral antes de realizar el cambio.²²

Regímenes de 2 drogas, biterapia o terapia dual (Tabla 3)

Estos esquemas han demostrado ser no inferiores manteniendo supresión virológica en el escenario de *switch*. Representan opciones atractivas cuando se prefiere evitar uso de ABC y TDF. Algunos esquemas muestran ventajas respecto a los lípidos y mejoría significativa en los biomarcadores del metabolismo (*turnover*) óseo.

Tabla 3. Estudios que apoyan el uso de regímenes con 2 drogas

Régimen TARV original	Régimen TARV de 2 drogas	Estudio
ATV/r + 2 INTIs*	ATV/r + 3TC	ATLAS-M ²³
2 INTIs + 3 ^o droga	ATV/r + 3TC	SALT ²⁴
DRV/r + TDF/FTC o ABC/3TC	DRV/r + 3TC	DUAL ²⁵
2 INTIs + INSTI/IP/INNTI	DTG + RPV	SWORD ^{1-2,26}
2 INTIs + IP/b o INSTI	DTG+ 3TC	LAMIDOL ²⁷

* Recientemente el ATV y sus combinaciones han dejado de recomendarse en nuestro país.

Cambio a esquemas dobles con menor evidencia

Al momento, las siguientes asociaciones no pueden ser recomendadas. Sin embargo, si son utilizadas, el paciente debe ser controlado a intervalos frecuentes para asegurar que la CV continúe suprimida.

- **DRV/r + RAL:** la eficacia de esta asociación fue bien establecida en pacientes *naive* con baja carga viral. A las 96 semanas, DRV/r + RAL fue no inferior a TDF/FTC/DRV/r, pero fue inferior en pacientes con CD4+ <200 cél./mm³ y/o CV >100.000 copias/ml.²⁸ La eficacia del *switch* a esta asociación en pacientes suprimidos sin resistencia a DRV ni a RAL no ha sido aún explorada.
- **Cabotegravir + rilpivirina IM:** Esta asociación fue recientemente aprobada por FDA y EMA para el tratamiento de pacientes ya suprimidos (y sin resistencia a cabotegravir y/o rilpivirina), en base a los resultados de los estudios FLAIR y ATLAS.²⁹ Antes de iniciar el tratamiento parenteral, es necesario al menos un mes de tratamiento oral con ambas drogas: cabotegravir 30 mg/día + rilpivirina 25 mg/día para evaluar la tolerancia, luego de lo cual se puede pasar a la fase de administración IM cada 4 semanas. Recientemente se ha demostrado la eficacia de la administración cada 8 semanas (estudio ATLAS-2M).³⁰ En nuestro país esta asociación aún no ha sido aprobada y no se encuentra disponible.

CAMBIO EN PACIENTES CON CARGA VIRAL SUPRIMIDA Y CON HISTORIA DE FALLO PREVIO

- **TAF/FTC/EVG/COBI + DRV/r:** esta asociación ha demostrado ser eficaz en pacientes con historia compleja de ARV.³¹ El estudio Emerald, que incluyó 135 pacientes suprimidos que se encontraban recibiendo DRV/r y

tenían resistencia al menos a dos familias de ARV (excluyendo INSTI), fueron aleatorizados a continuar con su régimen o cambiar a TAF/FTC/EVG/COBI + DRV/r 800/100 mg. A las 24 semanas, el 97% de los pacientes en la rama de TAF/FTC/EVG/COBI + DRV/r mantuvieron la supresión virológica. La cantidad de comprimidos se redujo de 5 a 2 por día.

En la tabla 4 se presentan estrategias de tratamiento no recomendadas en mono y biterapia.

Tabla 4. Estrategias no recomendadas en monoterapia y biterapia

Druga / Esquema	Resultados
ATV/r + RAL	Baja eficacia. (AI) ³²
MVC + RAL	Baja eficacia. (AII) ³³
MVC + IP/r	Baja eficacia. ³⁴
IP/r	Baja eficacia. Viremias detectables a baja carga no asociadas a mutaciones de resistencia. (BI) ³⁵
DTG	Baja eficacia. Fallo virológico. Emergencia de mutaciones asociadas. (AII). ³⁶

Tabla 5: Resumen de estrategias de cambio para disminuir toxicidad y mejorar tolerancia

Motivo del cambio	Druga	Cambio a
Toxicidad renal	TDF	TAF ABC Esquema ahorrador de INTI
Dislipemia	IP/r EFV	RAL DTG RPV
Riesgo cardiovascular	ABC	TDF/ TAF Esquema ahorrador de INTI
Toxicidad SNC	EFV	NVP RPV RAL
Simplificación a una vez al día	2 INTI + IP/r o INNTI o INSTI	ABC/3TC/DTG TDF/FTC/EFV TAF/FTC/EVG/COBI TAF/FTC/BIC TAF/FTC/DRV/COBI
Prevención de progresión de lipoatrofia	Análogos timidínicos	ABC o TDF

MONITOREO POSTCAMBIO

Todo cambio de TARV, sea cual fuera la causa, debe ser evaluado adecuadamente. Se recomienda una consulta 1-2 semanas después del cambio para evaluar tolerancia y estudios de CV entre 4-8 semanas después del mismo **(AI)**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramjan R, Calmy A, Votoria A, et al. Systematic review and meta-analysis: patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health* 2014;19(5):501-13.
2. Nachega J, Parienti J, Uthman O, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014;58(9):1297-307.
3. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection - World Health Organization – Second Edition – 2016
4. Campo R, DeJesus E, Bredeek U, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 2013; 56(11):1637-45
5. Negro E, Domingo P, Perez-Alvarez N, et al. Improvement in bone mineral density after switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: two-centre randomized pilot study (OsteoTDF study). *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3368-71.
6. Winston A, Post FA, DeJesus E, et al. Tenofovir alafenamide plus emtricitabine versus abacavir plus lamivudine for treatment of virologically suppressed HIV-1-infected adults: a randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet HIV* 2018;5(4):e162-e171
7. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 2016;3(4):e158-65.
8. Mills AM, Cohen C, DeJesus E, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials* 2013;14:216-23
9. Kumar P, Johnson M, Molina JM, et al. DRIVE-SHIFT Study Group. Brief Report: Switching to DOR/3TC/TDF Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through Week 144 in the DRIVE-SHIFT Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2021;87(2):801-5.
10. Mills AM, Crofoot G, Ortiz R, et al. Switching from twice daily raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine to once daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in virologically suppressed HIV-1 infected subjects: 48 weeks data. *HIV Clinical Trials* 2014;15(2):51-6
11. Molina JM, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bicittegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018;5(7):e357-e365.
12. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS* 2011;25(12):1481-7
13. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir

- vir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010;24:1697-707.
14. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir cobicistat, emtricitabine and tenofovir versus continuation of ritonavir boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomized open label phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14(7):581-9
 15. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, et al. Switching from a boosted protease inhibitor based regimen to a dolutegravir regimen in virologically suppressed patients with high cardiovascular risk (Framingham score >10% or age > 50 years) is non-inferior and decreases lipids: The NEAT 022 study. 9th IAS Conference on HIV Science 2017 (IAS 2017), Paris, France. Abstract TUAB0102.
 16. Daar E, DeJesus E, Ruane P, et al. Phase 3 randomised controlled trial of switching to fixed dose bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor based regimens in virologically suppressed adults: 48 week results. ID Week 2017, San Diego. Abstract LB-4
 17. Palella FJ, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS*. 2014;28:335-44.
 18. Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING) a 48-week randomized non inferiority open label phase IIIb study. *Antivir Ther* 2017;22(4):295-305
 19. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016;16(1):43-52
 20. DeJesus E, Young B, Morales-Ramirez J, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(2):163-74.
 21. Marzolini C, Gibbons S, Khoo S, et al. Cobicistat versus ritonavir boosting and differences in the drug-drug interaction profiles with co-medications. *J Antimicrob Chemoter* 2016;71(7):1755-8.
 22. Pett SL, Amin J, Horban A, et al for the Maraviroc Switch (MARCH) Study Group. Maraviroc, as a Switch Option, in HIV-1-infected Individuals with Stable, Well-controlled HIV Replication and R5-tropic Virus on Their First Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor Plus Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Regimen: Week 48 Results of the Randomized, Multicenter MARCH Study. *Clin Infect Dis* 2016;63:122-32.
 23. Gagliardini R, Fabbiani M, Quiros E, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintaining atazanavir/ritonavir + 2 NRTIs in virologically suppressed HIV-infected patients: 96-week data of the ATLAS-M trial. International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2016 (HIV Glasgow 2016), Glasgow,

- UK. Abstract 0121.
24. Perez Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised open label, non- inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15(7):775-84
 25. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, et al. Dual therapy with darunavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with darunavir and ritonavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine or abacavir and lamivudine for maintenance of HIV-1 viral suppression: randomised, open label, non-inferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 trial. *Clin Infect Dis* 2017;65(12):2112-8
 26. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Phase III SWORD 1 and 2; Switch to DTG+RPV mantins virologic suppression through 48 weeks. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) 2017, Seattle. Abstract 44LB
 27. Joly V, Burdet C, Landman R, et al. Promising results of dolutegravir +lamivudine maintenance in ANRS 167 LAMIDOL trial. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) 2017, Seattle. Abstract 458
 28. Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral naïve adults infected with HIV: 96 week results from the NEAT001/ANRS 143 randomised non inferiority trial. *Lancet* 2014;384(9958):1942-51
 29. Rizzardini G, Overton ET, Orkin C, et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials, *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020;85(4):498-506.
 30. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet* 2020;396(10267):1994-2005.
 31. Huhn GD, Tebas P, Gallant J, et al. A randomized open label trial to evaluate switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus darunavir in treatment experienced HIV-1 infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;74(2):193-200
 32. Van Lunzen J, Pozniak A, Gatell JM, et al. Brief report: Switch to ritonavir boosted atazanavir plus raltegravir in virologically suppressed patients with HIV-1 infection: a randomized pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71(5):538-43
 33. Katlama C, Assoumou L, Valentin MA, et al. Maraviroc plus raltegravir failed to maintain virological suppression in HIV-infected patients with lipohypertrophy. Results from the ROCnRAL ANRS 157 study. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(6):1648-52
 34. Pett SL, Amin J, Horban A et al. Maraviroc as a switch option in HIV-1 infected individuals with stable well controlled HIV replication anr R5 tropic virus on their first nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor plus ritonavir boosted protease inhibitor regimen. Week 48 results of the randomized multicenter MARCH study. *Clin Infect Dis* 2016;63(1):122-32
 35. Guiguet M, Ghosn J, Duvivier C, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy as

- a maintenance strategy: an observational study. *AIDS* 2012;26(18):2345-50
36. Wijting L, Rokx C, Boucher C, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV-1: a randomized clinical trial. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) 2017, Seattle. Abstract 451LB

CAPÍTULO V



FARMACOLOGIA DE LAS DROGAS ANTIRRETROVIRALES

Consenso 2018 - 2019

Coordinador:
Ezequiel Córdova

Autores:
Carolina Acupil y Ezequiel Córdova

Actualización 2021

Coordinador:
Ezequiel Córdova

Autor:
Ezequiel Córdova

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se dispone de un elevado número de fármacos antirretrovirales con diferentes características farmacológicas (posología, absorción, metabolismo, interacciones medicamentosas, entre otras). Estas características se deben considerar al prescribir los diferentes fármacos antirretrovirales ya que pueden afectar negativamente la eficacia antiviral, la tolerancia, y/o aumentar la probabilidad de efectos adversos. Por lo tanto, la integración de estos conceptos en la práctica diaria es uno de los mayores desafíos para los médicos tratantes.

En este capítulo se revisan:

- Las características farmacológicas de los antirretrovirales (Tablas 1-6)
- Consideraciones ante una interrupción o cambio de TARV
- El monitoreo terapéutico y los ajustes de dosis en insuficiencia hepática (Tabla 7) y en insuficiencia renal (Tablas 8-9).
- Las principales interacciones medicamentosas contraindicadas por riesgo elevado de morbimortalidad (Tabla 10).

Tabla 1. Características de los INTIs ^{1,2,3}

Fármaco	Vida media	Eliminación / metabolismo	Restricciones alimentarias	Recomendaciones posológicas (adultos)
Abacavir	1,5 hs. /12-26 hs.	Alcohol deshidrogenasa y glucuronidación. Excreción renal de metabolitos (82%)	Con o sin alimentos	300 mg BID 600 mg QD Ajuste de dosis en IHa
Emtricitabina	10 hs. />20 hs.	Excreción renal (86%)	Con o sin alimentos	200 mg QD Ajuste de dosis en IRb
Lamivudina	5-7 hs. /18-22 hs.	Excreción renal (70%)	Con o sin alimentos	150 mg BID 300 mg QD Ajuste de dosis en IRb
Tenofovir disoproxil fumarato	17 hs. />60 hs.	Excreción renal	Con o sin alimentos	300 mg QD Ajuste de dosis en IRb
Tenofovir alafenamida	0,5 hs./150-180 hs.	Metabolizado por catepsina A	Con o sin alimentos	10 mg QD (coformulado con FTC/EVG/COBI o FTC/DRV/COBI) 25 mg QD (coformulado con FTC, FTC/RPV o FTC/BIC) Ajuste de dosis en IRb

Zidovudina	1,1 hs. / 7 hs.	Glucuronidación hepática Excreción renal	Con o sin alimentos	300 mg BID 200 mg TID Ajuste de dosis en IRb
------------	-----------------	---	---------------------	--

QD: una vez por día; BID: 2 veces por día; TID: 3 veces por día a Ajuste de dosis en insuficiencia hepática. Ver sección correspondiente en este capítulo. b Ajuste de dosis en insuficiencia renal. Ver sección correspondiente en este capítulo.

Tabla 2. Características de los INNTIs ^{1,2,3}

Fármaco	Vida media	Eliminación / metabolismo	Restricciones alimentarias	Recomendaciones posológicas (adultos)
Doravirina	15 hs.	Sustrato del CYP3A5/5	Con o sin alimentos	100 mg QD
Efavirenz	> 40 hs.	Metabolizado por CYP2B6 (principal), 3A4 y 2A6. Inductor/inhibidor de CYP3A4. Inhibidor de CYP2C9 y 2C19, inductor de 2B6.	Con estómago vacío a	600 mg QD
Etravirina	40 hs.	Sustrato de CYP3A4, 2C9 y 2C19. Inductor de CYP3A4; Inhibe a CYP2C9 y 2C19 y P-gp	Con alimentos	200 mg BID
Nevirapina	> 24 hs.	Sustrato de CYP450. Inductor de CYP3A4 y 2B6; 80% excretado en orina (metabolitos glucuronizados); 10% en heces.	Con o sin alimentos	200 mg BID 400 mg QD Lead in: 200 mg QD x 14 días
Rilpivirina	Oral: 50 hs. IM: 13-28 semanas	Sustrato del CYP3A4.	Con alimentos VO	Oral: 25 mg QD IM (en forma concomitante con CAB IM): Aplicación mensual: Dosis de carga: RPV 900 mg/3 mL IM × 1 dosis. Fase de continuación: y RPV 600 mg/2 mL IM cada 4 semanas. Aplicación cada 2 meses: Primer y segundo mes: RPV 900 mg/3 mL IM × 1 dosis Quinto mes y cada dos meses: RPV 900 mg/3 mL IM × 1 dosis. La primera dosis IM debe ser el mismo día de la última toma oral.

QD: una vez por día; BID: 2 veces por día; TID: 3 veces por día a La administración con alimentos especialmente ricos en grasa aumentan los niveles de EFV, lo que puede aumentar la frecuencia de eventos adversos.

Tabla 3. Características de los IPs ^{1,2,3}

Fármaco	Vida media	Eliminación / metabolismo	Restricciones alimentarias	Recomendaciones posológicas (adultos)
Atazanavir	7 hs.	Sustrato e inhibidor de CYP3A4. Inhibidor débil de CYP2C8; inhibidor de UGT1A1.	Con alimentos	Pacientes sin TARV previo: ATV 400 mg QD o ATV 300 mg + RTV 100 mg o COBI 150 mg QD. Con TDF o TARV previo: ATV 300 mg + RTV 100 mg o COBI 150 mg QD. Ajuste de dosis en IHa
Darunavir	15 hs. (con RTV) 7 hs. (con COBI)	Sustrato e inhibidor de CYP3A4. Inductor de CYP2C9.	Con alimentos	Pacientes sin TARV previo o experimentados sin mutaciones de DRV: DRV 800 mg + RTV 100 mg QD o COBI 150 mg QD. Pacientes con mutaciones de DRV: DRV 600 mg + RTV 100 mg BID.
Lopinavir/r	5-6 hs.	Sustrato e inhibidor del CYP3A4.	Con o sin alimentos	LPV/r 400 mg/100 mg BID LPV/r 800 mg/200 mg QD Régimen de una vez por día no se recomienda ante la presencia de >3 LPV-RAMs, embarazo o pacientes recibiendo EFV, NVP, FPV, carbamazepina, fenitoína o fenobarbital.

QD: una vez por día; BID: 2 veces por día; TID: 3 veces por día; RTV: ritonavir; UGT: uridina difosfato glucuronosiltransferasa. a Ajuste de dosis en insuficiencia hepática. Ver sección correspondiente en este capítulo.

Tabla 4. Características de los INSTIs ^{1,2,3,4,5}

Fármaco	Vida media	Eliminación / metabolismo	Restricciones alimentarias	Recomendaciones posológicas (adultos)
Bictegravir	17 hs.	Glucuronidación hepática (UGT1A1) y en menor medida por el CYP3A4	Con o sin alimentos	50 mg QD (coformulado con TAF/FTC)

Cabotegravir	Oral: 41 hs. IM: 6–12 semanas	Glucuronidación hepática (UGT1A1 – UGT1A9)	Oral: con o sin alimentos IM: No aplica	CAB oral (en forma concomitante con RPV oral: CAB 30 mg QD durante 4 semanas. CAB IM (en forma concomitante con RPV IM): • Aplicación mensual: Dosis de carga: CAB 600 mg/3 ml IM × 1 dosis Fase de continuación: CAB 400 mg/2 ml IM cada 4 semanas. • Aplicación cada 2 meses: Primer y segundo mes: CAB 600 mg/3 ml IM × 1 dosis Quinto mes y cada dos meses: CAB 600 mg/3 ml IM × 1 dosis. La primera dosis IM debe ser el mismo día de la última toma oral.
Dolutegravir	14 hs.	Principalmente por glucuronidación hepática (UGT1A1) Sustrato del CYP3A4	Con o sin alimentos Pacientes experimentados con inhibidores de integrasa: con alimentos.	Pacientes sin uso previo de inhibidores de integrasa: 50 mg QD. Pacientes sin uso previo de inhibidores de integrasa con uso concomitante de rifampicina o EFV: 50 mg BID. Pacientes con sospecha o resistencia confirmada a inhibidores de integrasa: 50 mg BID
Elvitegravir	13 hs.	Glucuronidación hepática (UGT1A1/3) y sustrato del CYP3A	Con alimentos	150 mg QD (coformulado con FTC/TDF/COBI o FTC/TAF/COBI)
Raltegravir	9 hs.	Glucuronidación hepática (UGT1A1)	Con o sin alimentos	Pacientes <i>naive</i> o como <i>switch</i> en aquellos recibiendo RAL 400 mg BID como esquema de 1ra. línea: 1.200 QD (2 tabletas de 600 mg). Pacientes experimentados con FV previo: 400 mg BID. Con rifampicina: 400 a 800 mg BID

QD: una vez por día; BID: 2 veces por día; TID: 3 veces por día; UGT: uridina difosfato glucuronosiltransferasa.

Tabla 5. Inhibidores del correceptor CCR5, fusión y unión^{1,2,3}

Fármaco	Vida media	Eliminación / metabolismo	Restricciones alimentarias	Recomendaciones posológicas (adultos)
Maraviroc	14-18 hs.	Sustrato del CYP3A4	Con y sin alimentos	Coadministrado con inhibidores del CYP3A4 incluyendo IPs con o sin inductores del CYP3A4: 150 mg BID. Coadministrado con INTIs, T20, NVP, RAL, y otras drogas que no son inductoras ni inhibidoras del CYP3A4: 300 mg BID. Coadministrado con inductores del CYP3A4, incluyendo EFV, ETR, etc. (sin inhibidores del CYP3A4): 600 mg BID
Enfuvirtide	3,8 hs.	Metabolismo proteico	---	90 mg (1 ml) subcutáneo BID
Fostemsavir (aún no disponible en nuestro país)	11 hs	Hidrólisis (esterasas). Sustrato del CYP3A4	Con y sin alimentos	600 mg BID

QD: una vez por día; BID: 2 veces por día; TID: 3 veces por día

Tabla 6. Potenciadores farmacocinéticos^{1,2,3,6,7}

Fármaco	Vida media	Eliminación / metabolismo	Restricciones alimentarias	Recomendaciones posológicas (adultos)
Cobicistat	3-4 hs.	Sustrato de CYP3A4, y en menor medida de CYP2D6. Inhibidor de CYP3A4.	Con alimentos	150 mg QD. Sin actividad antirretroviral. Coformulado con EVG/COBI, ATV/COBI y DRV/COBI. Con TDF no recomendado en pacientes con CICr < 70 ml/min
Ritonavir	3-5 hs.	Sustrato de CYP3A4 >2D6 Inhibidor potente de 3A4, 2D6. Inductor de CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, y 2C19 y UGT1A1	Con alimentos	Como potenciador: 100 a 200 mg /día.

QD: una vez por día; BID: 2 veces por día; TID: 3 veces por día; UGT: uridina difosfato glucuronosiltransferasa.

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS ANTE INTERRUPCIÓN O CAMBIO DE ARV

1. Interrupción

En general, las interrupciones del tratamiento antirretroviral no son recomendadas y deben ser evitadas. Sin embargo, existen ciertas ocasiones donde se debe interrumpir el TARV (ej.: toxicidad, interurrencias médicas, cirugías o decisión del paciente). La interrupción del TARV por un período corto de tiempo (ej.: 1-2 días) a causa de un procedimiento médico/quirúrgico, por lo general se puede hacer suspendiendo todos los fármacos del régimen al mismo tiempo. En el caso de una interrupción del TARV más prolongada (ej.: > 15 días) se deben tener en cuenta ciertos parámetros farmacológicos de los ARV, entre los cuales el más importante es la vida media de los fármacos. Si se suspenden simultáneamente ARV de diferentes vidas medias, existe el potencial riesgo de mono o biterapia funcional por parte del ARV de mayor vida media y el consiguiente riesgo de aparición de mutaciones de resistencia principalmente con fármacos de baja barrera genética.^{1,8-11} Por todo lo expuesto, ante la eventual necesidad de interrumpir el TARV se recomienda:

- 1.a. Pacientes recibiendo INTIs + INNTI: suspender el INNTI (vida media prolongada) y continuar con los INTIs por al menos 7-10 días (se desconoce el tiempo óptimo) **(BII)**. Esta estrategia no sería adecuada si TDF y/o FTC son parte del esquema (ambos con vida media prolongada) Reemplazar el INNTI o todas las drogas por un IP (ej.: LPV/r) por al menos 4 semanas. Esta estrategia tendría un menor riesgo de aparición de mutaciones de resistencia que la opción previa **(AII)**.
- 1.b. Pacientes recibiendo INTIs + IP (vidas medias similares): suspender todas las drogas simultáneamente **(AII)**.
- 1.c. Pacientes recibiendo INTIs + INSTI (vidas medias similares): suspender todas las drogas simultáneamente **(AIII)**.
- 1.d. Pacientes recibiendo otros ARV: se debe tener en cuenta la vida media de cada uno de los ARV y manejarse de acuerdo con los puntos anteriores **(BIII)**.
En el caso de una interrupción del TARV por toxicidad grave o potencialmente mortal todas las drogas del TARV se deben suspender en forma simultánea, independientemente de la vida media de cada una.¹
- 1.e. Pacientes recibiendo CAB y RPV IM: debido a sus prolongadas vidas medias se pueden detectar concentraciones de estas drogas durante ≥ 12 meses después de la última dosis. Las personas que omiten dosis o interrumpen el tratamiento sin iniciar un régimen oral tienen un mayor

riesgo de fracaso virológico con el desarrollo de resistencia a los anti-retrovirales.

En casos de omisiones planificadas se debe indicar CAB y RPV oral (terapia puente) hasta un máximo de 2 meses. En caso de omisión de dosis no planificadas se debe proceder de la siguiente manera:

Aplicaciones mensuales: Si transcurrieron ≤ 2 meses desde la última aplicación: continuar con la pauta de dosificación de inyección mensual tan pronto como sea posible. Por el contrario, si transcurrieron > 2 meses: reiniciar al paciente con la dosis de 600 mg, y un mes después continuar la pauta de dosificación de inyección mensual de 400 mg.⁵

2. Cambio de ARV

El cambio de una de las drogas de un esquema antirretroviral es una estrategia para considerar para el manejo de las toxicidades, las interacciones medicamentosas y/o su simplificación. Se debe tener en cuenta que los ARV a reemplazar pueden ser inhibidores o inductores del CYP450, lo que puede afectar los niveles plasmáticos del nuevo ARV. Esto es particularmente importante para los ARV inductores (ej.: EFV), ya que este efecto puede persistir varias semanas luego de su retiro.

- EFV a ETR: a pesar de que los niveles plasmáticos de ETR pueden ser inferiores por un tiempo, los mismos no serían subterapéuticos. Debido a esto, se recomienda iniciar ETR con la dosis habitual **(AII)**.^{12,13}
- EFV a RPV: los niveles plasmáticos de RPV pueden ser inferiores por al menos 28 días luego del cambio. Sin embargo, en pacientes con carga viral indetectable se recomienda iniciar con la dosis habitual de RPV **(AIII)**.¹⁴
- EFV a IP/r: debido al potente efecto inhibidor del ritonavir se recomienda iniciar los IP/r con dosis habituales. Este escenario ha sido especialmente estudiado con ATV/r **(AII)**.¹⁵
- EFV a MVC: dado que los niveles plasmáticos de MVC pueden disminuir,¹⁶ se recomienda utilizar MVC 600 mg BID por una semana luego del cambio **(AII)**. En caso de que el cambio se realice junto a un IP/r, se recomienda utilizar MVC 150 mg BID **(AIII)**.
- EFV a RAL: a pesar de que los niveles plasmáticos de RAL pueden ser inferiores por un tiempo, los mismos no serían clínicamente significativos¹⁷. Debido a esto, se recomienda iniciar RAL con la dosis habitual **(AII)**.

- EFV a DTG: se observó disminución de los niveles plasmáticos de DTG hasta 4 semanas luego del cambio pero con niveles por encima de la IC90.¹⁸ Se recomienda iniciar DTG con la dosis habitual en pacientes con carga viral suprimida (**AII**).
- FTC/TDF/EFV a FTC/TDF/EVG/COBI: a pesar de que los niveles plasmáticos de EVG pueden ser inferiores por algunas semanas, los mismos no serían clínicamente significativos.¹⁴ Debido a esto, se recomienda iniciar FTC/TDF/EVG/COBI a dosis habitual (**AII**).¹⁸
- NVP a RPV: a pesar del efecto inductor de NVP sobre el CYP450, no se observaron alteraciones de los niveles plasmáticos de RPV por lo que se recomienda iniciar con dosis habituales (**AIII**).²⁰
- RTV a COBI: se debe tener en cuenta que RTV y COBI tienen diferente acción sobre las diferentes isoenzimas del CYP450 (Ver Tabla 6). Cobicistat es un inhibidor más específico del CYP3A que ritonavir y a su vez no tiene capacidad de inducir al CYP450. Por lo tanto, ante el cambio de esquemas que incluyan RTV a COBI, se deben evaluar una por una las posibles interacciones farmacológicas con la medicación asociada.⁶
- CAB + RPV IM: en el caso del cambio a otro esquema antirretroviral empezar el mismo no más tarde de un mes después de la última inyección mensual y no más tarde de dos meses después de la última inyección cuando se administra cada 2 meses. En caso de pasar de aplicaciones mensuales a aplicaciones cada dos meses, se debe utilizar al mes siguiente de la última aplicación mensual la dosis de cada mes (CAB 600 mg IM + RPV 900 mg IM) y luego continuar esa dosis cada 2 meses.⁵

MONITOREO TERAPÉUTICO DE DROGAS

Consideraciones generales

El monitoreo terapéutico de drogas es una estrategia utilizada para la optimización de la terapia farmacológica, ya que permite, a través de la medición de concentraciones plasmáticas de un fármaco, elaborar regímenes de dosificación individuales con el objetivo de mejorar la seguridad y/o la eficacia de la terapia.²¹⁻²³

Esta estrategia puede ser utilizada en pacientes tratados con IPs, INNTIs, INSTIs y antagonistas del CCR5, ya que estos fármacos cumplen con determinadas características necesarias para la aplicación del monitoreo terapéutico:^{1, 21-27}

- Existe una relación entre las concentraciones plasmáticas de estas drogas, su efecto antiviral y, en algunos casos, su toxicidad.
- Poseen variabilidad farmacocinética interpaciente.

- Se cuenta con información sobre sus respectivos rangos terapéuticos, concentraciones plasmáticas establecidas a partir de estudios clínicos que se asocian con una respuesta terapéutica óptima y/o con una menor frecuencia de efectos adversos. Éstos se utilizan como elementos comparadores de referencia una vez obtenida la muestra a analizar.

Los INTIs requieren una fosforilación intracelular para su activación y posterior efecto sobre la transcriptasa inversa. Esto determina que las concentraciones intracelulares sean las que se correlacionen con la eficacia o la toxicidad, no existiendo esta relación con las concentraciones plasmáticas. Por esta razón estas drogas no son candidatas para monitoreo terapéutico.²⁸

Recomendaciones

No se recomienda el uso rutinario del monitoreo terapéutico para el manejo del tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados con VIH (BII). El motivo es que existen múltiples limitaciones para la utilización rutinaria del mismo, entre las que se incluyen: la falta de un rango terapéutico establecido para todos los fármacos antirretrovirales, la variabilidad interpaciente de las concentraciones plasmáticas observadas en algunas de estas drogas y la falta de disponibilidad de laboratorios que realicen la técnica y de expertos que puedan realizar la correcta interpretación de los datos obtenidos y su posterior aplicación a los regímenes de dosificación.^{1,21,25-27}

En relación con la evidencia científica, los resultados acerca de su eficacia no son concordantes en estudios prospectivos. En una revisión publicada por Cochrane, se evaluó el uso rutinario de monitoreo terapéutico en ensayos clínicos aleatorizados, no observándose beneficios en términos de lograr una carga viral <500 copias/ml al año, ni diferencias con respecto a la seguridad cuando fue comparado con el estándar de cuidado.²⁸⁻³⁵

El monitoreo terapéutico puede ser de utilidad en situaciones clínicas puntuales **(BIII)**.^{1,11,24-26,29,31,33,34,36-44}

- Manejo de las interacciones de los ARV con alimentos u otras drogas.
- Embarazadas en riesgo de fallo virológico, especialmente durante el tercer trimestre, ya que en este período se observan concentraciones plasmáticas menores de algunos fármacos.
- Obesidad mórbida o delgadez extrema.
- Alteración de la función hepática, renal y/o gastrointestinal.
- Manejo de efectos adversos concentración-dependientes (efectos adversos de SNC en el caso de EFV e hiperbilirrubinemia en el caso de ATV).
- Manejo de pacientes multiexperimentados en fallo virológico que tengan cepas virales con susceptibilidad reducida a los fármacos disponibles.

- Falta de respuesta virológica esperada en pacientes adherentes al tratamiento.

Consideraciones para su implementación

El uso del monitoreo terapéutico para el manejo de pacientes en tratamiento antirretroviral en la práctica requiere la integración de la información clínica (incluyendo historia de tratamientos previos y datos de adherencia) y de los datos farmacocinéticos de referencia para cada fármaco estudiado. Por lo tanto, los elementos necesarios para la utilización de esta herramienta, son: la cuantificación de la concentración mínima (C_{min}) de la droga en plasma (la concentración plasmática al final del intervalo interdosis, antes de la siguiente dosis), la determinación de las características farmacocinéticas del paciente, la información sobre su adherencia al tratamiento, la interpretación de las concentraciones de las drogas y, de ser necesario, el ajuste de dosis para alcanzar el rango terapéutico. En nuestro país la posibilidad de realizar TDM es muy limitada.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y ANTIRRETROVIRALES

Consideraciones generales

En los pacientes con comorbilidades que puedan comprometer la funcionalidad hepática y que deban iniciar o modificar el TARV, se deben tener en cuenta ciertos aspectos farmacológicos relacionados con el metabolismo de las drogas antirretrovirales. A los fines prácticos, se suele utilizar el puntaje de Child-Pugh para la valoración del estado funcional hepático.

La clase A de Child-Pugh (puntaje 5-6) habitualmente no requiere modificaciones de la dosis, aún en aquellas drogas que se metabolizan casi exclusivamente en hígado.

Las clases B (puntaje 7-9) y C (puntaje 10-15), en las cuales se observa una mayor insuficiencia hepatocelular, se encuentra alterado el metabolismo de fármacos por la vía del citocromo P450 y la glucurononjugación. Esto hace necesario, en algunos casos, realizar modificaciones en las dosis de los fármacos, para evitar toxicidades derivadas de dosis supraóptimas (Tabla 7).^{1,25}

Tabla 7. Ajuste de dosis de los ARV según función hepática del paciente^{1,5,45,46}

INTIs	
Abacavir	Puntaje Child-Pugh 5-6: 200 mg c/12 hs. (solución oral) Puntaje Child-Pugh > 6: contraindicado
Emtricitabina	No es necesario el ajuste de dosis
Lamivudina	No es necesario el ajuste de dosis

Tenofovir disoproxil fumarato	No es necesario el ajuste de dosis
FTC + TDF	No hay recomendaciones
FTC +TAF	Puntaje Child-Pugh 5-9: no es necesario el ajuste de dosis. Puntaje Child-Pugh > 9: no hay recomendaciones.
Zidovudina	No hay recomendaciones
INNTIs	
Doravirina o 3TC/TDF/ DOR	Puntaje Child-Pugh 5-6: no es necesario el ajuste de dosis Puntaje Child-Pugh > 6: no estudiado
Efavirenz	Puntaje Child-Pugh 5-6: no es necesario el ajuste de dosis Puntaje Child-Pugh > 6: no recomendado
EFV+TDF+FTC	Puntaje Child-Pugh 5-6: no es necesario el ajuste de dosis Puntaje Child-Pugh > 6: no recomendado
Etravirina	Puntaje Child-Pugh 5-9: no es necesario el ajuste de dosis Puntaje Child-Pugh > 9: no hay recomendaciones
Nevirapina	Puntaje Child-Pugh 5-6: no es necesario el ajuste de dosis Puntaje Child-Pugh > 6: contraindicado
Rilpivirina Oral o IM	Puntaje Child-Pugh 5-9: no es necesario el ajuste de dosis Puntaje Child-Pugh > 9: no hay recomendaciones
RPV+TDF o TAF+FTC	Puntaje Child-Pugh 5-9: no es necesario el ajuste de dosis Puntaje Child-Pugh>9: no hay recomendaciones
IPs	
Atazanavir	Puntaje Child-Pugh 7-9: 300 mg c/24 hs. Puntaje Child-Pugh > 9: no recomendado Su asociación con RTV no está recomendado en pacientes con deterioro hepático (Child-Pugh 7-15)
ATV/COBI	No recomendado en pacientes con deterioro hepático.
Darunavir o Darunavir/ COBI	Puntaje Child-Pugh 5-9: no es necesario el ajuste de dosis. Puntaje Child-Pugh > 9: no recomendado.
Fosamprenavir	En pacientes que no recibieron IP: Puntaje Child-Pugh 5–9: 700 mg c/12 hs. Puntaje Child-Pugh 10–15: 350 mg/12 hs. En pacientes que no recibieron IP o aquellos que ya utilizaron IP: Puntaje Child-Pugh 5–6: 700 mg c/12 hs. + RTV 100 mg /24 hs. Puntaje Child-Pugh 7–9: 450 mg c/12 hs. + RTV 100 mg/24 hs. Puntaje Child-Pugh 10–15: 300 mg c/12 hs. + RTV 100 mg /24 hs.
Lopinavir/ritonavir	No hay recomendaciones, utilizar con precaución en pacientes con deterioro hepático

INSTIs	
Raltegravir	Puntaje Child-Pugh 5-9: no es necesario el ajuste de dosis Puntaje Child-Pugh 10-15: no hay recomendaciones
Cabotegravir Oral o IM	Puntaje Child-Pugh 5-9: no es necesario el ajuste de dosis Puntaje Child-Pugh 10-15: no hay recomendaciones
Dolutegravir	Puntaje Child-Pugh 5-9: no es necesario el ajuste de dosis Puntaje Child-Pugh 10-15: no recomendado
Elvitegravir (EVG/COBI +TDF o TAF + FTC)	Puntaje Child-Pugh 5-9: no es necesario el ajuste de dosis Puntaje Child-Pugh 10-15: no recomendado
Bictegravir (BIC/FTC/TAF)	Puntaje Child-Pugh 5-9: no es necesario el ajuste de dosis Puntaje Child-Pugh 10-15: no recomendado
Antagonista CCR5	
Maraviroc	No hay recomendaciones. Las concentraciones se encuentran probablemente aumentadas en pacientes con deterioro hepático
Inhibidores de la unión	
Fostemsavir	No requiere ajuste de dosis

INSUFICIENCIA RENAL Y ANTIRRETROVIRALES

En términos generales los únicos ARV que se ajustan a la función renal son los INTIs con excepción del ABC. Nótese que en algunas ocasiones el ajuste se realiza disminuyendo la dosis diaria (ej.: TDF, AZT, 3TC) y en otras espaciando el intervalo interdosis (ej.: FTC).

En pacientes con insuficiencia renal se deben evitar los esquemas de antirretrovirales coformulados a dosis fijas por la imposibilidad de ajustar la dosis del fármaco que así lo requiera (Tabla 8).

En la Tabla 9 se puede observar el ajuste de dosis de los ARV de acuerdo con la función renal del paciente.

Tabla 8. Puntos de corte del CICr para la utilización de esquemas antirretrovirales coformulados.^{1,5,45}

Esquema antirretroviral	CICr (ml/min)
EVG/COBI/FTC/TDF	≥ 70
DRV/COBI + FTC/TDF	≥ 70
DOR/3TC/TDF	≥ 50

EFV/FTC/TDF	≥ 50
RPV/FTC/TDF	≥ 50
DTG/ABC/3TC	≥ 50
DTG/TDF/3TC	≥ 50
DRV/RTV, DTG, o RAL + FTC/TDF	≥ 50
EVG/COBI/FTC/TAF	≥ 30
RPV/FTC/TAF	≥ 30
BIC/FTC/TAF	≥ 30
DRV/COBI, DRV/RTV, DTG, o RAL + FTC/TAF	≥ 30

Tabla 9. Tabla de ajuste de dosis de ARV en insuficiencia renal. ^{1,5,47}

ANTIRRETROVIRAL		DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL
INTIs		
Zidovudina	CICr < 10 ml/min. o HD	100 mg c/8 hs. o 300 mg QD
Abacavir	No requiere ajuste de dosis (NRAD)	
Emtricitabina	CICr (ml/min) 30-49 15-29 <15 Pacientes en HD: 200 mg c/96 hs. después de la diálisis	Dosis 200 mg c/48 hs. 200 mg c/72 hs. 200 mg c/96 hs.
Lamivudina	CICr (ml/min) >50 30-49 15-29 5-14 < a 5 o HD: 1 x 50 mg y luego 25 mg c/24 hs. postdiálisis	Dosis 300 mg c/24 hs. 150 mg c/24 hs. 1 x 150 mg y luego 100 mg c/24 hs. 1 x 150 mg y luego 50 mg c/24 hs.
Tenofovir	CICr (ml/min) 30-49 10-29 <10 HD	Dosis 300 mg c/48 hs. 300 mg c/72-96 hs. (dos veces por semana) No recomendado 300 mg c/7 días (postdiálisis)
TAF/FTC	CICr (ml/min) < 30 HD	Dosis No recomendado 1 comprimido por día
TDF/FTC	CICr (ml/min) 30-49 <30 o HD	Dosis 1 comprimido c/48 hs. No recomendado
TDF/3TC	<50 o HD	No recomendado

INNTIs		
Doravirina		NRAD. Sin datos en HD
Efavirenz		NRAD
Etravirina		NRAD
Nevirapina		NRAD
Rilpivirina Oral o IM		NRAD Precaución en insuficiencia renal grave o HD
IPs		
Atazanavir	CICr < 50 HD	NRAD Pacientes <i>naive</i> : ATV 300 mg + RTV 100 mg Pacientes experimentados: ATV o ATV/r no recomendado.
ATV/c	CICr < 70	No recomendado si se utiliza con TDF
Darunavir		NRAD
DRV/c	CICr < 70	No recomendado si se utiliza con TDF
DRV/c/FTC/TAF	< 30 HD	No recomendado 1 comprimido por día (los días de la HD administrar luego de ésta)
Lopinavir		NRAD. No utilizar QD en HD.
INSTIs		
Bictegravir (BIC/FTC/TAF)	CICr < 30	No recomendado (coformulado con FTC/TAF)
Cabotegravir Oral o IM	CICr < 30 HD	NRAD Sin datos
Dolutegravir		NRAD
Elvitegravir (EVG/c /FTC/TAF) administrar luego de ésta)	CICr < 30 HD	Con FTC/TAF: no recomendado 1 comprimido por día (los días de la HD)
Elvitegravir (EVG/c/FTC/TDF)	CICr < 70	Con FTC/TDF: no recomendado Discontinuar si luego del inicio del tratamiento el CICr disminuye por debajo de 50 ml/min
Raltegravir 400 mg BID o 1200 mg QD		NRAD

Inhibidores de fusión

Enfuvirtide NRAD

Antagonistas de CCR5

Maraviroc CICr < 30 o HD NRAD. Bajar dosis a 150 mg BID si hipotensión postural.
No recomendado cuando se lo utiliza con potentes inhibidores o inductores del CYP450.

Inhibidores de la unión

Fostemsavir NRAD

QD: una vez por día; BID: 2 veces por día; CICr: clearance de creatinina; CYP450:

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON DROGAS ANTIRRETROVIRALES

Las interacciones medicamentosas que involucran drogas antirretrovirales constituyen un elemento a tener en cuenta en la atención médica de pacientes con VIH.^{45,47} La mayoría de las drogas antirretrovirales son metabolizadas por el citocromo P450 y a su vez pueden inhibirlo o inducirlo (Tabla 1) por lo que la presencia de interacciones medicamentosas con medicación concomitante es un hecho frecuente en la práctica clínica. Su consecuencia suele ser el aumento del riesgo de toxicidad por una o más drogas involucradas o el fallo terapéutico. Diversos estudios en diferentes países han reportado una prevalencia de interacciones medicamentosas clínicamente significativas (IMCS) en pacientes con VIH que oscila entre un 23% y un 64%.⁴⁸⁻⁵⁷ Entre los diferentes antirretrovirales, los INNTIs, IPs y EVG/COBI son los más frecuentemente asociados con IMCS. En Argentina, se reportó una prevalencia de IMCS del 49% en pacientes adultos y del 51% en adolescentes VIH positivos.^{58,59}

Existen interacciones que presentan elevado riesgo de morbimortalidad. Tal es el caso del uso de ergotamina con inhibidores de proteasa, efavirenz y elvitegravir/cobicistat. En este caso, por inhibición del metabolismo de la ergotamina, se puede producir un ergotismo agudo caracterizado por vasoconstricción severa y como consecuencia de esto, isquemia de miembros inferiores, y más raramente cardíaca y/o cerebral. Es importante recordar que incluso una sola dosis de ergotamina puede producir este cuadro. En la tabla 10 se enumeran las principales interacciones contraindicadas por riesgo elevado de morbimortalidad.

Recomendaciones para la evaluación y manejo de las IMC

1. Evaluar en cada consulta médica el uso de medicación concomitante sin omitir las de venta libre ni el consumo de medicación natural (ej.: hierbas) **(AIII)**.
2. Ante la presencia de medicación concomitante evaluar la existencia de potenciales IMC:
 - Sin interacciones medicamentosas: se puede utilizar la combinación sin inconvenientes.
 - Interacción moderada: según el tipo de interacción, evaluar la necesidad de la medicación concomitante o reemplazarla por otra que no interactúe. Si esto no fuera posible, realizar ajustes de dosis si estuviera indicado, establecer un plan de monitoreo de toxicidad o fallo virológico y en última instancia, evaluar el cambio de la medicación antirretroviral.
 - Interacciones contraindicadas: reemplazar o suspender la medicación concomitante o rotar la droga antirretroviral afectada.

Para obtener información detallada de interacciones y drogas se sugiere consultar en las siguientes páginas:

**www.hiv-druginteractions.org, www.interaccionesvih.com,
www.clinicalcasesddis.com/**

Tabla 10. Principales asociaciones medicamentosas CONTRAINDICADAS por riesgo elevado de morbimortalidad

Perpetrador	Víctima	Consecuencia
IP, EVG/c, EFV	Ergotamina	Ergotismo agudo
IP, EVG/c	Simvastatina Lovastatina	Rabdomiólisis
IP, EVG/c	Pimozida Terfenadina	Torsades de pointes
IP, EVG/c	Midazolam (uso crónico)	Sedación excesiva
IP, EVG/c	Apixaban Dabigatran Rivaroxaban	Hemorragias
IP, EVG/c	Eplerenona	Hipercalemia

Tabla 22. Asociaciones no recomendadas e interacciones entre ARV ^{1,60-62}

Antirretroviral	Asociación no recomendadas e interacciones
FTC	3TC (asociación contraindicada)
3TC	FTC (asociación contraindicada)
EFV	INNTIs (asociación contraindicada) ATV/r (considerar ATV/r 400/100 mg c/24 hs. en <i>naïve</i> ; evitar en pacientes experimentados) ATV/c (considerar ATV/c 400/150 mg c/24 hs. en <i>naïve</i> ; evitar en pacientes experimentados) DRV/r 800/100 mg c/24 hs. (utilizar DRV/r 600/100 mg c/12 hs.) DRV/c (asociación contraindicada) FPV no potenciado (emplear FPV/r 700/100 mg c/12 hs.) LVP/r: considerar LVP/r 500/125 mg c/12 hs. (5 comprimidos de 100/25 mg por toma) MVC: utilizar MVC 600 mg c/12 hs. EVG/c (asociación contraindicada) BIC (asociación contraindicada) RAL 1200 mg QD (asociación contraindicada)
NVP	INNTIs (asociación contraindicada) ATV/r (asociación contraindicada) FPV/r (asociación contraindicada) DRV/c (asociación contraindicada) EVG/c (asociación contraindicada) RAL 1200 mg QD (asociación contraindicada) BIC (asociación contraindicada)
ETR	INNTIs (asociación contraindicada) TPV/r (asociación contraindicada) DRV/r (utilizar 600/100 mg c/12 hs.) DRV/c (asociación contraindicada) EVG/c (asociación contraindicada) BIC (asociación contraindicada) RAL 1200 mg QD (asociación contraindicada)
RPV	INNTIs (asociación contraindicada)
ATV no potenciado	TDF (asociación contraindicada)
DRV/c o DRV/r	EVG/c (asociación contraindicada)
ATV/c o ATV/r	EVG/c (asociación contraindicada) BIC (asociación contraindicada)
DTG	ETR o EFV (si no va asociada a IPs) utilizar DTG 50 mg c/12 hs. Evitar en pacientes con resistencia a inhibidores de integrasa.
EVG/c	Viene combinado a TDF+FTC por lo que no debe asociarse a otros ARV.
MVC	IPs (utilizar dosis de MVC 150 mg c/12 hs.)

BIBLIOGRAFÍA

1. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services 2021. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acceso 02 de agosto de 2021
2. Ribera E, Tuset M, Martin M, et al. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:362–91.
3. Food considerations for Antiretrovirals. HIV drug interactions 2016. University of Liverpool. Disponible en: https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/printable_charts/pdfs/000/000/028/original/ARV_Swallowing_2017_Apr.pdf?1512034916. Acceso 17 de abril 2021
4. Summary of product characteristics for TIVICAY in the EU. Disponible en: <http://www.tivicay.com/EUSmPC.aspx> . Acceso 31 de julio de 2018
5. Vocabria. Resumen del producto. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_es.pdf Acceso 15 de noviembre de 2021
6. Marzolini M, Gibbons S, Khoo S, et al. Cobicistat versus ritonavir boosting and differences in the drug–drug interaction profiles with co-medications. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1755–8
7. Información de prescripción de Tybost 150 mg, Gilead Sciences Ltd. Disponible en: http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/hiv/tybost/tybost_pi.pdf .Acceso 31 de julio de 2018.
8. Fox Z, Phillips A, Cohen C, et al. Viral suppression and detection of drug resistance following interruption of a suppressive non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *AIDS* 2008;22:2279–89.
9. Taylor S, Boffito M, Khoo S, et al. Stopping antiretroviral therapy. *AIDS* 2007;21:1673–82.
10. Taylor S, Jayasuriya A, Fisher M, et al. Lopinavir/ritonavir single agent therapy as a universal combination antiretroviral stopping strategy: results from the STOP 1 and STOP 2 studies. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:675–80.
11. Williams I, Churchill D, Anderson J, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Medicine* 2014;15(Suppl. 1):1–85.
12. Boffito M, Jackson A, Lamorde M, et al. Pharmacokinetics and safety of etravirine administered once or twice daily after 2 weeks treatment with efavirenz in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52:222–7.
13. Waters L, Fisher M, Winston A, et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS* 2011;25:65–71.
14. Crauwels H, Vingerhoets J, Ryan R, et al. Pharmacokinetic parameters of once-daily TMC278 following administration of EFV in healthy volunteers. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. (CROI) 2011, Boston, Massachusetts. Abstract 630.

15. Maitland D, Boffito M, Back D, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of atazanavir (ATV) during the first 4 weeks of therapy after switching from efavirenz (EFV) containing regimen. 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2004 (HIV Glasgow 2004), Glasgow, UK. Abstract 293.
16. Waters L, Newell S, Else L, et al. Pharmacokinetics (PK), efficacy and safety of switching from efavirenz (EFV) to maraviroc (MVC) twice-daily (BID) in patients suppressed on an EFV-containing regimen as initial therapy. 13th European AIDS Conference 2011, Belgrade, Serbia.
17. Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, et al. Minimal effects of ritonavir and efavirenz on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:4338–43.
18. Wet J, De Jesus E, Sloan L. Pharmacokinetics of dolutegravir after switching to abacavir/dolutegravir/lamivudine from an efavirenz-based regimen: a pK sub-study from STRIIVING. 17th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy 2016. Disponible en: http://regist2.virology-education.com/2016/17HIVHEPPK/39_deWet.pdf. Acceso 31 de julio de 2018.
19. Ramanathan S, Custodio JM, Wei X. Pharmacokinetics of co-formulated Elvitegravir/Cobicistat /Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate after switch from Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72(3):281-8.
20. Rokx C, Blonk M, Verbon A, et al. The efficacy, pharmacokinetics and safety of a nevirapine to rilpivirine switch in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68:36-9.
21. Liu X, Ma Q, Zhang F. Therapeutic drug monitoring in highly active antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(5):743-58.
22. Wertimer BZ, Freedberg KA, Walensky RP, et al, Therapeutic drug monitoring in HIV treatment: A literature review. *HIV Clin Trials* 2006;7(2):59–69.
23. Boffito M, Acosta E, Burger D, et al. Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2005;10:375-92.
24. D Asboe, C Aitken, M Boffito, et al. British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011. *HIV Medicine* 2012;13:1–44.
25. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización julio 2020. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf . Acceso 17 de abril de 2021.
26. Punyawudho B, Singkham N, Thammajaruk N, et al. Therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in HIV-infected patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(12):1583-95.
27. Nettles RE, Kieffer TL, Parsons T, et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 2006;42:1189–96.
28. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Bracciale L, et al. Pharmacokinetic variability

- of antiretroviral drugs and correlation with virological outcome: 2 years of experience in routine clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:109-17.
29. Demeter LM, Jiang H, Mukherjee AL, et al. A randomized trial of therapeutic drug monitoring of protease inhibitors in antiretroviral-experienced, HIV-1-infected patients. *AIDS* 2009;23:357-68.
 30. Khoo SH, Lloyd J, Dalton M, et al. Pharmacologic optimization of protease inhibitors and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (POPIN)--a randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring and adherence support. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:461-7.
 31. Bossi P, Peytavin G, Ait-Mohand H, et al. GENOPHAR: a randomized study of plasma drug measurements in association with genotypic resistance testing and expert advice to optimize therapy in patients failing antiretroviral therapy. *HIV Med* 2004;5:352-9.
 32. Torti C, Quiros-Roldan E, Regazzi M, et al; and the RADAR-MASTER Study Group. A randomized controlled trial to evaluate antiretroviral salvage therapy guided by rules-based or phenotype-driven HIV-1 genotypic drug-resistance interpretation with or without concentration-controlled intervention: the Resistance and Dosage Adapted Regimens (RADAR) study. *Clin Infect Dis* 2005;40:1828-36.
 33. Albrecht M, Mukherjee AL, Tierney C, et al. A randomized clinical trial evaluating therapeutic drug monitoring (TDM) for protease inhibitor-based regimens in antiretroviral-experienced HIV-infected individuals: week 48 results of the A5146 study. *HIV Clin Trials* 2011;12:201-14.
 34. Best BM, Goicoechea M, Witt MD, et al. A randomised controlled trial of therapeutic drug monitoring in treatment-naïve and -experienced HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46:433-42.
 35. Kredt T, Van der Walt JS, Siegfried N, et al. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007268.
 36. Roustit M, Jlaïel M, Leclercq P, et al. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:179-95.
 37. Lambert JS, Else LJ, Jackson V, et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir in pregnancy. *HIV Med* 2011;12:166-73.
 38. Higgins N, Tseng A, Sheehan NL, et al. Antiretroviral Therapeutic Drug Monitoring in Canada: Current Status and Recommendations for Clinical Practice *Can J Hosp Pharm* 2009;62:500-9.
 39. Fayet Mello A, Buclin T, Decosterd LA, et al. Successful efavirenz dose reduction guided by therapeutic drug monitoring. *Antivir Ther* 2011;16:189-97.
 40. Smith DE, Jeganathan S, Ray J. Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with increased serum bilirubin concentrations. *HIV Clin Trials* 2006;7:34-8.
 41. Demeter LM, Mukherjee AL, Di Francesco R, et al. The design and implementation of A5146, a prospective trial assessing the utility of therapeutic drug monitoring using an inhibitory quotient in antiretroviral-experienced HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2008;9:61-72.
 42. Morse GD, Catanzaro LM, Acosta EP. Clinical pharmacodynamics of HIV-1 pro-

- tease inhibitors: use of inhibitory quotients to optimise pharmacotherapy. *Lancet Infect Dis* 2006;6:215-25.
43. Shulman N, Zolopa A, Havlir D, et al. Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3907–16.
 44. Molto J, Santos JR, Perez-Alvarez N, et al. Darunavir inhibitory quotient predicts the 48-week virological response to darunavir-based salvage therapy in human immunodeficiency virus-infected protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3928-32.
 45. European AIDS Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe Version 10.1, October 2020. Disponible en: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_30032021_1.pdf. Acceso 17 de abril 2021
 46. Biktarvy. Summary of product characteristics. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_gb/document_library/EPAR-Product_Information/human/004449/WC500250892.pdf.
 47. Córdova E. Interacciones medicamentosas. ¿Cuáles afectan contra el éxito? En: Tratamiento antirretroviral: éxito a largo plazo y calidad de vida. Mingrone H, Porteiro N. Buenos Aires, Ediciones Journal, 2015;57-66.
 48. Seden K, Back D, Khoo S. Antiretroviral drug interactions: often unrecognized, frequently unavoidable, sometimes unmanageable. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:5-8.
 49. Evans-Jones JG, Cottle LE, Back DJ, et al. Recognition of risk for clinically significant drug interactions among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010;50(10):1419–21.
 50. de Maat MM, de Boer A, Koks CH, et al. Evaluation of clinical pharmacist interventions on drug interactions in outpatient pharmaceutical HIV-care. *J Clin Pharm Ther* 2004;29(2):121-30.
 51. Shah S, McGowan J, Opulski B, et al. Identification of Drug Interactions Involving ART in New York City HIV Specialty Clinics. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2007, Los Angeles. Abstract 573.
 52. Miller D, El-Kholi R, Faragon JJ, et al. Prevalence and Risk Factors for Clinically Significant Drug Interactions With Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy* 2007;27:1379-86.
 53. Kigen G, Kimaiyo S, Nyandiko W, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions involving antiretroviral drugs in a large Kenyan cohort. *PLoS One* 2011;6:e16800.
 54. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, et al. Prevalence of co-medications and impact of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antiviral Ther* 2010;15:413–23.
 55. Patel N, Abdelsayed S, Veve M, et al. Predictors of clinically significant drug-drug interactions among patients treated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, and raltegravir - based antiretroviral regimens. *Ann Pharmacother* 2011;45:317-24.
 56. Gibbons S, Marzolini C, Elzi L, et al. Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, 2009, Amsterdam. Abstract P33.

57. Baecke C, Gyssens IC, Decoutere L. Prevalence of drug-drug interactions in the era of HIV integrase inhibitors: a retrospective clinical study. *Neth J Med* 2017;75:235-40.
58. Cordova E, Porteiro N, Loiza E, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions involving antiretroviral drugs in Buenos Aires, Argentina. *Rev Chil Infectol* 2016;33 (Suppl 1):54-9.
59. Cordova E, Cecchini D, Rodriguez C. Potential drug-drug interactions in HIV-perinatally infected adolescents on antiretroviral therapy in Buenos Aires, Argentina. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19764.
60. HIV drug interactions website. <http://www.hiv-druginteractions.org> . Acceso 17 de abril de 2021.
61. Guía de interacciones farmacológicas en VIH. <http://www.interaccionesvih.com>. Acceso 17 de abril de 2021.
62. Drug interaction tables. Immuno deficiency Clinic, Toronto General Hospital. http://www.hivclinic.ca/main/drugs_interact.html . Acceso 17 de abril de 2021

CAPÍTULO VI



EFFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Consenso 2018 - 2019

Coordinador:
Jorge Levalle

Autores:
Eleonora Angel, Graciana Cárdenas, Rosa Contreras, Gonzalo Corral y Sergio Sciannameo

Actualización 2021

Coordinador:
Jorge Levalle

Autores:
Graciana Cárdenas y Sergio Sciannameo

INTRODUCCIÓN

Se han reportado efectos adversos con todas las drogas ARV, habiendo sido una de las razones principales para la suspensión o cambio de tratamiento.¹ Menos del 10% de los pacientes sin experiencia previa con ARV han tenido que abandonar o limitar su terapia por los efectos adversos.² Así como el tratamiento ARV se indica independientemente del recuento de linfocitos CD4+ y sabiendo que dicho tratamiento va a continuar por muy largo tiempo, es importante identificar tempranamente los efectos adversos de dicha terapia.

En un estudio con participación de 90 pacientes la droga antirretroviral que más efectos adversos produjo fue el AZT.³

Dentro de los efectos adversos más frecuentes los trastornos gastrointestinales y del SNC son los más reportados en algunos trabajos.^{4,5}

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA^{2,3,5,6}

Tejido óseo

Todos disminuyen la DMO y la 25 (OH) Vit D en plasma.

Conducción cardíaca

Rilpivirina y efavirenz pueden producir prolongación del QT. Usar con precaución cuando se indica conjuntamente con otras drogas que pueden prolongar el QT.⁵

Lípidos

Efavirenz puede aumentar triglicéridos, colesterol LDL y HDL.

Hígado

Efavirenz: el efecto más frecuente es el aumento de las transaminasas. Se han reportado casos de hepatitis fulminante con posterior muerte o falla hepática que requirió trasplante hepático.

Nevirapina: la hepatotoxicidad se puede presentar hasta en el 17 % de los pacientes.⁷ Se pueden disminuir los riesgos iniciando nevirapina en forma escalonada por 2 semanas. El riesgo es mayor en mujeres que inician nevirapina con CD4+ >250 cél./mm³ y en hombres cuando se inicia nevirapina con CD4+ >400 cél./mm³. Nevirapina NO debe usarse como profilaxis postexposición. En pacientes con insuficiencia hepática no deben usarse ni efavirenz ni nevirapina.

Hipersensibilidad

Nevirapina: puede producir un cuadro de hipersensibilidad con hepatotoxicidad y rash cutáneo, acompañado de fiebre, mal estado general, mialgias, artralgias,

ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, alteración en la función renal, granulocitopenia y linfadenopatías.⁸ El riesgo es mayor en mujeres sin antecedentes de haber recibido terapia ARV, con CD4+ >250 cél./mm³ y en hombres con CD4+ > 400 cél./mm³. En general, el riesgo es mayor en mujeres que en hombres. Se puede reducir el riesgo comenzando la medicación a dosis escalonada por dos semanas.

Lipodistrofia

Efavirenz: se ha observado aumento de la grasa en el tronco. También se ha reportado ginecomastia.

Sistema nervioso y alteraciones psiquiátricas

Más frecuente con efavirenz que con rilpivirina, doravirina y etravirina.

Efavirenz: puede producir somnolencia, insomnio, sueños vívidos, mareos, alteración en la concentración, depresión, ideas suicidas, ataxia, encefalopatía. Muchos de estos efectos disminuyen a las dos a cuatro semanas.⁹ También mejoran cuando se lo ingiere antes de acostarse por la noche y lejos de las comidas. Aumenta el riesgo cuando se asocia a una enfermedad psiquiátrica, uso concomitante de medicación con efectos neuropsiquiátricos y factores genéticos.

Rilpivirina: cefalea, ideas suicidas, depresión, insomnio, y otros trastornos en el sueño, pero el riesgo es menor que con efavirenz.¹⁰

Doravirina: se reportaron mareos, trastornos en el sueño, alteración del sensorio, depresión, todos con menor frecuencia que con efavirenz.¹¹ También se comunicaron ideas suicidas, daño autoinfligido.

Riñón y sistema urinario

Rilpivirina: inhibe la secreción de creatinina sin reducción de la función glomerular.

Síndrome de Stevens- Johnson/ necrosis epidérmica

Más frecuente con nevirapina que con efavirenz, etravirina y rilpavirina.

Aumento de peso

Se asocia con el inicio de la terapia ARV y subsecuente supresión viral. El aumento parece ser mayor con dorivirina que con efavirenz.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE INTEGRASA^{2, 6, 12}

Tejido óseo

Pueden disminuir la DMO.

Lípidos

Elvitegravir/cobicistat: aumentan los TG y el colesterol LDL y HDL.

Gastrointestinales

Elvitegravir/cobicistat: puede producir náuseas y diarrea.

Hígado

Dolutegravir: las personas coinfectadas con VHC o VHB tienen mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad.

Hipersensibilidad

Raltegravir: puede producir hipersensibilidad cuando se lo administra conjuntamente con otros fármacos que podrían tener ese mismo efecto adverso. Si se produce, se debe suspender la droga.

Dolutegravir: se reportó hipersensibilidad en menos del 1% de pacientes en programas de desarrollo clínico.

Reacción en el sitio de inyección

Cabotegravir IM: se reportó en más del 80% de pacientes reacciones que pueden incluir dolor localizado, nódulos, induración, hinchazón, eritema y hematoma.

Lipodistrofia

Raltegravir: puede producirla, pero no se logró establecer una relación concluyente.

Miopatía y elevación de la CPK

Raltegravir y dolutegravir: pueden elevar la CPK, producir rabdomiólisis, miopatía o miositis.

Sistema nervioso / Efectos psiquiátricos

Todos los inhibidores de la integrasa pueden producir insomnio, depresión e ideas suicidas, sobre todo en pacientes con alteraciones psiquiátricas preexistentes.

Rash cutáneo

Todos los inhibidores de la integrasa lo pueden producir.

Riñón y sistema urinario

Dolutegravir: inhibe la secreción de creatinina sin alterar la función glomerular.

Cobicistat, usado como potenciador de elvitegravir, puede inhibir la secreción de creatinina sin alterar la función glomerular.

Síndrome de Stevens Johnson / Necrosis epidérmica

Raltegravir: se han reportado algunos casos de este síndrome.

Aumento de peso

Este efecto podría ser mayor para todos los inhibidores de la integrasa que para el resto de los fármacos ARV.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE ENTRADA 2, 5, 6, 12

Hígado

Maraviroc: puede producir hepatotoxicidad, con o sin rash

Hipersensibilidad

Maraviroc: se ha observado hipersensibilidad asociada a hepatotoxicidad

Reacción en el sitio de inyección

Enfuvirtide: se han reportado en casi todos los pacientes dolor local, hinchazón, nódulos, induración, equimosis y eritema.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA 2, 13-17

Tejido óseo

Tenofovir disoproxilfumarato: asociado con una mayor pérdida de densidad mineral ósea (DMO) comparado con otros INTIs. La osteomalacia puede estar asociada con tubulopatía renal y pérdida de fosfato en la orina.

Tenofovir alafenamida: disminución de la densidad mineral ósea menor que la observada con TDF.

Supresión de la médula ósea

Zidovudina: anemia, neutropenia

Diabetes mellitus y resistencia a la insulina

Zidovudina: no se asocia directamente al fármaco, en su mayoría son pacientes con antecedentes de riesgo.

Enfermedad cardiovascular

Abacavir: asociado con un mayor riesgo de infarto de miocardio en algunos estu-

dios de cohorte. El riesgo absoluto es mayor en pacientes con factores de riesgo de cardiovasculares tradicionales.

Lípidos

Zidovudina (en mayor medida que abacavir): aumento de triglicéridos y de colesterol LDL

Tenofovir disoproxilfumarato: se ha asociado con niveles de lípidos más bajos que con abacavir o tenofovir alafenamida.

Tenofovir alafenamida: aumento de triglicéridos, colesterol LDL y HDL (sin cambios en la relación al colesterol total: colesterol HDL). Principalmente en personas que cambian de TDF a TAF se reporta un aumento de tres veces la probabilidad de incremento del colesterol total y dos veces del colesterol LDL; los triglicéridos aumentaron en una media de 31 mg/dl.

Gastrointestinal

Zidovudina (en mayor medida que otros INTIs): náuseas y vómitos

Hígado

Cuando se retiran TAF, TDF, 3TC y FTC en pacientes con coinfección por VHB, o cuando el VHB desarrolla resistencia, los pacientes coinfectados pueden desarrollar reactivación hepática grave.

Zidovudina: esteatosis hepática.

Reacción de hipersensibilidad (excluyendo exantema o síndrome de Stevens-Johnson)

Abacavir: contraindicado si el paciente es HLA-B* 5701 positivo.

La mediana de aparición de la reacción de hipersensibilidad es de 9 días después del inicio del tratamiento. El 90% de las reacciones ocurren dentro de las 6 semanas.

Síntomas de la reacción de hipersensibilidad (en orden de frecuencia descendente): fiebre, exantema, malestar, náuseas, cefalea, mialgias, escalofríos, diarrea, vómitos, dolor abdominal, disnea, artralgias y síntomas respiratorios. Los síntomas empeoran con la continuación de abacavir. Los pacientes no deben ser tratados nuevamente con este fármaco si se sospechó hipersensibilidad, independientemente de su estado HLA-B* 5701.

Acidosis láctica

Notificada con los INTIs antiguos, tales como d4T, AZT y ddI, pero no con ABC, 3TC, FTC, TAF o TDF.

Lipodistrofia

Asociada con antecedentes de exposición a d4T o AZT (d4T > AZT). No reportado con ABC, 3TC o FTC, TAF o TDF.

Miopatía / Creatinfosfoquinasa elevada

Zidovudina: miopatía

Sistema nervioso / psiquiátricos

Antecedentes de exposición a ddI, ddC o d4T: neuropatía periférica (puede ser irreversible)

Rash cutáneo

Emtricitabina: hiperpigmentación

Efectos renales / urolitiasis

Tenofovir disoproxilfumarato: aumento de la creatinina sérica, proteinuria, hipofosfatemia, pérdida urinaria de fosfato, glucosuria, hipopotasemia y acidosis metabólica sin brecha aniónica (*non anion-gap*). El uso simultáneo de TDF con regímenes que contienen COBI o RTV parece aumentar el riesgo.

Tenofovir alafenamida: menor impacto en los biomarcadores renales y menores tasas de proteinuria que TDF.

Aumento de peso

Tenofovir alafenamida: aumento promedio de 2,64 kg los primeros 9 meses, luego estabilización. Principalmente en personas que cambian de TDF a TAF.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE PROTEASA 2, 12, 18-22

Efectos en la conducción cardíaca

ATV y LPV potenciados: prolongación del segmento PR. Los factores de riesgo incluyen: enfermedad cardíaca preexistente y el uso concomitante de medicamentos que pueden causar dicha prolongación.

Enfermedad cardiovascular

DRV y LPV potenciados: asociado con eventos cardiovasculares en algunas cohortes.

Colelitiasis

ATV: puede presentarse colelitiasis y cálculos renales al mismo tiempo. La mediana de aparición es de 42 meses después del inicio del tratamiento.

LPV/r: diabetes mellitus y resistencia a la insulina.

Lípidos

Todos los IP potenciados por RTV o COBI se han asociado a aumento de triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL.

LPV/r: aumenta triglicéridos en mayor medida que DRV/r y ATV/r.

Gastrointestinal

Intolerancia gastrointestinal

LPV/r: genera diarrea en mayor medida que DRV/r y ATV/r.

Hígado

Todos los IP son capaces de producir hepatitis inducida por fármacos y descompensación hepática

ATV: ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta.

Lipodistrofia

Lipohipertrofia: se ha observado aumento de la grasa en el tronco con los IPs. No está establecida la relación causal.

Rash cutáneo

ATV, DRV y LPV/r

Efectos renales / urolitiasis

ATV y LPV potenciados: mayor riesgo de enfermedad renal crónica en un estudio de cohorte.

ATV: formación de litos o cristales. La hidratación adecuada puede reducir el riesgo.

COBI (como potenciador de EVG, DRV o ATV): inhibe la secreción de creatinina sin reducir la función glomerular renal.

Síndrome de Stevens-Johnson / necrosis epidérmica

Algunos casos notificados con DRV, LPV/r y ATV

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, et al. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(4):407-14.
2. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Updated August 2021.
3. Sharma A, Vora R, Modi M, et al. Adverse effects of antiretroviral treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:234-7.
4. Teklay G, Legesse B, Legesse M. Adverse effects and regimen switch among patients on antiretroviral treatment in a resource limited setting in Etiopia. *J Pharmacovigilance* 2013,1: 4.
5. Reust C. Common Adverse Effects of Antiretroviral Therapy for HIV Disease. *Am Fam Physician* 2011;83(12):1443-51
6. Spach DF. Adverse Effects of Antiretroviral Medications. National HIV Curriculum 2020. Disponible en: <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/adverse-effects/core-concept/all>
7. Weverling GJ, Weel J, Jurriens S, Lange JMA. Incidence and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2002, vol.186 (pag 23-31)
8. Popovic M, Shenton J, Chen J, et al. 5. Nevirapine Hypersensitivity. *Handb Exp Pharmacol* 2010;(196):437-51
9. University of California San Francisco (UCSF). Center for HIV information. HIV in Site. Disponible en: <https://chi.ucsf.edu/portfolio/hiv-insite>. Acceso septiembre 2021.
10. Mills A, Antinori A, Clotet B, et al. Neurological and psychiatric tolerability of rilpivirine (TMC278) vs. efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients at 48 weeks. *HIV Med* 2013;14(7):391-400
11. Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis* 2019;68:535-44.
12. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 11.0, October 2021. Disponible en: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/> Acceso 12 de noviembre 2021
13. Starup-Linde J, Bruhn Rosendahl S, Storgaard M, et al. Management of osteoporosis in patients living with HIV – a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020;83(1):1-8
14. Lacey A, Savinelli S, Alvarez Barco E, et al. Investigating the effect of antiretroviral switch to tenofovir alafenamide on lipid profiles in people living with HIV within the UCD ID Cohort. *AIDS* 2020;34(8):1161-70
15. Maggiolo F, Rizzardini G, Raffi F, et al. Bone mineral density in virologically suppressed people aged 60 years or older with HIV-1 switching from a regimen containing tenofovir disoproxil fumarate to an elvitegravir, cobicistat, emtricitabine

- bine, and tenofovir alafenamide single-tablet regimen: a multicentre, open-label, 3b, randomised trial. *Lancet HIV* 2019;6(10):e655-666.
16. Nan C, Shaefer M, Urbaityte R, et al. Abacavir Use and Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Events: Pooled Analysis of Data from Clinical Trials. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(5): ofy086.
 17. Spollet G. Hyperglycemia in HIV/AIDS. *Diabetes Spectrum* 2006;19(3):163-6.
 18. Alvi RM, Neilan A, Tarig N, et al. Protease Inhibitors and Cardiovascular Outcomes in Patients with HIV and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:518-30.
 19. Ryom L, Lundgren J, El-Sadr W, et al. Association between cardiovascular disease and contemporarily used protease inhibitors. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2017, Seattle. Abstract 128LB.
 20. Bentué-Ferrer D, Arvieux C, Tribut O, et al. Clinical Pharmacology, efficacy and safety of atazanavir: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;7:317-22.
 21. Ehecopar-Sabogal J, D'Angelo-Piaggio L, Chanamé-Baca D, et al. Association between the use of protease inhibitors in highly active antiretroviral therapy and incidence of diabetes mellitus and/or metabolic syndrome in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS* 2018;29(5):443-52
 22. Ryom L, Lundgren J, El-Sadr W, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV* 2018;5(6):e291–e300.

CAPÍTULO VII



RESISTENCIA A DROGAS ANTIRRETROVIRALES Y ENSAYOS PARA SU ESTUDIO EN EL LABORATORIO CLÍNICO

**Consenso 2018 - 2019
y actualización 2021**

Coordinadora:
Stella Maris Oliva

Autores:
Paula Aulicino, Gabriela Barbas,
María Belén Bouzas, Horacio Salomón
e Inés Zapiola

INTRODUCCIÓN

La aparición de resistencia a los ARV es un fenómeno que ocurre fundamentalmente por selección de mutaciones que se producen espontánea y naturalmente durante la replicación viral. Esta replicación que da como resultado billones de viriones al día, es un proceso continuo en los pacientes no tratados.¹ La terapia combinada tiene como objetivo fundamental la supresión rápida del proceso de replicación, acompañada de un descenso de los niveles de ARN en plasma por debajo del límite de detección. Cuando dicha supresión no es total, por ejemplo, ante una adherencia subóptima, se seleccionan progresivamente cepas VIH con mutaciones que confieren resistencia a las drogas utilizadas.¹ Estos virus resistentes se pueden transmitir tanto en la infección perinatal como no perinatal. Muchas de las cepas resistentes tienen una menor capacidad replicativa o *fitness* con respecto a una cepa sensible. En consecuencia, en ausencia de la presión de selección, por ejemplo, cuando se suspende el TARV durante más de cuatro semanas, se produce una “repopulación” por la cepa sensible a expensas de la resistente.^{1,2} De esta manera, los ensayos de resistencia deben ser realizados bajo el esquema actual de tratamiento. Del mismo modo, un estudio de resistencia sólo reflejará, en general, las mutaciones seleccionadas durante el último TARV, mientras que otras mutaciones seleccionadas por esquemas previos permanecerán archivadas en ciertas subpoblaciones linfocitarias pudiendo ser posteriormente seleccionadas en esquemas terapéuticos que incluyan alguna de esas drogas.¹ Para la detección de resistencia a IPs, INTIs, INNTIs e INSTIs se pueden realizar ensayos genotípicos o fenotípicos y su utilización dependerá de varios factores como disponibilidad, costo y la información que brinda cada ensayo en función de la etapa de la infección. La resistencia a IPs, INTIs e INNTIs, por un lado, y a INSTIs por otro, se evalúa en forma individual tanto en la genotipificación como en la fenotipificación.

ENSAYOS DE RESISTENCIA

1. Ensayos genotípicos

Los ensayos genotípicos determinan las mutaciones puntuales presentes en fragmentos del genoma viral que codifican para las proteínas blanco de las drogas ARV. Estos fragmentos se amplifican a partir de genes virales específicos y posteriormente se determina su secuencia nucleotídica por secuenciación directa, hoy conocida como secuenciación poblacional (“*bulksequencing*”).

Estos ensayos se emplean para evaluar resistencia utilizando ARN viral extraído a partir de una muestra de plasma (muestra de elección) con carga viral >1.000 copias/ml y son de elección para el monitoreo tanto de pacientes *naive* como de

pacientes experimentados (**AI**). En muestras con valores de carga viral <1.000 copias/ml la frecuencia de obtención de una secuencia puede ser baja o no siempre reproducible. A pesar de ello en pacientes con valores entre 500-1.000 copias/ml, debe considerarse la realización del test genotípico para resistencia (**BII**). Los resultados suelen estar disponibles a las dos o tres semanas de haber sido recolectada la muestra, siendo esta una de las razones de su elección. Es importante considerar que en circunstancias especiales como en pacientes con infección aguda o reciente, o embarazadas, el inicio del tratamiento no debe demorarse a la espera del resultado del test genotípico de resistencia. El régimen puede modificarse posteriormente con los resultados del mismo, si fuera necesario (**AIII**).

Las mutaciones asociadas a resistencia (MAR) en un ensayo genotípico tienen distinto impacto sobre la sensibilidad a ARV. Así, podemos diferenciarlas en:

- **Mutaciones principales** (“*major*”) o aquellas que se seleccionan tempranamente en el proceso de resistencia a una droga y que tienen un alto grado de especificidad (ej. M184V y 3TC o K103N e INNTIs de primera generación, como NVP y EFV). En este caso se dice que estas drogas tienen baja barrera genética ya que la ocurrencia de un solo cambio genético determina su ineficacia. Por el contrario, para las drogas de alta barrera genética (ej. IPs e INNTIs de segunda generación como ETV) es necesaria la selección de muchas mutaciones para conferir resistencia clínicamente relevante.
- **Mutaciones compensatorias o accesorias** que tienden a acumularse en el genoma viral que ya tiene una o más mutaciones principales. Pueden tener escaso o ningún efecto en el nivel de resistencia, pero pueden aumentar la capacidad replicativa o *fitness*.
- **Mutaciones antagónicas** son aquellas que son capaces de revertir la resistencia generada por otra(s) mutación(es) por ejemplo: M184V revierte la pérdida de sensibilidad al AZT generada por las mutaciones M41L y T215Y.
- **Mutaciones no asociadas a resistencia** que no afectan la sensibilidad ni el *fitness*, llamadas y también cambios de nucleótidos característicos de subtipos genéticos de VIH-1, denominados polimorfismos naturales.¹

Algoritmos e interpretación

La sensibilidad viral se debe inferir a través de la interpretación del perfil genotípico de resistencia completo, teniendo en cuenta el impacto de todas las mutaciones detectadas. En nuestro país, los algoritmos más empleados son: la Base de Datos de Resistencia a VIH de la Universidad de Stanford (HIVDB) y el programa RE-Call (British Columbia Center for Excellence in HIV/AIDS); este último no es de

libre acceso.³ Respecto a la base de Stanford, la misma provee un programa on line para ayudar en el análisis de los perfiles genotípicos obtenidos por secuenciación (<http://hivdb.stanford.edu>).⁴ El programa permite la interpretación de la secuencia de los genes de la transcriptasa reversa, proteasa e integrasa enviada por el usuario, y devuelve un informe respecto de la reducción de la sensibilidad para cada droga antirretroviral. La interpretación se basa en el consenso sobre la significancia clínica de las MAR dictado entre otros por el panel de expertos agrupados en el Grupo de Trabajo en Mutaciones Asociadas a Resistencia en VIH de la IAS-USA⁷, que mantienen un listado actualizado también disponible on line (http://iasusa.org/resistencia_mutations). Ambos sistemas, Stanford y ReCall, se diferencian en las categorías en las cuales interpretan la reducción en la sensibilidad para cada una de las drogas.

Ensayos de secuenciación de nueva generación (NGS)

La nueva generación de métodos de secuenciación conocidos como *Next Generation Sequencing* (NGS), también globalmente descriptos como “*deep sequencing*” o “*ultradeep sequencing*” permiten la detección de variantes minoritarias que no pueden ser detectadas en el ensayo de secuenciación directa. Estos métodos permiten determinar la proporción en la cual se encuentra una determinada variante en el plasma del paciente, pudiendo detectar variantes presentes en proporciones tan bajas como el 1%, requiriendo un sistema bioinformático sofisticado para su análisis. El ensayo se realiza sobre muestras de plasma con cargas virales >1.000 copias/ml. Existe un protocolo provisto por OPS, estandarizado, para la plataforma de secuenciación NGS Misq (Illumina) en el marco de un programa colaborativo entre esta organización y el Instituto Nacional de Microbiología y Retrovirus de Canadá. La aplicación del mismo ha sido en el contexto de la vigilancia epidemiológica de mutaciones asociadas a resistencia. En nuestro país un estudio realizado en una cohorte de mujeres embarazadas *naive* de tratamiento, reportó una sensibilidad y especificidad del 100% cuando se compararon los resultados aplicando un filtro del 20% con la secuenciación directa. Cuando dicho filtro se estableció por debajo del 5%, se observó un incremento en el número de mutaciones detectadas por NGS, fundamentalmente en el gen de la proteasa.^{5,21} Si bien los costos por secuenciación por NGS serían más bajos que los costos de la secuenciación directa, la utilidad clínica de detectar variantes minoritarias se encuentra en la actualidad en evaluación y dependería entre otras cosas de la familia de droga afectada, del valor de la carga viral del paciente y de la proporción en la que se encuentra esa mutación (expresados también como carga viral mutacional) o el patrón de mutaciones en la población viral.^{6, 21}

Análisis genotípico de ADN proviral

El ensayo permite detectar mutaciones de resistencia archivadas en pacientes con carga viral plasmática por debajo del límite de detección. Para ello se deba uti-

lizar una muestra de sangre entera, siendo la fracción para utilizar la de células mononucleares de sangre periférica. La identificación de MAR en ADN proviral se ha propuesto como un predictor de utilidad para guiar cambios de tratamiento cuando se requiere una simplificación o cambio de esquema ARV por razones no relacionadas con fallo virológico, sino por conveniencia, interacciones medicamentosas, o toxicidad asociada al uso prolongado de los ARV. El ensayo puede realizarse tanto por secuenciación directa (poblacional) como por secuenciación NGS, encontrándose el último en forma comercial. Sin embargo, su utilidad clínica aún no ha sido establecida.⁸

2. Ensayos fenotípicos

Los ensayos fenotípicos proveen una medida directa de la capacidad de las poblaciones virales del paciente para replicarse en presencia de concentraciones variables de cada antirretroviral, determinando la concentración requerida para inhibir la replicación viral al 50% (IC50) o 90% (IC90). Para estos ensayos, al igual que en los genotípicos, la muestra de elección es plasma con una carga viral >1.000 copias/ml (con valores de carga viral <1.000 copias/ml la frecuencia de obtención de una secuencia puede ser baja o no siempre reproducible) a partir del cual se amplifican fragmentos de genes virales específicos. Los fragmentos amplificados se insertan en el genoma de una cepa de VIH-1 que carece de los mismos generando virus recombinantes. Estos virus recombinantes tienen además un gen reportero que, al infectar las líneas celulares en presencia de un rango de concentraciones de la droga a ensayar, permite cuantificar la cantidad de virus producido. Así, al comparar la IC50 del virus recombinante con la de una cepa sensible de referencia se calcula el *fold-change* (FC), o incremento de la primera respecto de la segunda. Los resultados de estos estudios suelen tener un tiempo de devolución de 2 a 3 semanas, se encuentran incluso automatizados, pero los mismos no están comercialmente disponibles en nuestro país. Existen desarrollos bioinformáticos que permiten predecir el fenotipo de resistencia a partir de la secuencia obtenida mediante un ensayo genotípico. En el caso concreto del “fenotipo virtual” el sistema de interpretación Virco®Type HIV-1 (Virtual Phenotype®) se encuentra discontinuado desde el año 2013.⁹ Los ensayos fenotípicos se prefieren en conjunto con los genotípicos en pacientes donde se conocen o sospechan patrones complejos de resistencia (**BIII**).

3. Tropismo viral

Para la entrada del VIH a la célula se requiere de la interacción de la glicoproteína gp120 viral con dos receptores celulares: un receptor principal (CD4) y uno auxiliar, o correceptor. Estos correceptores para VIH son receptores fisiológicos de quimioquinas, y principalmente pueden ser el CCR5 y el CXCR4. De esta manera, las cepas de VIH se clasifican de acuerdo con el tipo de correceptor empleado para su ingreso, denominándose cepas R5 si se unen al correceptor CCR5 (tro-

pismo R5), o cepas X4, si se unen al correceptor CXCR4 (tropismo X4). Existen además cepas con tropismo dual (R5/X4), que pueden usar ambos correceptores, y poblaciones virales mixtas, en las que existen mezcla de virus R5, X4 y R5/X4.¹ Estas cepas virales tienen diferencias epidemiológicas y clínicas. Así, en etapas tempranas del curso de la infección predominan las cepas R5, mientras que conforme progresa la enfermedad se produce un aumento gradual en la proporción de variantes X4.¹ En la actualidad, el maraviroc es la única droga antagonista de correceptor aprobada para tratamiento. Esta droga es un antagonista de CCR5 (a-CCR5) que impide que el virus utilice este correceptor para ingresar a la célula. Previo al inicio de tratamiento con estas drogas, resulta imprescindible establecer si la población viral de un individuo emplea el correceptor CCR5 o CXCR4.¹ El estudio del tropismo viral puede ser realizado mediante ensayos fenotípicos o genotípicos. Son dos los ensayos fenotípicos validados: Trofile® y Trofile DNA®¹⁰; ambos tienen un costo elevado, un tiempo prolongado de devolución de resultados y su realización está acotada a pocos laboratorios en el exterior.⁹ Los ensayos genotípicos, se llevan a cabo por amplificación de un fragmento del gen que codifica para la gp120 y, en forma análoga a los ensayos fenotípicos, se realizan a partir de: 1) ARN viral (muestra de plasma) en pacientes con carga viral >1.000 copias/ml; 2) ADN proviral (fracción de PMN) de pacientes con carga viral indetectable o <1.000 copias/ml. El fragmento amplificado se analiza por secuenciación directa y la secuencia obtenida se utiliza para determinar el tropismo viral mediante diferentes herramientas bioinformáticas, siendo la más utilizada Geno2pheno [correceptor].¹¹ Esta herramienta establece si un virus es R5 o no-R5 y en el informe de predicción los resultados se expresan como el porcentaje de False Positive Rate (FPR), que es la probabilidad de obtener un falso positivo (asignar como no-R5 a un virus que en realidad es R5). Para ARN los puntos de corte empleados en Argentina son: 1) FPR <2%, se trata de un virus no-R5, no siendo aconsejable el empleo de a-CCR5; 2) FPR >5,75%, se trata de un virus R5 y el empleo de a-CCR5 es aconsejable. Cabe destacar que si bien se informa como no-R5 a las muestras con valores de FPR entre 2% y 5,75%, en determinadas circunstancias el empleo de a-CCR5 es factible, particularmente en pacientes experimentados con limitada disponibilidad de drogas potencialmente activas.¹² Para ADN proviral (sangre entera) el valor de corte empleado es 10% y se considera portadoras de virus no-R5 a aquellas muestras con FPR < 10%, siendo R5 aquellas con FPR >10%.¹³

LIMITACIONES DE LOS ENSAYOS GENOTÍPICOS, FENOTÍPICOS Y DE TROPISMO

- a) Debido a su sensibilidad, estos estudios no pueden detectar poblaciones virales que se encuentran en niveles inferiores al 10% o 20% de la pobla-

ción viral total. Esta información es importante frente a un fallo virológico donde la proporción de ciertas poblaciones virales pueden descender por debajo de estos niveles frente a la falta de presión de selección que ejercen las drogas cuando el tratamiento se suspende y a la reemergencia de virus salvaje. La reversión a virus salvaje suele ocurrir dentro de las primeras 4 semanas, de allí que es importante realizar el estudio de resistencia bajo las condiciones de tratamiento ya que resulta de mayor valor informativo. Igualmente, si se realizara una vez suspendido el tratamiento, y dentro de las 4 a 6 semanas, la ausencia de mutaciones debe evaluarse con precaución por lo mencionado anteriormente.

- b) Los estudios de resistencia siguen actualmente teniendo un alto costo.
- c) Existe falta de uniformidad en términos de implementación de programas de aseguramiento de la calidad.

Tabla 1. Recomendaciones para el uso clínico de los ensayos de resistencia

Condición Clínica / Recomendación	Justificación
<p>ADULTOS Y ADOLESCENTES</p> <p>1. Pacientes vírgenes de TARV (<i>naive</i>):</p> <p>1.1 Infección aguda/reciente (≤6 meses): el ensayo de resistencia a IPs, INTIs e INNtIs está recomendado siempre en personas con infección aguda/reciente por VIH-1, aun cuando se decida postergar el inicio del TARV (AII), siendo la genotipificación el ensayo de elección (AIII). Si el tratamiento fuera diferido considerar repetir el estudio próximo al inicio del tratamiento (CII).</p>	<p>La resistencia primaria o transmisión de cepas resistentes a IPs, INTIs e INNtIs está muy bien documentada y está asociada a respuesta virológica subóptima al TARV inicial.^{1,8} En Argentina, los estudios más recientes muestran una prevalencia del 7-9% en población recientemente infectada, con 1,2% de transmisión de virus resistentes a las tres clases de drogas.¹ Aun cuando se haya decidido diferir el inicio del TARV, un ensayo de resistencia realizado tempranamente en el período de infección aguda/reciente podría ser de gran utilidad para optimizar la respuesta virológica de futuros ARV. En pacientes con diagnóstico reciente la prevalencia de MAR reportada fue del 7,9%.¹⁴ Se prefiere la realización de un ensayo genotípico por la detección temprana de resistencia y la mayor rapidez en la obtención del resultado.</p>
<p>El ensayo de resistencia a INSTIs no está recomendado en personas con infección aguda/reciente por VIH-1, salvo que exista alta sospecha de resistencia transmitida a INSTIs (BIII).</p>	<p>Hasta el presente existe escasa evidencia a nivel global sobre casos de resistencia primaria asociada a INSTIs.¹⁹ Dado que en nuestro país existe muy poca experiencia con esta familia de drogas, no se ha realizado aún ningún estudio de relevamiento de resistencia primaria.</p>

<p>1.2 Infección crónica (>6 meses):</p> <p>a. Inicio de TARV con INNTIs o con biterapia: el ensayo de resistencia a IPs, INTIs e INNTIs está recomendado en personas con infección crónica por VIH-1 antes de iniciar un TARV que incluya INNTIs (AII) o que inicien con biterapia, siendo la genotipificación el ensayo de elección (AIII). De no poder realizarse según esta recomendación se sugiere conservar una muestra basal. Si el tratamiento fuera diferido se sugiere repetir el estudio cercano al inicio del tratamiento (CIII).</p>	<p>En pacientes con exposición previa a ARV la prevalencia global de MAR fue de 18% y 16% en particular para INNTIs. Un estudio multicéntrico de nuestro país encontró un 14% de prevalencia de MAR en pacientes con infección crónica, independientemente de la exposición previa a ARV, y 13% en pacientes <i>naive</i>. La prevalencia de MAR a INNTI resultó del 13%, siendo la mutación K103N la más frecuente. Por lo tanto, si se decide iniciar TARV incluyendo INNTIs se recomienda realizar previamente un ensayo de resistencia.^{1,15}</p>
<p>b. Inicio de TARV con IPs: el ensayo de resistencia a IPs, INTIs e INNTIs puede ser considerado en personas con infección crónica por VIH-1 antes de iniciar un TARV que incluya IPs (CIII), siendo la genotipificación el ensayo de elección (AIII). De no poder realizarse según la recomendación, se sugiere tomar una muestra basal y derivarla al centro efector correspondiente.</p>	<p>La prevalencia de MAR a IPs reportada en el estudio multicéntrico comentado fue de 2%.¹⁵ Si se decide iniciar con IPs se debería considerar el ensayo, recomendándose su realización lo más temprano posible debido a la mayor probabilidad de detectar MAR.</p>
<p>No se recomienda realizar el ensayo de resistencia a INSTIs en pacientes <i>naive</i> con infección crónica (CIII).</p>	<p>Ver infección aguda/reciente.</p>
<p>El ensayo de tropismo viral no está recomendado excepto si se considera incluir a-CCR5 en el tratamiento de inicio (AI), siendo en ese caso la genotipificación el ensayo de elección (AIII).</p>	
<p>2. Pacientes con fracaso virológico:</p> <p>El ensayo de resistencia a IPs, INTIs e INNTIs está recomendado en el caso de fracaso virológico mientras el paciente está bajo TARV (AI), siendo la genotipificación el ensayo de elección (AIII).</p> <p>El ensayo de resistencia a IPs, INTIs e INNTIs debería considerarse si el paciente suspendió la terapia dentro de las 4 semanas previas (AII), siendo en ese caso la genotipificación el ensayo de elección (AIII). Si el tiempo es > 4 semanas puede ser útil, pero debe considerarse que algunas mutaciones podrían no detectarse. (CIII)</p>	<p>La utilidad de los ensayos de resistencia a IPs, INTIs e INNTIs en pacientes con fracaso virológico fue evaluada en estudios randomizados y controlados que incluyeron ensayos genotípicos, fenotípicos o ambos, y en general indicaron que se incrementó la respuesta virológica cuando se utilizaron los resultados de los ensayos de resistencia para guiar el cambio de terapia.^{1,8}</p>

<p>El ensayo de resistencia a INSTIs está recomendado en aquellos pacientes con fracaso virológico bajo TARV que contenga alguna droga de dicha familia, y donde se contemple el uso de un nuevo INSTI en el esquema próximo (AII), siendo la genotipificación la prueba de elección (BIII).</p>	<p>Existe moderada evidencia de la correlación entre la presencia de perfiles genotípicos de la integrasa con reducción de sensibilidad y de supresión virológica en pacientes bajo TARV que incluyeron alguna de las cinco drogas de esta familia aprobadas para uso clínico.⁷ En nuestro país, un estudio evidenció que el subtipo de VIH-1 en el gen de integrasa se asocia con la vía de selección de mutaciones a resistencia a RAL, condicionando la susceptibilidad a INSTIs de 2da generación.²⁰</p>
<p>El ensayo de tropismo viral no está recomendado excepto si se considera incluir a-CCR5 en el tratamiento de rescate (AI) o si el esquema actual ya lo contiene (AIII).</p>	
<p>MUJERES EMBARAZADAS</p> <p>1. Pacientes vírgenes de TARV (naive): El ensayo de resistencia a IPs, INTIs e INNTIs está recomendado para todas las mujeres embarazadas, antes de iniciar TARV (AIII), siendo la genotipificación el ensayo de elección (AIII).</p> <p>2. Otros escenarios clínicos: mismas recomendaciones que las delineadas para adultos.</p>	<p>La prevalencia de MAR comunicada en mujeres embarazadas en la CABA durante el período 2008-2014 fue de 27,2%, siendo de 19,5% para pacientes <i>naive</i> y 37,3% en pacientes experimentadas o expuestas.¹⁶</p> <p>Ver Adultos/Adolescentes</p>
<p>NIÑOS</p> <p>1. Pacientes vírgenes de TARV (naive): El ensayo de resistencia a IPs, INTIs e INNTIs está recomendado en niños con infección aguda/reciente al momento del diagnóstico, en todos los niños <i>naive</i> de tratamiento antes de iniciar el TARV (AII), independientemente del esquema antirretroviral elegido. La genotipificación es el ensayo de elección (AIII).</p>	<p>La transmisión de cepas resistentes en niños recientemente infectados por vía perinatal y no perinatal ha sido documentada y se asocia con respuesta virológica subóptima al TARV inicial. Dichas variantes resistentes pueden persistir por meses luego del nacimiento.¹⁷</p> <p>En nuestro país, ha sido reportada una prevalencia de resistencia primaria del 17,7% - 19,6% a IPs, INTIs e INNTIs en niños <1 año infectados perinatalmente.</p> <p>Las nuevas estimaciones, en un estudio multicéntrico que incluyó 115 niños <1 año</p>

nacidos entre 2007 y 2014, indican una prevalencia de resistencia primaria del 30%, siendo del 22% para INNTIs, 12% para INTIs, 3,5% para IPs, 6% para INTIs+INNTIs y 1% para IPs+INTIs+INNTIs. ^{1,18} En nuestro país, un estudio evidenció que el subtipo de VIH-1 en el gen de integrasa se asocia con la vía de selección de mutaciones a resistencia a RAL, condicionando la susceptibilidad a INSTIs de 2da generación.²⁰

2. Pacientes con fracaso virológico:

El ensayo de resistencia a IPs, INTIs e INNTIs está recomendado en el caso de fracaso virológico mientras el paciente está bajo TARV (AI), siendo la genotipificación el ensayo de elección (AIII).

El ensayo de resistencia a IPs, INTIs e INNTIs **debería considerarse** si el paciente suspendió la terapia dentro de las 4 semanas previas (CIII), siendo en ese caso la genotipificación el ensayo de elección (AIII).

El ensayo de resistencia a INSTIs **está recomendado** en aquellos pacientes con fracaso virológico bajo TARV que contenga alguna droga de dicha familia, y donde se contemple el uso de un nuevo INSTI en el próximo esquema (AII), siendo la genotipificación la prueba de elección (BIII).

El ensayo de tropismo viral **no está recomendado** excepto si se considera incluir a-CCR5 en el tratamiento de rescate (AI) o si el esquema actual ya lo contiene, siendo en ese caso la genotipificación el ensayo de elección (AIII).

TOMA, CONSERVACIÓN Y TRANSPORTE DE LA MUESTRA

- La muestra de elección es plasma, para lo cual se recomienda la extracción de sangre por punción venosa en tubos con gel separador y EDTA como anticoagulante (tubos PPT, tapa perlada) o en su defecto tubos con EDTA como anticoagulante (tubos tapa violeta).
- Si la última carga viral realizada data de > 1 mes, el laboratorio efector del estudio de resistencia deberá repetirla antes de realizar el mismo.

- El transporte realizado en el día es a temperatura ambiente y de acuerdo con la normativa vigente para transporte de muestras biológicas (triple envase).
- El transporte no realizado en el día requiere de la separación del plasma y su fraccionamiento en condiciones de esterilidad en crioviales, con una fracción de al menos 1 ml de plasma y congelado a -70°C o en su defecto a -20°C hasta el momento de su transporte. El transporte debe realizarse de acuerdo con la normativa vigente para transporte de muestras biológicas (triple envase) y en frío.
- Es importante considerar que la conservación a -20°C no deberá ser por un tiempo mayor a los 3 meses, de lo contrario la muestra debe ser mantenida a -70°C .
- En todos los casos la muestra deberá ir acompañada de una planilla con los datos referidos a tratamientos previos y actuales como así también del valor de la última carga viral plasmática y de la fecha de realización de la misma.

CONSIDERACIONES FINALES

- La ausencia de MAR a una determinada droga no garantiza el éxito terapéutico en TARV que la incluya, por las diferentes situaciones discutidas a lo largo del capítulo.
- Los ensayos genotípicos estándares (transcriptasa reversa y proteasa) deben guiar la selección del régimen antirretroviral de inicio. Si bien no está recomendada la evaluación de resistencia a los INSTIs en pacientes *naive*, si existe una alta sospecha de resistencia transmitida a los INSTIs, el ensayo de resistencia debería incluir el análisis del gen de la integrasa. Cuando el ensayo de resistencia no está disponible, la recomendación es seguir las recomendaciones sobre tratamientos de inicio.
- En cualquier circunstancia por la que se decida diferir el tratamiento, es recomendable realizar un nuevo estudio de resistencia cercano al inicio del TARV, ya que el paciente puede reinfectarse (superinfección) con virus resistente entre el momento del diagnóstico y el inicio del tratamiento.
- Cuando se considera el inicio de TARV con un esquema de biterapia se debe recomendar la realización previa de un estudio genotípico de resistencia.
- La genotipificación es el ensayo de elección en el caso de un fracaso virológico y la elección del nuevo TARV debería ser realizada no sólo con el resultado del último ensayo de resistencia, sino también con datos de la historia de tratamiento y la información aportada por ensayos de resistencia previos.
- Frente a un fallo virológico o respuesta subóptima al TARV y con niveles de carga viral plasmática <1.000 copias/ml se recomienda comprobar adherencia con el médico especialista; en aquellos con niveles entre 50-500 copias/ml,

repetir el dosaje en un lapso comprendido entre 1-2 meses teniendo en cuenta que el estudio genotípico de resistencia se intentará existiendo la posibilidad de no obtener un resultado.

- En el caso del ensayo genotípico de tropismo es requisito disponer de datos clínicos adicionales como valores de carga viral, de células CD4+ (valor absoluto y porcentaje) y de CD8+ (valor absoluto) ya que los mismos otorgan mayor precisión a la predicción.

Tabla 2. Resumen

Ensayo de resistencia	Inicio de tratamiento	Fallo virológico
Ensayo genotípico (IPs, INTIs e INNTIs)	<p>Recomendado al momento del diagnóstico en infección aguda o reciente, en adultos/ adolescentes, embarazadas y niños.</p> <p>Recomendado al momento del diagnóstico en infección crónica en pacientes adultos que inicien TARV con INNTIs y en todos los adolescentes y niños.</p>	<p>Recomendado después del primer y segundo esquema.</p> <p>Recomendado en respuesta virológica subóptima al tratamiento.</p>
Tropismo viral FPR (ARN) <2% no R5 y >5.75% R5 FPR (ADN) <10% no R5, >10% R5	Recomendado solo si se considerara un antagonista CCR5 como parte del inicio de tratamiento.	Recomendado solo si está considerado un antagonista CCR5 como parte del régimen de tratamiento.
Ensayo genotípico (INSTIs)	No recomendado, excepto que exista una alta sospecha de resistencia transmitida a INSTI.	Recomendado frente a un fallo bajo drogas de esta familia si se contempla incluirlas en el nuevo esquema.

BIBLIOGRAFÍA

1. IV Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. Sociedad Argentina de Infectología, Comisión de Sida y ETS, 2012. Disponible en: <https://www.dropbox.com/s/s215zxf2kpz48wy/SADIconsenso%202012.pdf>.
2. Pinggen M, Nijhuis M, de Bruijn JA, et al. Evolutionary pathways of transmitted drug-resistant HIV-1. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1467–80.
3. Conan K, Woods A, Chanson J, et al. Automating HIV Drug Resistance Genotyping with RECall, a Freely Accessible Sequence Analysis Tool. *J Clin Microbiol* 2012;50(6):1936–42.
4. Stanford University, HIV drug resistance database. Disponible en: <http://hivdb.stanford.edu>.
5. Sfalcin JA, Gomez A, Cecchini D, et al. HIV Drug resistance analysis by Next Generation Sequencing among HIV infected pregnant women from Buenos Aires, Argentina. PE050. Amsterdam 2018.
6. Casadellà M, Paredes R. Deep sequencing for HIV-1 clinical management. *Virus Res* 2017;15:239:69-81.
7. Scarsi KK, Havens JP, Podany AT, et al. HIV-1 Integrase Inhibitors: A Comparative Review of Efficacy and Safety. *Drugs* 2020;80(16):1649-76.
8. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services 2021. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acceso 02 de agosto de 2021.
9. V Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral 2014-2015. Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de Sida y ETS 2015. Disponible en: <https://www.dropbox.com/s/xol78s0j5mkmdf2/consesno%202014-2015.pdf?dl=0>
10. Monogram Biosciences. Trofile Assay. Disponible en <http://monogrambio.com/hiv-test/tropismo>
11. Max Planck Institut Informatik, Geno2pheno [coreceptor] 2.5. Disponible en: <https://coreceptor.geno2pheno.org/>
12. McGovern RA, Dong W, Mo T, et al. Optimization of clinically relevant cut-points for the determination of HIV co-receptor usage to predict maraviroc responses in treatment experienced patients using population V3 genotyping. 12th European AIDS Conference. Colonia, Alemania, 2009 (resumen PE3.4/8).
13. Tu E, Swenson CL, Land S, et al. Results of external quality assessment for proviral DNA testing of HIV tropism in the Maraviroc Switch Collaborative Study. *J Clin Microbiol* 2013;51:2063–71.
14. Rodriguez-Rodrigues N, Duran A, Bouzas MB, et al. Increasing trends in primary NNRTI resistance among newly HIV-1-diagnosed individuals in Buenos Aires, Argentina. *J Int AIDS Soc* 2013;16:18519.
15. Bissio E, Barbás MG, Bouzas MB, et al. Pretreatment HIV-1 drug resistance in Argentina: results from a surveillance study performed according to WHO-proposed new methodology in 2014-15. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(2):504-10.
16. Zapiola I, Cecchini D, Fernandez Giuliano S, et al. Resistencia de HIV-1 a drogas

- antirretrovirales en gestantes del Área Metropolitana de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2016;76:349–54.
17. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
 18. Aulicino PC, Zapiola I, Kademian S, et al. Pre-treatment drug resistance and HIV-1 subtypes in infants from Argentina with and without exposure to antiretroviral drugs for prevention of mother-to-child transmission. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(3):722-30.
 19. Casadellà M, Santos JR, Noguera-Julian M, et al. INSTINCT Study Group. Primary resistance to integrase strand transfer inhibitors in Spain using ultrasensitive HIV-1 genotyping. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(12):3517-24.
 20. Sánchez D, Arazi Caillaud S, Zapiola I, et al. Impact of genotypic diversity on selection of subtype-specific drug resistance profiles during raltegravir-based therapy in individuals infected with B and BF recombinant HIV-1 strains. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(6):1567-74.
 21. Cecchini D, Sfalcin J, Zapiola I, et al. Reverse transcriptase and protease inhibitors mutational viral load in HIV infected pregnant women with transmitted drug resistance in Argentina. *Rev Esp Quimioter* 2021;34(4):371-5.

CAPÍTULO VIII



PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH

**Consenso 2018 - 2019
y actualización 2021**

Coordinadores:

Mónica Moyano, María José Rolón

Autores:

Miriam Bruno, Diego Cecchini,
Mariana Ceriotto, Adriana Durán,
Mónica Moyano, Marcela Ortiz de Zárate,
María José Rolón, Moira Taicz,
Patricia Trinidad.

INTRODUCCIÓN

El inicio inmediato del TARV en el embarazo y la adecuada adherencia al mismo son de fundamental importancia para lograr la supresión virológica precozmente y minimizar el riesgo de transmisión vertical. En la tabla 1 se indican las recomendaciones para la evaluación inicial y control virológico ulterior de la gestante que vive con VIH.

Tabla 1. Evaluación inicial y monitoreo virológico posterior de la embarazada que vive con VIH.

Evaluación inicial	Monitoreo de carga viral plasmática
<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo, hepatograma, creatinina, urea y orina completa. • Recuento de CD4+ y CV. • Test de resistencia en las pacientes <i>naive</i> o experimentadas con viremia detectable • Serologías: VHB, VHC, sífilis, Chagas, toxoplasmosis. • Antecedente de TARV previos • Necesidad de quimioprofilaxis o tratamientos adicionales. • Testeo de la pareja* • Pesquisa y tratamiento de ITS en la embarazada y su pareja • Completar esquema de vacunación. 	<ul style="list-style-type: none"> • En todos los casos, se recomienda realizar control temprano de CV entre las 4 a 8 semanas posteriores al comienzo del TARV. • Control de CV, como mínimo una en cada trimestre, para evaluar respuesta virológica. • CV cercana al final de la gestación (idealmente en la semana 36)¹

* Si no se conoce su status serológico para VIH, solicitar dicha serología. En caso de ser reactiva, iniciar tratamiento según las recomendaciones de adultos y promover el uso de preservativo.²

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Tabla 2. Esquemas de inicio de TARV en pacientes *naive*

	INTI	Tercera droga	Comentarios
Regímenes Preferidos	TDF/FTC TDF/3TC	DTG* ³⁻⁶	TDF/FTC o TDF/3TC es la asociación de elección para tratar a las embarazadas HBs Ag positivas.
Regímenes Alternativos	ABC/3TC TAF/FTC	RAL DRV/r	<p>ABC/3TC requiere testeo previo de HLA-B*5701.</p> <p>DRV se debe indicar en dosis de DRV 600 mg/RTV 100 mg c/12 hs. En pacientes que se embarazan recibiendo DRV 800 mg/RTV 100 mg y mantienen la supresión virológica, no hay evidencia suficiente que justifique modificar la dosis.⁷⁻⁹</p> <p>TAF mostró un perfil de seguridad similar a TDF, pero podría asociarse a mayores incrementos de peso.</p>

*En mayo del 2018 el Estudio Tsepamo identificó en un análisis interino preliminar una asociación entre el uso de DTG en el embarazo y defectos del tubo neural. Análisis posteriores con mayor número de pacientes, desestimaron esta asociación.^{3,4} En aquellas mujeres con edad gestacional menor a 8 semanas, este panel recomienda la continuación del TARV con DTG previo asesoramiento a la mujer con análisis de riesgos y beneficios.

Tabla 3. Fármacos no recomendados para recomendar su uso de rutina en embarazadas *naive*

Todas las formulaciones con COBICISTAT	Se desaconseja el uso de cobicistat en embarazadas de 2° y 3° trimestre y primeras semanas del puerperio por observarse una baja concentración del mismo, lo que lleva a una baja exposición del virus a drogas como DRV, ATV y EVG
MARAVIROC RILPIVIRINA, DORAVIRINA BICTEGRAVIR ESQUEMAS DE BITERAPIA	No hay datos suficientes de su utilización en embarazadas para recomendarlos en pacientes <i>naive</i>

ESCENARIOS DE TRATAMIENTO

Tabla 4. Embarazada con infección por VIH

Mujer VIH + en tratamiento antirretroviral que se embaraza	<ul style="list-style-type: none"> a) Continuar TARV que venía recibiendo si tiene eficacia virológica y es bien tolerado (excepto aquellos regímenes con cobicistat) (AII) b) Reforzar la adherencia c) En las pacientes que recibían biterapia, considerar riesgo-beneficio de pasar a triterapia ya que no hay datos de biterapia en el embarazo. d) Obtener muestra para test de resistencia si la paciente tiene viremia detectable con TARV actual. (AI)
Embarazada con infección por VIH sin TARV actual y menos de 32 semanas de gestación.	<ul style="list-style-type: none"> a) De ser posible, obtener muestra para prueba de resistencia. b) Iniciar TARV tan pronto como sea posible, aún en el primer trimestre. (BIII) c) En pacientes experimentadas con TARV suspendido, tener en cuenta la historia de TARV para confeccionar el nuevo esquema.
Embarazada con infección por VIH sin TARV actual y más de 32 semanas de gestación (presentadoras tardías).	<ul style="list-style-type: none"> a) De ser posible, obtener muestra para test de resistencia. b) Iniciar TARV inmediatamente según recomendaciones.

Embarazada con infección por VIH en TARV pero cuya CV es detectable en el tercer trimestre.	<p>a) De ser posible obtener muestra para prueba de resistencia incluyendo prueba de resistencia a inhibidores de integrasa, si estas drogas formaban parte del esquema.</p> <p>b) Si no venía recibiendo INSTI, se recomienda la adición de RAL o DTG como estrategia de intensificación (es decir, añadirlo al TARV en curso) en tanto se aguarda el resultado de la prueba de resistencia y reforzar la adherencia. (CIII)¹⁰⁻¹³</p>
Embarazada VIH+ en trabajo de parto que no ha recibido tratamiento previo, con test rápido positivo en el momento del parto.	Iniciar AZT endovenoso (ver escenario de profilaxis intraparto)

Tabla 5. Modo de finalización del embarazo/profilaxis intraparto

Escenarios/CV (copias/ml)	AZT IV	Cesárea	Recomendación
< 50	NO	NO	En las pacientes con carga viral <50 copias/ml en semana 34/36, con buena adherencia, que no hayan suspendido TARV, se sugiere parto vaginal si las condiciones obstétricas lo permiten. En este escenario no se requiere la infusión de AZT IV durante el parto. ^{14,15}
> 50 pero < 1.000	SI	SI (Ver texto)	En pacientes con valores de CV >50 pero <1.000 copias/ml, la vía de finalización del embarazo se decidirá individualmente teniendo en cuenta el tiempo de exposición al TARV, si el descenso de CV fue el adecuado, el perfil de adherencia y la decisión materna luego de haber sido informada sobre la probabilidad de transmisión en este escenario. En caso de no contar con la opinión de un especialista se sugiere cesárea e infusión de AZT IV. ^{16,17}
> 1.000 o CV no disponible	SI	SI	En pacientes con CV >1.000 copias/ml o sin valores de CV disponibles en semana 34/36 o fecha más cercana al parto, se indicará cesárea a las 38 semanas de gestación e infusión de AZT IV.

Infusión intravenosa de AZT para los escenarios que así lo requieren

Iniciar AZT endovenoso en el inicio del trabajo de parto o desde 2 a 3 horas antes de la cesárea.

- Dosis de carga: 2 mg/kg, diluida en dextrosa 5%. Infundir en una hora.
- Dosis de mantenimiento: 1 mg/kg/hora hasta la ligadura del cordón.

Presentación: ampollas de 200 mg.

Ruptura prematura de membranas (RPM) en mujer VIH+

La decisión de modo de parto deberá ser individualizada sobre la base de la duración de la ruptura de membranas, la progresión del trabajo de parto y el nivel de CV (**BII**).¹⁸

En mujer con CV <50 copias/ml la RPM no se asocia a un riesgo mayor de transmisión vertical del VIH (no se ha demostrado beneficio de cesárea en este escenario).

En las mujeres con CV detectable o desconocida y edad gestacional >34 semanas, se recomienda cesárea a la brevedad si las condiciones obstétricas y neonatales lo permiten.

En las mujeres con CV detectable o desconocida y edad gestacional <34 semanas, se sugiere intensificar el tratamiento con RAL y discutir en forma multidisciplinaria el momento oportuno de la cesárea.¹⁰⁻¹³

En todos estos escenarios indicar AZT desde el inicio del parto o cesárea.

Tabla 6. Conducta con el recién nacido (RN)

Categoría de riesgo	Escenario	Recomendación
RN bajo riesgo	Madres con buena adherencia al TARV durante la gestación y con CV <50 copias/ml cercana al parto (semana 34- 36 en adelante)	AZT 4 semanas (AI) (*). ^{1,2,15}
RN mediano riesgo	Madres que recibieron ARV, pero no alcanzaron CV <50 copias/ml cercana al parto: en este escenario considerar adherencia materna y si el descenso de CV fue adecuado (**)	AZT 6 semanas + NVP 3 dosis, iniciando lo más tempranamente: 0, 2 y 6 días de vida + 3TC 2 semanas (CII). ^{19,20-22}
RN alto riesgo (***)	<ul style="list-style-type: none"> • Madres sin TARV efectivo durante el embarazo. • Madres con diagnóstico periparto. • Madres con infección aguda documentada en el embarazo o lactancia.²³ 	<p>DE ELECCIÓN: AZT 6 semanas más: 3TC+RAL: 2- 6 semanas (CI) (***)</p> <p>ALTERNATIVO: AZT + 3TC por 6 semanas + NVP por 4 semanas (dosis tratamiento) (CIII) (***)²²</p>

* En RN de 36 o más semanas de edad gestacional de muy bajo riesgo definido como: TARV materno por más de 10 semanas con 2 determinaciones de CV < 50 copias/ml con al menos 4 semanas de intervalo y CV < 50 copias/ml a las 36 (o más) semanas de gestación, podría indicarse AZT por solo 2 semanas (**CIII**).

** En caso de madres multiexpuestas (transmisión vertical o antecedentes de múltiples abandonos) considerar al recién nacido como de alto riesgo

*** Es fundamental priorizar la realización de estudios virológicos tempranos en aquellos RN de

madres con alto riesgo de TV, así como también completar la evaluación después del año de vida (ver algoritmo de diagnóstico en *Tratamiento antirretroviral en pediatría*)

**** La duración óptima de los esquemas combinados con dosis de tratamiento es desconocida. 3TC, RAL, o NVP, pueden requerir 2 a 6 semanas dependiendo de los resultados de los estudios neonatales (PCR o CV) tempranos y/o CV materna al momento del parto.

Comentarios sobre el impacto de la resistencia materna en la profilaxis neonatal

Aún con resistencia materna documentada al AZT, esta droga debe mantenerse en la profilaxis neonatal. En pacientes con infección por virus multirresistentes deben extremarse las medidas para lograr la CV indetectable cercana al parto. De no lograrse, se sugiere consultar con expertos para seleccionar la profilaxis neonatal.^{22,24-28}

Tabla 7. Dosis profilaxis / tratamiento neonatal.²⁹⁻³²

Droga	Dosis según edad gestacional (EG) y esquema
<p>AZT</p> <p>Dosis IV: 75% de la dosis oral, manteniendo el mismo intervalo.</p> <p>Presentación: AZT jarabe: 10 mg/ml</p> <p>Dosis tratamiento/ profilaxis</p>	<p>≥35 semanas EG:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De 0 a 6 semanas de vida dosis profilaxis: 4 mg/kg/dosis c/12 hs. - En caso de alta sospecha de infección transcurridas 4 semanas de vida usar dosis tratamiento: 12 mg/kg/dosis c/12 hs. <p>≥30 a <35 semanas EG:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De 0-2 semanas de vida: 2 mg/kg/dosis c/12 hs. - De 4-6 semanas de vida: 3 mg/kg/dosis c/12 hs. - En caso de alta sospecha de infección transcurridas más de 6-8 semanas de vida: 12 mg/kg/dosis c/12 hs. <p><30 semanas EG:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De 0- 4 semanas de vida: 2 mg/kg/dosis c/12 hs. - De 4- 6 semanas de vida: 3 mg/kg/dosis c/12 hs. - En caso de alta sospecha de infección transcurridas más de 8-10 semanas de vida: 12 mg/kg/dosis c/12 hs.
<p>3TC</p> <p>Presentación: 3TC jarabe 10 mg/ml</p>	<p>≥ 32 semanas EG:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De 0-4 semanas de vida: 2 mg/kg/dosis c/12 hs. - De 4-6 semanas de vida: 4 mg/kg/dosis c/12 hs.
<p>NVP</p> <p>Presentación: NVP jarabe 10 mg/ml</p>	<p>Dosis profilaxis:</p> <p>3 tomas: 0-2-6 días de vida (al nacer, a las 48 hs. de la 1° dosis y a 96 hs. de la 2° dosis).</p> <p>Dosis total según peso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,5- 2 kg de peso: 8 mg/dosis. • 2 kg de peso: 12 mg/dosis.

	<p>Dosis tratamiento:</p> <p>≥37 semanas EG:</p> <p>0 a 4 semanas de vida: 6 mg/kg/dosis c/12 hs.</p> <p>34 a <37 semanas EG:</p> <p>0 a 1 semana de vida: 4 mg/kg/dosis c/12 hs.</p> <p>1 a 4 semanas de vida: 6 mg/kg/dosis c/12 hs.</p>
<p>RAL</p> <p>Presentación: sobres con gránulos por 100 mg para preparar suspensión.</p>	<p>≥37 semanas EG y mayor de 2 kg</p> <p>1° semanas de vida: 1.5 mg/kg una vez por día</p> <p>-2° a 4° semanas de vida: 3 mg/kg/dosis, dos veces por día</p> <p>5° y -6° semanas de vida: 6mg/Kg/dosis dos veces por día</p> <p>Si la madre recibió RAL 2-24 hs. antes del parto la dosis al neonato debe demorarse hasta las 24-48 hs. de vida ya que existe paso transplacentario.^{30,31}</p>

Lopinavir/ritonavir

Si bien existe formulación pediátrica, su uso está contraindicado por toxicidad en menores de 42 semanas de EG y antes de los 14 días de vida. Por lo expuesto, no forma parte de la profilaxis neonatal.

CUIDADO POSTPARTO DE LA MUJER VIVIENDO CON VIH

La mujer debe continuar con el TARV luego del parto.^{1,2,15}

Lactancia

Se contraindica la lactancia materna debido a que:

- La lactancia materna aumenta el riesgo de transmisión perinatal.
- En nuestro país, existen alternativas seguras, efectivas y gratuitas para alimentar en forma artificial al RN.
- El TARV disminuye, pero no evita la transmisión del VIH por lactancia, aún en mujeres con carga viral plasmática no detectable.³³⁻³⁵

Se debe ofrecer soporte adecuado a las madres viviendo con VIH en forma individual y confidencial, para asegurar prácticas seguras en la preparación y administración de fórmula láctea y asesorar acerca de la importancia de la alimentación artificial exclusiva.³⁵

En el caso excepcional de que la madre decida amamantar pese a contraindicación, se sugiere seguimiento estricto del binomio madre-hijo bajo supervisión médica con criterio de minimizar daños y posibles riesgos.³³ No se dispone a nivel local de protocolos de seguimiento en este escenario, por lo que deberá definirse individualmente. Debe considerarse realizar una carga viral al niño expuesto dos meses después de suspender la lactancia.

En el caso de diagnóstico con test rápido y/o ELISA para VIH+ durante el parto o el puerperio, sin estudio confirmatorio, se aconseja suspender transitoriamente la lactancia hasta descartar infección. Si se confirma la infección, se suspende la lactancia en forma definitiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1- Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf> (última actualización 10 febrero, 2021)
2. Dirección de Sida y ETS, Ministerio de Salud, Argentina, Prevención de la transmisión perinatal de sífilis, hepatitis B y VIH. Recomendaciones para el trabajo de los equipos de salud, 2016. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000853cnt-2016-07_guia-transmision-perinatal.pdf.
3. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019;381(9):827-40.
4. Zash R. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. 23rd International AIDS Conference 2020 (vAIDS 2020), abstract OAXLB0102
5. Asif SF, Baxevanidi E, Venter W, et al. Faster virological suppression with dolutegravir versus efavirenz in pregnancy does not lower the risk of HIV mother-to-child-transmission: A meta-analysis of 5 clinical trials in 1074 pregnant women. 23rd International AIDS Conference 2020 (vAIDS 2020), abstract OABL0105
6. Asif SF, Qavi A, Baxevanidi E, et al. The predicted risk of adverse pregnancy outcomes from treatment-induced obesity in the ADVANCE trial. 23rd International AIDS Conference 2020 (vAIDS 2020), abstract OABL0103
7. Crauwels HM, Kakuda TN, Ryan B, et al. Pharmacokinetics of once –daily darunavir/ritonavir in HIV-1 infected pregnant women. *HIV Med* 2016;9:643-52.
8. Pope R Jr, Kashuba A. Darunavir for Use in Pregnant Women with HIV. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10:1317-27.
9. Colbers A, Moltò H, Ivanovic J, et al. Pharmacokinetics of total and unbound darunavir in HIV-1 infected pregnant women. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:534-42.
10. Maliakkal A, Tseng A, Walmsley B. Review of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of raltegravir in pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:153–61.
11. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2020. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2020. Disponible en: www.APREgistry.com.
12. Cecchini D, Martinez M, Morganti M, et al. Antiretroviral therapy containing raltegravir to prevent mother-to-child transmission of HIV in infected pregnant women. *Infect Dis Rep* 2017;9:7017.
13. Rahangdale L, Cates J, Potter J, et al. Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:385.e1-7
14. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update). Disponible en: <https://www.bhiva.org/file/5bfd30be95deb/BHIVA-guidelines-for-the-management-of-HIV-in-pregnancy.pdf>

15. European AIDS Clinical Society (EACS), GUÍAS CLÍNICAS Versión 10.0 Noviembre de 2019 Español. Disponible en: <https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0-spanish.pdf>
16. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L. Is Intrapartum Intravenous Zidovudine for Prevention of Mother-to-Child HIV-1 Transmission Still Useful in the Combination Antiretroviral Therapy Era? *Clin Infect Dis* 2013; 57:903-14.
17. Fauchet F, Treluyer JM, Valade E, et al. Maternal and fetal zidovudine pharmacokinetics during pregnancy and labour: too high dose infused at labour? *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78:1387-96
18. Peters H, Byrne L, De Ruiter A, et al. Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study. *BJOG* 2016;123:975–81
19. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012;366:2368-79.
20. Haile-Selassie H, Townsend C, Tookey P. Use of neonatal post-exposure prophylaxis for prevention of mother-to-child HIV transmission in the UK and Ireland, 2001-2008. *HIV Med* 2011;12:422-27.
21. Smith C, Forster JE, Levin MJ et al. Serious Adverse Events Are Uncommon with Combination Neonatal Antiretroviral Prophylaxis: A Retrospective Case Review. *PLoS ONE* 2015;10: e0127062
22. Lau E, Brophy J, Samson L, et al. Nevirapine Pharmacokinetics and Safety in Neonates Receiving Combination Antiretroviral Therapy for Prevention of Vertical HIV Transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;74:493-8.
23. Dinh T-H, Delaney KP, Goga A, et al. Impact of Maternal HIV Seroconversion during Pregnancy on Early Mother to Child Transmission of HIV (MTCT) Measured at 4-8 Weeks Postpartum in South Africa 2011-2012: A National Population-Based Evaluation. *PLoS ONE* 2015;10:e0125525.
24. Organización Panamericana de la Salud. Directrices sobre la respuesta de salud pública a la farmacoresistencia del VIH previa al tratamiento. Julio 2017.
25. Bissio E, Barbás MG, Bouzas MB, et al. Pretreatment HIV-1 drug resistance in Argentina: results from a surveillance study performed according to WHO-proposed new methodology in 2014-15. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:504-10.
26. Zapiola I, Cecchini D, Fernández Giuliano S, et al. Resistencia del HIV-1 a drogas antirretrovirales en gestantes del área metropolitana de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2016;76:349-54.
27. Cecchini D, Zapiola I, Fernández Giuliano S, et al. Transmitted drug resistance in women with intrapartum HIV-1 diagnosis: a pilot epidemiological survey in Buenos Aires, Argentina. *J Int AIDS Soc* 2014;17:e19704.
28. Aulicino P, Zapiola I, Kademian I, et al. Pre-treatment drug resistance and HIV-1 subtypes in infants from Argentina with and without exposure to antiretroviral drugs for prevention of mother-to-child transmission *J Antimicrob Chemother* 2019;74(3):722-30.
29. Clarke D, Penazzato M, Capparelli E, et al. Prevention and Treatment of HIV Infection in Neonates: Evidence Base for Existing WHO Dosing Recommendations and Implementation Considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11: 83-93.
30. Clarke DF, Acosta EP, Cababasy M, et al. Raltegravir (RAL) in Neonates: Do-

- sing, Pharmacokinetics (PK), and Safety in HIV-1-Exposed Neonates at Risk of Infection (IMPAACT P1110). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020;84(1):70-7
31. Clarke D, Acosta E, Rizk M, et al. Raltegravir Pharmacokinetics in Neonates Following Maternal Dosing. *Clinical Trials (IMPAACT) P1097 Study Team. J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67(3):310-5.
 32. Flynn PM, Taha TE, Cababasy M, et al. Prevention of HIV-1 transmission through breastfeeding: efficacy and safety of maternal antiretroviral therapy versus infant nevirapine prophylaxis for duration of breastfeeding in HIV-1-infected women with high CD4 cell count (IMPAACT PROMISE): a randomized, open label, clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;77(4):383-92.
 33. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med.*2010;362:2282-94.
 34. Davis N, Miller W, Hudgens M, et al. Maternal and Breast Milk Viral Load: Impacts of Adherence on Peri-Partum HIV Infections Averted - the BAN Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73(5):572–80.
 35. World Health Organization. Guideline: Updates on HIV and Infant Feeding: The Duration of Breastfeeding, and Support from Health Services to Improve Feeding Practices Among Mothers Living with HIV. Geneva. 2016. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549707>

CAPÍTULO IX



PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN

Consenso 2018 - 2019

Coordinador:
Javier Ricart

Autores:
Alejandra Sofía Cuello, Vanesa Fridman,
Gustavo Lopardo, Marcelo Losso, Omar
Sued.

Actualización 2021

Coordinador:
Javier Ricart

Autores:
Javier Ricart, Alejandra Sofía Cuello,
Vanesa Fridman

INTRODUCCIÓN

La OMS y la OPS se han comprometido a poner fin a la epidemia de Sida para el año 2030 marcando el camino a seguir para los países de la región. Para ello, se requeriría una reducción del 75% en las nuevas infecciones por el VIH para el año 2020 y del 90% para el año 2030.¹

Frente a este panorama, se promueve la adopción de un nuevo abordaje denominado “prevención combinada” con el fin de reducir el número de nuevas infecciones.² Los programas de prevención combinada bien diseñados se deben adaptar a las necesidades nacionales y locales, en base a la información epidemiológica disponible. Dichos programas plantean una combinación de intervenciones biomédicas, comportamentales y estructurales cuyo propósito es responder a las necesidades de prevención del VIH de personas y comunidades concretas: ³

Cuadro 1. Estrategia de prevención combinada

Intervenciones biomédicas	<ul style="list-style-type: none">o Distribución de preservativos y lubricanteso Acceso a la prueba del VIHo Disponibilidad de TARV para todas las PVVIHo Prevención de la transmisión verticalo Provisión de profilaxis preexposición (PrEP) para sujetos de alto riesgo de adquirir infección por VIHo Provisión de profilaxis postexposición (PPE)o Circuncisión masculina voluntariao Provisión de agujas y jeringas para usuarios de drogas
Intervenciones comportamentales	<ul style="list-style-type: none">o Asesoramiento sobre reducción de riesgoo Educación sexual integralo Programas de educación entre pareso Campañas de marketing social
Intervenciones estructurales	<ul style="list-style-type: none">o Promoción un ambiente propicioo Descriminalización de la transmisión y de los grupos de población claveo Abordaje de género y contra la violencia de géneroo Promulgar leyes para proteger derechos y las intervenciones para la reducción del estigma y la discriminación

La epidemia del VIH se ha estabilizado en Argentina desde hace varios años. La principal vía de transmisión tanto en hombres como en mujeres continúa siendo sexual.⁴ Esto posibilita la identificación de sujetos con alto riesgo de adquirir infección por VIH candidatos a recibir PrEP.

EFICACIA DE LA PREP

La eficacia del uso de agentes antirretrovirales orales como PrEP (TDF/FTC, TAF/FTC) ha sido establecida mediante ensayos clínicos en mujeres transgénero (MTG), hombres que tienen sexo con hombres (HSH), población heterosexual y usuarios de drogas intravenosas (Tabla 1).⁵⁻¹⁷ Estos resultados han generado su recomendación formal por múltiples organismos y entidades científicas, entre ellos los CDC, la OMS, la ASHM, la BHIVA, la EACS, la SAJHIVMED, el USPHS, Health Canadá y el KMoH, y la aprobación de esta estrategia por diferentes organismos regulatorios de los siguientes países: EE.UU., Canadá, Francia, Sudáfrica, Kenia, Perú, la Comunidad Europea (a través de EMEA) y Australia (<http://www.prepwatch.org/advocacy/country-updates/>).

Tabla 1. Resumen de estudios clínicos sobre PrEP, vía oral

Estudio	Población estudiada	N	Lugar de realización	Agente utilizado para PrEP	Eficacia, % (IC 95%)	Eficacia ajustada por nivel plasmático de TDF, % (IC95%)
iPrEx ⁵	HSH	2499	América del Norte y del Sur, Tailandia, Sudáfrica	TDF/FTC diario	44 (15-63)	92 (40-99)
TDF2 ⁶	Hombres y mujeres heterosexuales	1200	Botswana	TDF/FTC diario	62 (22-83)	85 (NS)
Partners PrEP ⁷	Parejas heterosexuales serodiscordantes	4758	Botswana, Kenia, Ruanda, Sudáfrica, Tanzania, Uganda, Zambia	TDF diario o TDF/FTC diario	67 (44-81) para TDF y 75 (55-87) para TDF/FTC	86 (67-94)
FEM-PrEP ⁸	Mujeres heterosexuales	1951	Kenia, Sudáfrica, Tanzania	TDF/FTC diario	6 (52-41)	No informado
VOICE ⁹	Mujeres heterosexuales	5029	Uganda, Sudáfrica, Zimbabue	TDF diario, TDF/FTC diario, TDFgel tópico diario	6.7 (4.7-8.3)	No informado

Bangkok TDF Study (BTS) ¹⁰	Usuarios de drogas inyectables	2413	Tailandia	TDF oral, diario	49 (10-72)	74 (2-91)
PROUD ¹¹	HSH y mujeres trans	544	Inglaterra	TDF/FTC diario/ inmediato o diferido	86 (58-96)	No informado
YPERGAY ¹²⁻¹³	HSH y mujeres trans	414	Francia/ Canadá	TDF/FTC a demanda vs placebo	86 (40-99)	No informado
ADAPT ¹⁴	Mujeres heterosexuales	178	Sudáfrica	TDF/FTC diario, intermitente o a demanda	Diario: 75 Intermitente: 59 A demanda: 52	--
Prévenir ¹⁵	HSH	3059	Francia	TDF/FTC a demanda vs. diario	99 (13-74) para ambos esquemas	No informado
DISCOVER ^{16, 17}	HSH, mujeres transgénero	5387	Países de Europa y Norteamérica	TDF/FTC o TAF/FTC	TAF/FTC no inferior a TDF/FTC	No informado

En los últimos años, otras estrategias con drogas de acción prolongada (LA) que facilitan la adherencia están siendo estudiadas. En este sentido un nuevo INSTI formulado como inyectable y de vida media prolongada, el cabotegravir (CAB-LA), está completando las fases finales de su desarrollo y ha demostrado ser superior al régimen oral diario de TDF/FTC para reducir la incidencia de infección por VIH entre HSH y MTG con alto riesgo de infección. Además fue bien tolerado a pesar de las reacciones en el sitio de inyección.¹⁸ Los mismos resultados alentadores se han presentado recientemente para mujeres adultas cisgénero.¹⁹ Otro nuevo fármaco, el islatravir, un inhibidor de la translocación de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (INTTI), está en sus fases iniciales de desarrollo tanto para uso oral mensual como en formulación implantable.²⁰ Esta nueva generación de estrategias y agentes prometen seguir impactando en la prevención del VIH entre una amplia diversidad de personas en riesgo.

Eficacia de la PrEP en mujeres

Profilaxis oral: en mujeres heterosexuales expuestas, los resultados han sido contro-

vertidos. Para la exposición sexual, en el análisis de las 1.785 mujeres que participaron del estudio Partners PrEP, la eficacia en prevenir la infección por VIH fue del 66% con TDF/FTC y 71% con TDF. Fue buena y de similar magnitud con ambos esquemas, incluso en mujeres jóvenes < 30 años (72% y 77%, respectivamente).⁷ Sin embargo, en el estudio TDF2 la eficacia para el subgrupo de mujeres fue del 49%.⁶ En los estudios FEM-PrEP y VOICE no se logró demostrar la eficacia de la administración diaria de TDF/FTC o TDF, con eficacias menores al 50%. La pobre adherencia pareció justificar el fracaso en estos dos estudios (adherencias menores al 30%).^{8,9} Para la exposición percutánea, el estudio Bangkok reportó una buena eficacia para el grupo de mujeres participantes (79%).¹⁰

En virtud de estos hallazgos dispares, en 2016 se llevó a cabo un metaanálisis que incluyó estos 5 estudios randomizados y controlados con placebo. El modelo de análisis en base a la adherencia mostró que con altos niveles de la misma (75%), la estrategia fue eficaz (RR=0.39, IC95% 0.25 a 0.60).²¹

Respecto a la pauta de administración oral, el estudio ADAPT conducido en Sudáfrica en población heterosexual, mostró que las mujeres (n=178) tuvieron mejor adherencia con un régimen de administración diaria que en forma intermitente.¹⁴

En relación a la adherencia, se ha postulado que la misma podría tener mayor impacto sobre la eficacia de la PrEP en las mujeres, dado que las concentraciones cervico-vaginales del TDF son 100 veces menores que las rectales.²² A su vez, la microbiota vaginal parece tener un rol en esta circunstancia. Cuando está dominada por el *Lactobacillus* sp. y bajo un pH ácido (edad reproductiva) se ha asociado a una disminución en la adquisición de ITS, incluido el VIH, a un embarazo sin complicaciones y a ausencia de síntomas vaginales. Por el contrario, la vaginosis bacteriana (VB) ha sido asociada con un aumento del riesgo de VIH de hasta un 30% y se han documentado altas tasas de VB en zonas con alta prevalencia de VIH, incluyendo los países donde se llevaron a cabo los estudios antes mencionados. Esta disbiosis puede impactar en la absorción de microbicidas o en degradación local de fármacos.²³

Profilaxis tópica: el uso de TDF en gel tópico fue evaluado en diferentes estudios mostrando baja efectividad tanto en uso diario como pericoital (0-39%). También la adherencia adecuada estuvo asociada con mayor eficacia (54% vs. 28% con cobertura >80% y <50%, respectivamente; estudio CAPRISA).²⁴ En el estudio FACTS-001 tampoco se lograron buenos resultados, refiriéndose un buen uso del producto (aplicación en >72% de los actos sexuales) sólo en el 20% de los casos.²⁵

Dentro de las últimas estrategias tópicas evaluadas se encuentra la utilización de un anillo vaginal con antivirales de liberación sostenida. La dapivirina, un nuevo INNTI en desarrollo, ha sido estudiada en este escenario en los estudios ASPIRE y RING, y sus ensayos de fase abierta (HOPE y DREAM, respectivamente). Si bien la eficacia ha sido baja en adolescentes y mujeres jóvenes, cuando se realizó un análisis por subgrupos se objetivó mejor adherencia y respuesta en mujeres con ≥ 50 años.²⁶⁻²⁹ (Tabla 2).

Finalmente, los resultados preliminares del estudio REACH mostraron recientemente una mayor adherencia entre las mujeres jóvenes tanto a la PrEP oral como al anillo de dapivirina en un entorno más real y con estrategias de apoyo adecuadas.³⁰ Esta estrategia impresiona ser viable y prometedora, y ha sido recomendada por la OMS en enero de 2021 para ser ofrecido como una opción de prevención adicional para las mujeres con un riesgo sustancial de VIH.

Tabla 2. Resumen de estudios sobre PrEP tópico en mujeres

Estudio	Población estudiada	N	Lugar de realización	Agente utilizado para PrEP	Eficacia global y subgrupos % (IC 95%)	Eficacia ajustada por nivel en plasma de TDF, % (IC 95%)
CAPRISA (2010) ²⁴	Mujeres heterosexuales	889	Sudáfrica	TDF gel tópico pericoital	39	54
VOICE (2015) ⁹	Mujeres heterosexuales	5.209	Uganda Sudáfrica Zimbabue	TDF gel tópico diario	14.5	No informada
FACTS 001 (2018) ²⁵	Mujeres heterosexuales	2.029	Sudáfrica	TDF gel tópico pericoital	Baja	No informada
ASPIRE (2016) ²⁶	Mujeres heterosexuales	2629	Sudáfrica Uganda Zambia Zimbabue Malawi	Dapivirina anillo vaginal, colocación mensual	Global: 27 ≥ 25 años: 61 < 25 años: 10	— —
RING (2016) ²⁷	Mujeres heterosexuales	1959	Sudáfrica Uganda	Dapivirina anillo vaginal	31	--
HOPE ²⁸	Mujeres heterosexuales	1456	Sudáfrica Uganda Zimbabue Malawi	Dapivirina anillo vaginal, colocación mensual	39 (14-65)	--
DREAM ²⁹	Mujeres heterosexuales	1034	Sudáfrica Uganda	Dapivirina anillo vaginal	62	

SEGURIDAD

La tolerancia a la administración de TDF/FTC, TAF/FTC en los ensayos de PrEP ha sido muy buena. Los eventos adversos descritos en general han sido leves.

Una revisión sistemática identificó los primeros ¹³ estudios aleatorizados utilizando TDF/FTC o TDF versus placebo y comparó el número de participantes con eventos adversos grado 3/4 o serios en el grupo que recibió PrEP versus el grupo control. Habiéndose incluido un total de 15.678 participantes entre ambas ramas, se concluyó que no hubo diferencias significativas en el riesgo de eventos adversos grado 3/4 o serios entre los individuos que recibieron o no la profilaxis. Se observaron diferencias en las elevaciones de la creatinina sérica, pero la mayoría de éstas fueron leves y reversibles. En relación con el metabolismo óseo, si bien los estudios no mostraron un impacto clínico visible medido por la incidencia de fracturas, los periodos de seguimiento de éstos pueden haber sido inadecuados para evaluar efectos a largo plazo. ³¹

En experiencias de implementación, menos del 0,6% suspendieron la PrEP por toxicidad. El descenso del CICr a menos de 70 ml/min a los 6 meses de inicio se describió en el 1,6% de las personas con menos de 50 años, pero en mayores de 50 años se evidenció una tasa significativamente mayor (46%).³²

La PrEP es segura durante la concepción, embarazo, lactancia y si se la utiliza con anticonceptivos. Mediante la revisión sistemática de 17 estudios, Nachega JB y col. no encontraron mayor frecuencia de eventos adversos grado 3/4 en las mujeres expuestas ni riesgo incrementado de aborto espontáneo, parto pretérmino, bajo peso al nacer, anomalías congénitas o mortalidad fetal; sin embargo, son necesarios más estudios para conocer la seguridad a largo plazo, principalmente en lo que respecta a crecimiento neonatal y efectos deletéreos óseos.³³⁻³⁶

RESISTENCIA

Una preocupación que acompañó a los primeros ensayos clínicos sobre PrEP fue la posibilidad de desarrollo de mutaciones asociadas a resistencia en sujetos que recibiendo TDF o TDF/FTC adquirieran la infección por VIH. Sin embargo, la evidencia surgida de los estudios mostró que el desarrollo de resistencia ha sido excepcional.³⁷ Fue descrito en menos del 0,2% de los sujetos, en su mayoría con aparición de la mutación M184V/I que confiere resistencia al 3TC/FTC. La mayoría de los sujetos que desarrollaron resistencia, estaban desarrollando infección aguda por VIH cuando comenzaron a recibir la PrEP. Por ello, se considera muy importante establecer programas que aseguren el seguimiento de las personas que usan la PrEP y el monitoreo continuo de la resistencia. En este sentido, el proyecto de Evaluación Global de la Sensibilidad a los Microbicidas (GEMS) implementado por la OMS, monitorea actualmente la resistencia en usuarios de PrEP oral diagnosticados con VIH, mientras participan en los programas nacionales de PrEP en Kenia, Zimbabwe y Eswatini y proyectos de implementación en Sudáfrica. De los aproximadamente 104.000 usuarios de PrEP, se informó que

229 individuos habían adquirido VIH; 208 proporcionaron una muestra para el estudio y 118 muestras fueron genotipificadas con éxito. De estas 118 muestras, 65/118 (55%) no mostraron resistencia y 26/118 (22%) presentaron mutaciones de resistencia no asociadas con la PrEP (probablemente originadas a partir de la terapia de la pareja que transmitió el VIH). Sin embargo, hubo 27/118 (23%) de muestras con mutaciones asociadas con la PrEP, mayoritariamente la M184I/V. Sólo hubo cuatro casos de VIH resistente a TDF.³⁸ Esta reciente investigación documentó el aumento de la resistencia con el uso de la PrEP oral pero el mensaje general continúa siendo que el beneficio de la PrEP supera el riesgo de resistencia. La mejor identificación de la infección aguda antes de iniciar la PrEP, y el monitoreo de la resistencia son esenciales para que los programas de implementación de PrEP preserven las opciones de antirretrovirales tanto para el tratamiento como para la prevención. Su uso sin supervisión y en forma irregular puede dar lugar a resultados desfavorables, como la infección por virus resistente.³⁹

RECOMENDACIONES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE PREP

Basados en la creciente evidencia que demuestra la eficacia y seguridad de la PrEP como una herramienta adicional a otras medidas de prevención de la transmisión de la infección por VIH, y siguiendo las recomendaciones de la OMS, el Ministerio de Salud de la Nación y de otros organismos, este consenso considera que **se debería implementar la PrEP en poblaciones en alto riesgo de adquirir infección por VIH, definidas como aquellas con una incidencia igual o superior a 2-3 por 100 personas año. (AI)**^{40,41}

La estrategia de selección debe incluir a personas en las que se ha descartado la infección por VIH, que se encuentran en riesgo sustancial de adquirirla y a las cuales se les realizó una minuciosa evaluación, destinada a considerar si son candidatas para recibir y cumplir la indicación. El uso de TDF/FTC como PrEP está contraindicado en personas con una depuración de creatinina < 60 ml/min y el uso de TAF/FTC está contraindicado con una depuración de creatinina <30 ml/min. Está claro que, al igual que con el uso de estas drogas para tratamiento, la eficacia del TDF/FTC y TAF/FTC para evitar la infección por VIH en expuestos exige altos niveles de adherencia, por lo cual no está recomendado en individuos que no están en condiciones de adherir al régimen diario por vía oral con TDF o TDF/FTC.

Establecer el riesgo en forma individual resulta un desafío para quien debe evaluar candidatos a recibir PrEP (Cuadros de texto 2, 3 y 4). Entre los HSH, la práctica de sexo anal receptivo sin preservativo en los últimos seis meses, el requerimiento de profilaxis postexposición en el pasado reciente, el uso de drogas de síntesis en los últimos seis meses (en particular asociado a relaciones sexuales o “chemsex”)

y la adquisición reciente de otras ITS son factores de riesgo independientes que permiten identificar sujetos en riesgo de adquirir infección por VIH. Se tendrá que considerar los casos en que la persona solicita activamente PrEP por considerarse ella misma en riesgo de infección por VIH.

Cuadro 2. Criterios no excluyentes de elegibilidad para indicar PrEP en HSH o mujeres transgénero basados en la evaluación del comportamiento.

- Al menos un episodio de sexo anal sin uso de preservativo en los últimos 6 meses con una pareja sexual cuyo estado respecto de la infección por VIH es desconocido o VIH positivo sin TARV.
- Al menos un episodio de ITS (particularmente gonorrea, sífilis o infección por *Chlamydia* sp.) en los últimos 6 meses
- Uso de metanfetaminas o drogas de síntesis en los últimos 6 meses
- Uso reiterado de PPE no ocupacional
- Trabajo sexual
- Número elevado de parejas sexuales
- Parejas serodiscordantes que NO se encuentren bajo TARV o con supresión virológica

Cuadro 3. Criterios de elegibilidad para indicar PrEP en personas heterosexuales cis basados en la evaluación del comportamiento.

- Al menos un episodio de sexo vaginal y/o anal insertivo o receptivo sin uso de preservativo en los últimos seis meses con una pareja sexual con infección por VIH sin control de la replicación viral.
- Trabajo sexual

Cuadro 4. Criterios de elegibilidad para indicar PrEP en sujetos usuarios de drogas intravenosas basados en la evaluación del comportamiento.

- Al menos un episodio de intercambio de agujas o equipos para inyección con un individuo cuyo estado respecto de la infección por VIH es desconocido o con un individuo que es VIH positivo sin control de la replicación viral.

En parejas serodiscordantes que desean concebir, la estrategia de PrEP podría utilizarse en los siguientes escenarios:

- Mujeres con pareja sexual VIH positiva que desean concebir, cuando ésta no ha alcanzado la supresión viral o ese estado sea desconocido.
- Mujeres cursando embarazo o puerperio que refieran actividad sexual sin uso de preservativo con una pareja sexual con infección por VIH y viremia detectable o VIH desconocido.

En base a la evidencia científica descrita, el esquema sugerido tanto para hombres como para mujeres es de **1 comprimido de TDF/FTC una vez al día**, comenzando al menos 7 días antes de la exposición de riesgo y suspendiendo 7 días luego de la exposición. La OMS considera a las formulaciones de TDF/FTC y TDF/3TC son intercambiables, por lo que el uso de TDF/3TC podría utilizarse para la prescripción de PrEP.⁴²

Para HSH exclusivamente, se podría utilizar la estrategia “a demanda”, utilizando doble dosis de TDF/FTC de 2-24 hs. antes de la exposición de riesgo, seguido de 1 comprimido 24 hs. y 1 comprimido 48 hs. luego de la exposición (2+1+1).

En mujeres que desean concebir en los escenarios descritos previamente, se recomienda el uso diario de TDF/FTC comenzando 20 días antes y hasta 20 días después del intento de concepción.⁴³

IMPLEMENTACIÓN

La implementación de PrEP requiere de servicios de salud en condiciones de recibir con acceso rutinario a las poblaciones descritas previamente y con personal capacitado para evaluar el riesgo de diferentes prácticas sexuales y de consumo de drogas. Estos servicios deben ofrecer testeo basal y periódico para VIH, descartar infección por virus de hepatitis B, así como indicar vacunación para hepatitis A y B y pruebas para otras ITS. Más importante aún, la PrEP debe ser ofrecida como parte de un conjunto de medidas preventivas que incluyen consejería, testeo periódico, provisión de preservativos, salud sexual orientada a diferentes grupos y edades, soporte para estrategias de reducción de daño, búsqueda y tratamiento de otras ITS, referencia a servicios de prevención de adicciones y soporte social. Dado que la adherencia es un factor clave en el éxito de la PrEP debe discutirse en profundidad este aspecto antes de recomendarla a un sujeto.

Los principales factores que impactan sobre una implementación exitosa de un programa de PrEP son las barreras socioculturales, la sensación de protección que disminuye los cuidados facilitando la adquisición de otras ITS y la discontinuación y/o baja adherencia sostenida en el tiempo. A su vez, se requiere de la voluntad política de los gobiernos, la presencia y acompañamiento de la sociedad civil

en el proceso de implementación, el acuerdo e impulso de la comunidad científica y la participación de los trabajadores de la salud. En virtud de la información disponible actualmente este consenso considera que la PrEP abre una nueva alternativa para la prevención de la transmisión de VIH que redundará en beneficio de la población en riesgo, y que se debe recomendar su utilización en las poblaciones antes mencionadas, profundamente motivadas.

La OMS ha publicado módulos destinados a diferentes públicos para facilitar la implementación (<https://www.who.int/tools/prep-implementation-tool>); así como también aplicaciones móviles para teléfonos celulares.⁴¹

Varios países han introducido la PrEP en sus programas con proyectos de demostración y/o implementación previos, incluidos Australia, Brasil, Canadá, Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Perú y Tailandia, entre más de 70 países en los cinco continentes (<https://www.prepwatch.org/resource/global-prep-tracker/>).⁴⁴⁻⁴⁶ En nuestro país, la Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC ha desarrollado un proyecto piloto de implementación de PrEP en el contexto de la estrategia de Prevención Combinada, que estaría disponible durante el año 2021/2022.⁴⁰

Para que un programa de implementación sea exitoso debe tener en cuenta los desafíos que ofrece integrar la PrEP y diseñar una estrategia para resolverlos, entre ellos:

- el acceso a las poblaciones que la necesitan, que no necesariamente están vinculadas ni tienen acceso actualmente al sistema de salud
- la visión controvertida que algunos profesionales tienen acerca de PrEP
- la disponibilidad de las estrategias de Prevención Combinada
- la articulación con la sociedad civil y las comunidades para mejorar el conocimiento y generar demanda
- los costos.

Es fundamental que los centros que implementen PrEP tengan la capacidad de ofrecer acceso a test rápidos de VIH y sífilis, como a otras herramientas de prevención combinada, capacidad de realizar diagnóstico y tratamiento de otras ITS (o referencia eficaz de muestras a un laboratorio y retorno de resultados), capacidad de dispensar la medicación (o referencia eficaz a una farmacia de fácil acceso), evaluar adherencia y detectar efectos adversos. No es necesario que los centros que implementen PrEP se encuentren en hospitales o centros de salud de mayor complejidad, aunque si es preciso que cumplan con los criterios enunciados antes. Los centros de salud sexual, centros de atención primaria o centros de atención ambulatoria podrían cumplir con estas características siempre y cuando cuenten con personal entrenado. **La implementación de PrEP debe cumplir con el paradigma de servicios de cuidados de la salud centrados en las personas.**

Debe ofrecerse a los usuarios de la PrEP invitar a sus parejas sexuales (esta-

bles y ocasionales) a concurrir a la consulta a fin de poder ofrecerles consejería, diagnóstico de VIH e ITS y eventual tratamiento. El objetivo es detectar tempranamente infecciones de transmisión sexual, infección por el VIH u otras condiciones de salud.

1. EVALUACIÓN Y CONSULTA INICIAL

La evaluación inicial de las personas candidatas a recibir PrEP debe ser realizada por integrantes capacitados del equipo de salud y debe incluir los siguientes ítems:

Evaluación del riesgo para considerar la indicación de PrEP

Considerar el entrenamiento para la utilización de cuestionarios validados para determinar el nivel de riesgo en HSH. Se mencionan algunos de los puntajes existentes, pero se reconoce que no han sido validados para la población argentina, y no deberían utilizarse para limitar el acceso a la PrEP:

- HIRI-MSM: https://www.aidsunited.org/data/files/Site_18/PrEP/MSM_Risk_Index.pdf
- JHU: <https://ictrweb.johnshopkins.edu/ictr/utility/prep.cfm>
- SexPro: <https://mysexpro.org/es/sexpro-3/?=>

Algunos pacientes pueden sentirse incómodos describiendo su riesgo sexual, por lo tanto, ni estos cuestionarios ni la historia de conductas de riesgo deben considerarse excluyentes si el paciente se encuentra motivado y solicita PrEP. Siempre debe considerarse la posibilidad de que el paciente se encuentre en riesgo alto y no quiera discutirlo con el proveedor.

Consejería y gerenciamiento del riesgo

Deben presentarse las opciones disponibles que integran la estrategia de Prevención Combinada en el contexto de una consulta que favorezca la confianza en un ambiente amigable, necesario para poder abordar temas sensibles como las diferentes prácticas sexuales, el número de parejas sexuales, la historia de salud sexual y reproductiva y la utilización previa y conocimiento de las herramientas de prevención. El concepto de gerenciamiento del riesgo considera que las personas que tienen la capacidad de comprender y están en condiciones de tomar decisiones autónomas basadas en sus intereses, siempre que cuenten con la información completa y adecuada.

Evaluación de la comprensión y motivación para iniciar y sostener la PrEP: debe procurarse evaluar el nivel de comprensión del paciente del valor de la PrEP, la importancia cardinal de una adherencia adecuada y su nulo efecto preventivo sobre otras ITS, incluidas las hepatitis virales.

Evaluación de la necesidad de comenzar profilaxis postexposición: si en la consulta inicial la evaluación del riesgo dentro de las últimas 72 hs. sugiere que la persona tiene indicación de PPE, debe ofrecerse esta modalidad de prevención. Los pacientes que requieren PPE en la consulta inicial pueden hacer la transición a PrEP luego de completar 4 semanas de medicación y habiendo confirmado que tienen una prueba no reactiva para VIH.

Prueba de VIH: debe documentarse que el paciente no tiene infección por VIH para recibir PrEP. Se recomienda la realización de un test rápido (idealmente de 4ta. generación) y la documentación de un resultado NO REACTIVO para iniciar PrEP. Si se sospecha una infección aguda, se debe proceder a realizar un test de VIH-ARN.

Diagnóstico y tratamiento oportuno de otras ITS y hepatitis virales: todos los individuos deben realizarse una prueba de sífilis, idealmente un test rápido, y recibir tratamiento oportuno estándar si se realiza el diagnóstico (ver *Guías de Diagnóstico y Tratamiento de ITS de SADI*).⁴⁷ Debe realizarse diagnóstico con las pruebas disponibles y eventualmente tratamiento de *Chlamydia* sp. y gonococo. Idealmente se deberían utilizar técnicas de biología molecular.

Los pacientes candidatos a PrEP deben realizarse test diagnósticos para descartar infección por los virus de hepatitis B y C, idealmente mediante el uso de pruebas rápidas. Debe realizarse serología para hepatitis A. Aquellos individuos que no tengan evidencia de infección pasada deben recibir vacunación contra VHB y VHA. Los pacientes con diagnóstico de hepatitis C y hepatitis B en actividad deben ser referidos a profesionales con experiencia y capacitados para completar su evaluación.

Evaluación de la función renal, enzimas hepáticas, interacciones y riesgo de fracturas: los pacientes candidatos a PrEP deben realizarse un dosaje basal de creatinina para calcular la depuración renal, pesquiza de proteinuria mediante tiras reactivas y dosaje de enzimas hepáticas, así como test de embarazo en personas gestantes. Aquellos que tienen un ClCr calculado < 60 ml/min no son candidatos a recibir TDF/FTC, y aquellos que tienen un ClCr calculado < 30 ml/min no son candidatos a recibir TAF/FTC. Los pacientes sin historia de osteoporosis o fracturas patológicas no requieren otro tipo de evaluaciones para iniciar PrEP. Debe documentarse si el paciente recibe otros fármacos y evaluar interacciones potenciales (ver sección correspondiente en estas recomendaciones).

2. SEGUNDA CONSULTA

La segunda consulta debe realizarse idealmente dentro de las 1-4 semanas de la

consulta inicial y tiene como objetivos:

- Evaluar los estudios solicitados.
- Realizar un nuevo test rápido de VIH (idealmente de 4ta. generación) para confirmar que el resultado es no reactivo.
- Reevaluar la indicación y motivación para iniciar la PrEP.
- Enfatizar el concepto de Prevención Combinada.
- Enfatizar la necesidad de una adherencia máxima para lograr la eficacia buscada e informar acerca de efectos adversos.
- Prescribir y dispensar por 30 días el esquema recomendado en forma continua.

3. CONSULTAS DE SEGUIMIENTO

Se propone programar una consulta dentro de las 4 semanas de iniciada la PrEP para evaluar la adherencia y la tolerancia al tratamiento. Las consultas ulteriores deberían realizarse con un intervalo no mayor a 90 días. Los objetivos de las consultas de seguimiento son:

- Evaluar signos y síntomas de infección aguda por VIH.
- Evaluar signos y síntomas de otras ITS para realizar diagnóstico y tratamiento oportuno.
- Reevaluar la indicación y motivación para continuar la PrEP.
- Enfatizar el rol de la Prevención Combinada.
- Evaluar adherencia, tolerancia e interacciones farmacológicas.
- Realizar un nuevo test rápido de VIH para confirmar que el resultado es no reactivo.
- Realizar un test diagnóstico para sífilis y administrar tratamiento oportuno si está indicado.
- Realizar pruebas de hepatitis C al menos anualmente si el resultado basal fue negativo.
- Documentar en forma oportuna la seroconversión a la vacunación de hepatitis A y B cuando fueron indicadas.
- Prescribir y dispensar la PrEP por el intervalo necesario, nunca mayor a 90 días.
- Repetir la evaluación de función renal y enzimas hepáticas, así como la historia de fracturas patológicas u osteoporosis, en forma anual.
- Si estuviera disponible, se recomienda realizar estudios de tamizaje de clamidia y gonococo, que pueden realizarse mediante cultivo o pruebas moleculares de hisopado de fauces o hisopado rectal, o primer chorro de orina, según corresponda a la práctica sexual desarrollada.
- En mujeres: evaluar la posibilidad de embarazo.

Tabla 3. Resumen de evaluaciones recomendadas en consultas inicial y de seguimiento

	Inicial	Segunda consulta	Seguimiento 1 (4ta. semana de PrEP)	Seguimiento trimestral	Seguimiento Semestral	Seguimiento Anual
Evaluación clínica y del riesgo	X	X	X	X		
Consejería y gerenciamiento del riesgo	X	X	X	X		
Evaluar indicación, comprensión y motivación para iniciar/sostener la PrEP	X	X	X	X		
Prueba de VIH	X	X		X		
Prueba de sífilis	X			X		
Detección de hepatitis virales (VHA, VHB, VHC) y su inmunización	X					X (para VHC)
Búsqueda de <i>Chlamydia</i> sp. y gonococo	X				X, y dirigido según clínica	
Hepatograma	X				X	
Función renal	X				X	
Subunidad beta HCG	X					dirigido según clínica
Prescripción de PrEP Ver interacciones.		X		X		
Evaluación de eventos adversos			X	X		

SUSPENSIÓN DE LA PREP

Debe suspenderse la estrategia frente a las siguientes situaciones:

- Documentación de fracaso de la PrEP por confirmación de infección por VIH.
- Efectos adversos limitantes, esencialmente descenso del CICr calculado < 60 ml/min.
- Deseo del paciente.
- Disminución significativa y persistente en el riesgo de adquirir infección por VIH.

En individuos que discontinúan la PrEP por razones diferentes a la infección por VIH, debe realizarse una nueva prueba diagnóstica a las 4 semanas de suspendida la PrEP.

BIBLIOGRAFÍA

1. OPS. Prevención de la Infección por el VIH bajo la lupa. 2017. [www. https://www.paho.org/prevencion-vih-la-lupa-2017/](http://www.paho.org/prevencion-vih-la-lupa-2017/)
2. ONUSIDA. Acción Acelerada Para La Prevención Combinada 2015. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2766_Fastracking_combination_prevention_es.pdf.
3. The Alliance. Advancing Combination HIV Prevention 2016. www.aidsalliance.org.
3. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis virales y TBC, Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Nro. 37 Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina. Buenos Aires, Argentina, 2020.
4. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99.
5. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423-34.
6. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;367:399-410.
7. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med* 2012;367:411-22.
8. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015;372:509-18.
9. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:2083-90.
10. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): Effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomized trial. *Lancet* 2016;387:53-60.
11. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2237-46.
12. Molina JM, Charreau I, Spire B, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2017;4:e402-e410.
13. Bekker L-G, Roux S, Sebastien E, et al. Daily and non-daily pre-exposure prophylaxis in African women (HPTN 067/ADAPT Cape Town Trial): a randomized, open-label, phase 2 trial. *Lancet HIV* 2018;5:e68-e78.
14. Molina JM, Ghosn J, Delaugerre C, et al. Incidence of HIV infection with daily or on-demand oral prep with TDF/FTC in France. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2021. Abstract 148.
15. Campbell T, Clarke A, Trottier B, et al. Safety and Efficacy of F/TAF and F/TDF for PrEP in DISCOVER Participants Taking F/TDF for PrEP at Baseline. IDWeek October 2020. Abstract 995
16. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure

- prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomized, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2020;396:239-54.
17. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, et al., for the HPTN 083 Study Team. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med* 2021;385:595-608.
 18. Delany-Moretlwe, et al. HPTN 084: Long-Acting Injectable Cabotegravir Superior to Daily Oral TDF/FTC for HIV PrEP in Cisgender Women. 4th HIV Research for Prevention Conference. Abstract HY01-02.
 19. Hillier S, Bekker L, Riddler S, et al. Safety and pharmacokinetics of oral islatravir once monthly for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): week 24 analysis of a phase 2a trial. 11th Conference on HIV Science 2021 (IAS 2021) Abstract OAL-C01LB03.
 20. Hanscom B, Janes HE, Guarino PD, et al. Preventing HIV-1 Infection in Women using Oral Pre-Exposure Prophylaxis: A Meta-analysis of Current Evidence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73(5): 606–8.
 21. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, et al. Penetration of Tenofovir and Emtricitabine in Mucosal Tissues: Implications for Prevention of HIV-1 Transmission. *Sci Transl Med* 2011;3:112re4.
 22. Marrazzo JM. et al. Biomedical Prevention of HIV in Women: Challenges and Approaches, with particular reference to the vaginal microbiome. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2018; 129: 63–73.
 23. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, et al., on behalf of the CAPRISA 004 Trial Group. Effectiveness and Safety of Tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010; 329:1168-74.
 24. Rees H, Delany-Moretlwe SA, Lombard C, et al. FACTS 001 Phase III Trial of pericoital Tenofovir 1% gel for HIV prevention in women. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) 2015. Seattle, Washington. Abstract 26LB.
 25. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, et al. for the MTN-020-ASPIRE Study Team. Use of a vaginal ring containing Dapivirine for HIV-1 prevention in women. *NEJM* 2016;375(22):2121-32.
 26. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, et al. for the Ring Study Team. Safety and Efficacy of a Dapivirine vaginal ring for HIV prevention in women. *NEJM* 2016;375:2133-43.
 27. Baeten JM, Palanee-Phillips T, MGodi N, et al. High adherence and sustained impact on HIV-1 incidence: Final results of an open-label extension trial of the dapivirine vaginal ring (HOPE Study). 9th Conference on HIV Science 2019 (IAS 2019). Abstract TUAC0203.
 28. Nel A, Van Niekerk N, Van Baelen B. Safety, adherence, and HIV-1 seroconversion among women using the dapivirine vaginal ring (DREAM): an open-label, extension study. *Lancet HIV* 2021; 8: e77–86.
 29. Nair G, Ngure K, Szydlo D, et al. Adherencia al anillo vaginal de dapivirina y a la PrEP oral entre adolescentes y mujeres jóvenes en África: resultados preliminares del estudio REACH. 11th Conference on HIV Science, 2021 (IAS 2021). Abstract OALC01LB01.

30. Pilkington V, Hill A, Hugues S, et al. How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J Virus Eradication* 2018;4:215.
31. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:540-6.
32. Heffron R, McClelland RS, Balkus JE, et al. Efficacy of oral PrEP for HIV among women with abnormal vaginal microbiota: a post-hoc analysis of the randomized, placebo-controlled Partners PrEP Study. *Lancet HIV* 2017;4(10):e449–e456.
33. Mofenson LM, Baggaley RC and Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. *AIDS* 2017;31:213-32.
34. Mofenson LM. Tenofovir Pre-exposure Prophylaxis for Pregnant and Breastfeeding Women at Risk of HIV Infection: The Time is Now. *PLoS Med* 2016;13(9):e1002133
35. Nachega JB, Uthman OA, Mofenson LM, et al. Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate–Based Antiretroviral Therapy Regimens in Pregnancy for HIV-Infected Women and Their Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;76(1):1–12.
36. Delaugerre C, Rodriguez C, Capitant C, et al. Drug resistance among patients who acquired HIV infection in a PrEP trial. *AIDS* 2018;32(16):2353-61.
37. Parikh UM, Kudrick L, Levy L, et al. High rates of drug resistance in individuals diagnosed with HIV in tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-based pre-exposure prophylaxis rollout programs in Kenya, Zimbabwe, Eswatini and South Africa. 11th Conference on HIV Science 2021 (IAS 2021). Abstract OALC01LB02.
38. Volk JE, Nguyen DP, Hare CB, et al. HIV Infection and Drug Resistance with Un-supervised Use of HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2018;34:329-30.
39. Proyecto piloto de implementación de centros de Prevención combinada y PrEP en la República Argentina, <https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2020-01/0000001670cnt-proyecto-creacion-centros-prevencion-profilaxis-pre-exposicion-arg.pdf>
40. OMS/OPS. Herramienta de la OMS para la implementación de la Profilaxis previa a la exposición al VIH. Julio 2017.
41. Mujugira A, Baeten JM, Mameletzis-Hodges I, Haberer JE. Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is an Appropriate PrEP regimen. *Drugs*, October 2020. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01419-4>.
42. Panel on treatment of pregnant women with HIV infection and prevention of perinatal transmission. Recommendations for use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Febrero 2021.
43. Cáceres CF, Koechlin F, Goicochea P, et al. The promises and challenges of pre-exposure prophylaxis as part of the emerging paradigm of combination HIV prevention. *J Int AIDS Soc* 2015;18:19949.
44. Grinsztejn B, Hoagland B, Moreira RI, et al. Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEP Brasil: 48 week results of a demonstration study. *Lancet HIV*

2018;5:e136-e145.

45. Ravasi G, Grinsztejn B, Baruch R, et al. Towards a fair consideration of PrEP as part of combination HIV prevention in Latin America. *J Int AIDS Soc* 2016;19:21113.
46. Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de las infecciones de Transmisión Sexual. Sociedad Argentina de Infectología, 2020. <https://www.sadi.org.ar/comisiones-de-trabajo/comision-de-sida-y-ets/item/1364-recomendaciones-de-diagnostico-y-tratamiento-de-las-infecciones-de-transmision-sexual>.

CAPÍTULO X



PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN (OCUPACIONAL Y NO OCUPACIONAL)

**Consenso 2018 - 2019
y actualización 2021**

Coordinadora:
Cristina Freuler

Autores:
Marisa Sánchez, Mónica Davaro

INTRODUCCIÓN

La profilaxis postexposición se aconseja en personas con una exposición de riesgo al VIH esporádica y excepcional.

Se considera exposición de riesgo a todo contacto:

De	Piel no intacta	Injuria percutánea	Con	Materiales infectantes	Sangre
		Herida abierta			Tejidos
					Fluidos con sangre
		Mucosa intacta o no			Salpicadura
	Relación sexual			Semen	
	Potencialmente infectantes			LCR	
				Líquido pleural	
				Líquido ascítico	
				Líquido amniótico	
				Líquido sinovial	

NO se consideran materiales infectantes a: orina, secreción nasal, saliva, lágrimas, materia fecal, sudor, esputo y vómito.

Recomendaciones generales ante una exposición

Lesión punzante o corte	Lavar suavemente la zona con agua y jabón
Salpicadura en la piel	Secar suavemente con toalla absorbente. No friccionar la piel ni usar desinfectantes.
Salpicadura en el ojo	Lavar con abundante agua o solución salina.
Salpicadura en el ojo con lentes de contacto	ANTES de retirar los lentes lavar con abundante agua o solución salina.
Salpicadura en la boca	Escupir y enjuagar con agua o solución salina. Repetir varias veces. No usar jabón ni desinfectante.

Estudiar a la fuente con prueba rápida para VIH o ELISA según disponibilidad. Si la fuente fuera un recién nacido de madre VIH +, se podría considerar realizar una PCR cualitativa (no carga viral).

CLASIFICACIÓN DEL RIESGO E INDICACIÓN DE PROFILAXIS SEGÚN TIPO DE EXPOSICIÓN

Tabla 1. Probabilidad estimada de adquirir infección por VIH de una fuente infectada según tipo de exposición

Tipo de exposición		Riesgo	Profilaxis
Contacto con mucosa o piel lesionada	Volumen escaso o tiempo corto	< 0.009%	No recomendada
	Gran volumen o tiempo prolongado	0.009%	Recomendada
Percutánea	Aguja maciza Rasguño superficial	< 0.3%	Recomendada
	Aguja hueca Corte profundo	0.3 - 0.5%	Recomendada
Sexual* (con individuo VIH + y sin profiláctico)	Vaginal Receptiva	0.1 – 0.2% 0.05%	Recomendada
	Vaginal Insertiva		Recomendada
	Anal Receptiva	0.5 - 3% 0.1%	Recomendada
Anal Insertiva			
Oral	Con eyacuación	Sin datos 0.03 - 0.05%	Considerar
	Sin eyacuación		No recomendada
Usuario de drogas IV	Intercambio inmediato de jeringa y/o aguja.	Alto (0.67%)	Recomendada
	Intercambio diferido de jeringa o “productos” a partir de una misma jeringa.	Intermedio	Recomendada
	Intercambio de materiales (recipiente, agua de enjuague, filtros, algodón)	Bajo	Considerar (principalmente si uno de los consumidores es VIH+)

* IMPORTANTE: con CV indetectable, sostenida en al menos los últimos 6 meses y buena adherencia al TARV, NO es necesario realizar profilaxis ya que en ese caso no hay riesgo de transmisión por vía sexual.¹ Si la serología de la fuente es desconocida y no puede estudiarse se evaluará caso por caso.²

El mayor riesgo está constituido por:

1. Hombres que tienen sexo con hombres

2. Usuarios de drogas por vía intravenosa.
3. Mujeres transgénero
4. Agresor sexual
5. Antecedente de reclusión en servicios penitenciarios

PROFILAXIS RECOMENDADA (Tabla 2)

Inicio dentro de las 2 hs. y hasta un máximo de 72 hs.^{4,5}
Si la fuente resulta negativa, se suspende.

Tabla 2. Esquemas recomendados para profilaxis postexposición

De elección	Dosis	Observaciones
TDF/XTC + DTG	1 comprimido cada 24 hs. 1 comprimido cada 24 hs.	Buena tolerancia
TDF/XTC + DRV/r (800/100 mg)	1 comprimido cada 24 hs. 1 comprimido cada 24 hs.	Buena tolerancia
TDF/XTC + RAL 400 mg	1 comprimido cada 24 hs. 1 comprimido cada 12 hs.	Posología incómoda
Alternativos		
TDF/FTC/EFV	1 comprimido cada 24 hs.	Alteraciones psiquiátricas
AZT/3TC en vez de TDF/XTC	1 comprimido cada 12 hs. + 3er droga	

Solo si no hubiera otra opción se puede indicar TDF/FTC/EFV: 1 comprimido cada 24 hs. Puede producir alteraciones psiquiátricas.

Ante enfermedad renal reemplazar TDF/3TC (FTC) por AZT/3TC: 1 comprimido cada 12 hs.

Siempre que se indique profilaxis el paciente debe firmar el consentimiento. Es aconsejable tener uno redactado previamente. Otra opción es utilizar el mismo consentimiento informado que se utiliza al indicar el TARV a los pacientes VIH+.

Duración de la profilaxis: 4 semanas.

No olvidar profilaxis adicional contra tétanos, hepatitis B o u otras ITS según tipo de exposición. Estas medidas están fuertemente recomendadas en violación, no tanto en relaciones sexuales sin protección.

Tabla 3. Esquemas en pediatría

Edad	Preferido	Alternativo
> 12 años	TDF/3TC o FTC + DTG	TDF/3TC o FTC + RAL >40 kg: TDF/3TC o FTC + DRV/r (800/100) cada 24 hs.
6-12-años	TDF/3TC o FTC + DTG	AZT/3TC + RAL o LPV/r TDF/FTC o 3TC + LPV/r > 40 kg: TDF/3TC o FTC + DRV/r (800/100) cada 24 hs.
3 a 6 años:	AZT/3TC + RAL o LPV/r TDF/3TC o FTC + LPV/r	Considerar como tercera droga DTG (1/2 comprimido de 50 mg)
1 mes a 3 años	AZT/3TC + RAL o LPV/r	

SITUACIONES ESPECIALES

Situación	Recomendación
Fuente VIH+ con TARV con CV indetectable sostenida	Si la exposición fue sexual no requiere PPE. En lesiones percutáneas ofrecer esquema TARV semejante al de la fuente
Fuente VIH+ con TARV, pero progresión clínica o fallo	Ofrecer esquema considerando resistencia posible. Ante dudas: ofrecer cualquier esquema y enviar al especialista
Violación	Indicar TARV siempre. Recordar profilaxis para otras ITS y evaluación VHB y VPH
Abuso	Requiere estudio previo a la indicación de PPE*
Mujer embarazada	Igual criterio que con la no embarazada
Mujer lactando	Igual criterio que mujer fuera de lactancia
Pinchazos accidentales (plazas, vía pública)	En general no requieren PPE
Mordeduras	En general no requieren PPE
Menores de 16 años	Esquemas similares adaptados a edad. Ver capítulo de <i>Tratamiento antirretroviral en niños y niñas</i>

* Como generalmente se trata de una situación con fuente conocida y sostenida en el tiempo, la persona expuesta podría estar ya infectada.

*** Profilaxis adicional recomendada para enfermedades de transmisión sexual**

- ✓ Ceftriaxona 250 mg IM (dosis única)
- + azitromicina 1 g (dosis única)
- + metronidazol 2 g (dosis única)³

o como alternativa

- ✓ Cefixime 400 mg VO (dosis única)
- + azitromicina 1 g (dosis única) o doxiciclina 100 mg VO cada 12 hs. por 14 días
- + metronidazol 2 g (dosis única)³

Se prefiere ceftriaxona en lugar de cefixime ya que éste último es menos efectivo para la localización faríngea; además hay cepas con susceptibilidad disminuida al cefixime. La azitromicina se prefiere al uso de doxiciclina para la prevención de *Chlamydia* sp. dado que es activa frente a gonococo con susceptibilidad disminuida a cefalosporinas.

SEGUIMIENTO DEL INDIVIDUO EXPUESTO

Indicar medidas de prevención de barrera hasta finalizado el riesgo de transmisibilidad. Ofrecer apoyo psicológico a las víctimas de abuso o violación.

Estudios de seguimiento

Pre-PPE	Día 0	Serología VIH, VHB (HBs Ag y HBc Ac o HBs Ac según antecedentes de vacunación) y VHC. VDRL en caso de exposición sexual.
Control PPE	Semana 2	Hemograma, función renal y hepatograma (si se inició PPE).
VIH	Semana 6	Serología VIH más VDRL si corresponde.
	Mes 3 - 4	Serología VIH (si se dispone de ELISA de 4ta. generación se realiza en el mes 4 y sirve como último control). ⁶
	Mes 6	Serología VIH (en caso de ELISA de 3ª generación), en particular en pacientes que hayan seroconvertido para hepatitis C, dado que en ese caso la seroconversión para VIH puede ser más tardía.
VHB	Mes 6	HBc Ac y HBs Ag (si no estaba vacunado).
VHC	Semana 6	VHC ARN ⁷ (en caso de no poder realizar esta prueba controlar anticuerpos a los 6 meses).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodger JA, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV- Positive Partner is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* 2016;316:171-81
2. GeSIDA. Documento de Consenso sobre profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH, VHB y VHC en adultos y niños. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guias-clinicas-2015>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2015. Disponible en: <http://www.cdc.gov/STD/treatment/2015>.
4. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services. Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV—United States, 2016.
5. Ford N, Mayer K. World Health Organization Guidelines on Postexposure Prophylaxis for HIV: Recommendations for a Public Health Approach. *Clin Infect Dis* 2015;60:161-4.
6. Kuhar D, Henderson D, Struble K, et al. Updated US Public Health Service Guidelines for the Management of occupational exposures to Human Immunodeficiency Virus and recommendations for Postexposure Prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:875-92.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Personnel potentially exposed to Hepatitis C virus 2018. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/management.htm>

CAPÍTULO XI



ACCESO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Consenso 2018 - 2019

Coordinadores:

Adriana Basombrío, Carlos Zala

Autores:

Adriana Basombrío, Carlos Zala

Actualización 2021

Coordinadores:

Adriana Basombrío, Carlos Zala

Autores:

Adriana Basombrío, Carlos Zala,
Flavio Rotryng

INTRODUCCIÓN

En la Argentina la disponibilidad de fármacos antirretrovirales está regulada por una Ley Nacional (Ley 23.798) sancionada en el año 1991 que garantiza la provisión de pruebas diagnósticas, drogas antirretrovirales y determinaciones de CV y CD4+ de forma gratuita a todos los individuos viviendo con VIH/Sida asistidos en los tres subsistemas de salud: subsistema público, obras sociales y empresas de medicina prepaga.¹ La Ley 24.455, promulgada el 08 de marzo de 1995 obliga a las Obras Sociales a la cobertura de las mismas prestaciones y la Ley 24.757, promulgada el 2 de enero de 1997 incorpora estos ítems para la Medicina Prepaga. Desde entonces, el acceso a la asistencia médica integral del VIH/Sida ha presentado variaciones cuanti y cualitativas relacionadas con la evolución de la epidemia a nivel global, siendo el cambio más significativo la demostración que el acceso universal e inmediato al tratamiento antirretroviral podría poner fin a la epidemia.² Según recientes estimaciones del Ministerio de Salud de la Nación, a través del Boletín Epidemiológico N° 37, Año XXIII de Diciembre de 2020 - Dirección de Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina, en el país viven aproximadamente 136.000 personas con VIH/Sida, 17% de las cuales ignoran su diagnóstico.³ La cobertura de tratamiento en el país es de las más altas en América Latina, satisfaciendo la demanda de más del 80% de las personas diagnosticadas, aunque, por razones que mencionaremos más adelante varios de estos logros se vieron perjudicados. El 67% de las personas que conoce su diagnóstico se atiende en el subsistema público de salud.

Durante el último año, la Dirección de Respuesta al VIH y las ITS del Ministerio de Salud de la Nación comunicó 4.800 nuevas infecciones y una tasa de transmisión madre-hijo del 4.6%. La prevalencia de la infección por VIH se estima en 0.4 por 100.000 habitantes en la población general, aumentando significativamente en grupos de mayor vulnerabilidad. La mediana de edad es de 32 años en varones y 34 en las mujeres. Alrededor de un tercio de los nuevos diagnósticos se realizan en forma tardía y a la mayoría de los hospitales públicos ingresan pacientes con infecciones oportunistas como complicación de una inmunodeficiencia avanzada. Lamentablemente, no se conoce con precisión la incidencia y mortalidad de las diferentes complicaciones asociadas al sida como consecuencia de un sistema ineficiente de notificación de casos.³

La irrupción de la pandemia producida por el SARS-Cov-2 durante los primeros meses de 2020 (primer caso en Argentina detectado el 3/3/2020), cambió significativamente la situación de la utilización de los recursos destinados a Direcciones y Programas poniendo el máximo esfuerzo en la prevención de la infección por el nuevo coronavirus, quedando las planificaciones de las Direcciones y Programas casi suspendidas. Hubo reasignación de recursos, tanto humanos, como en insumos, capacidad de los laboratorios y del presupuesto destinado inicialmente

para diagnóstico y tratamiento de personas viviendo con VIH. Los procesos de compras, así como los administrativos, se vieron sumamente enlentecidos y, ante la caída económica, se observó la imposibilidad de continuar las compras a través de OPS por la necesidad del pago en dólares, lo cual no resulta factible para la situación que atraviesa el país. De hecho, la transferencia en dólares se encuentra cerrada. Se planteó una nueva compra desde el Ministerio.

Con la cuarentena, producto de la pandemia, se vio también comprometida la logística y el transporte de cualquier insumo y tratamiento, ante el cierre de los vuelos y el consiguiente aumento de los costos.

La idea de entregar los medicamentos otorgados a través del Estado Nacional por 3 meses para cada persona afectada dependiente de la Salud Pública, no fue posible de sostener por no contarse con depósitos suficientes en los hospitales frente a esa nueva realidad. La posibilidad de utilizar servicios de telemedicina para acompañar pacientes durante la pandemia fue raramente implementada en el sector público.

En 2019 y 2020 el mecanismo de compra de forma directa por parte de MSAL absorbió la mayor parte de la inversión en medicamentos ARV (también para el tratamiento de TB y VHC). Se torna necesario generar la apertura de licitaciones públicas a fin de permitir la compulsa de precios y favorecer la adquisición de genéricos o procurar la obtención de los medicamentos a través del Fondo Estratégico de OPS. Se debe priorizar la utilización de estos mecanismos por parte del Estado, ya que maximizan la transparencia y permiten acceder a mejores precios, lo cual favorece la sostenibilidad de los tratamientos y contribuye a garantizar la respuesta integral al derecho a la salud.⁴

Así como ha sucedido en otros daños a la salud, esto será oportunamente evaluado con el paso de los próximos años en toda su magnitud.

La pandemia de COVID-19 es una señal de cuán vulnerable y frágil es nuestro mundo. El virus ha trastornado sociedades, puso a la población mundial en grave peligro y expuso profundas desigualdades. Es la peor crisis combinada de salud, social y económica que exista en la memoria, y una catástrofe en todos los niveles. La información sobre el impacto de estas disrupciones en la morbilidad asociada al VIH y la incidencia de nuevas infecciones es todavía muy limitada. Sin embargo, algunos modelos muestran que incluso si no ocurrieran interrupciones sistemáticas en la cadena de suministro de insumos claves como la medicación, la pandemia podría producir un importante aumento de muertes relacionadas al VIH en los próximos cinco años. Asimismo, la disminución en el acceso de las personas a servicios de testeo, las barreras al inicio oportuno del tratamiento antirretroviral y las brechas en el mantenimiento de la supresión virológica de las personas que reciben TARV representan problemas adicionales para alcanzar las metas de eliminación. En conjunto, estas situaciones contribuyen no solo a un aumento de la morbilidad relacionada directamente al VIH e infecciones oportunistas,

sino también un mayor número de nuevas infecciones como consecuencia de un menor control de la carga viral comunitaria y un menor acceso y disponibilidad de intervenciones para la prevención del VIH, tales como profilaxis postexposición (PPE) y profilaxis preexposición (PrEP), así como se han resentido la atención a otros problemas de salud “no Covid”.

Al momento de la redacción de la adenda de este consenso, han existido los fallos mencionados, sobre todo de algunos medicamentos y métodos diagnósticos. Sin embargo, en diversas oportunidades se han comunicado interrupciones en la provisión continua de algunos fármacos. Estas interrupciones parecen relacionadas a la gestión administrativa en el sistema público de salud de los niveles nacionales, provinciales o municipales.⁵ Por otra parte, el acceso a medicamentos de última generación, algunos señalados en este consenso como drogas preferidas para el inicio o cambio de la terapia antirretroviral, se encuentran frecuentemente restringidos en el contexto de las actuales políticas presupuestarias y/o de gestión. La mayoría de las guías de diversas sociedades científicas, incluyendo la presente, recomiendan el inicio de la terapia con un INSTI asociado a 2 INTIs⁶, en lo posible coformulados en presentaciones de un solo comprimido diario, pero muchos de los prestadores de salud presentan restricciones al acceso de estas coformulaciones. En el subsector público, razones de costo e implementación de las licitaciones parecen ser la causa subyacente a esta sostenibilidad limitación. Existen restricciones impuestas al acceso a los INSTIs en el subsector de obras sociales y medicina prepaga, sistemas que reciben los correspondientes aportes de sus afiliados. Estos últimos subsectores perciben reintegros del Estado Nacional por drogas antirretrovirales, los cuales no incluyen a los INSTIs coformulados.⁷ Si bien un número limitado de personas accedieron a estos fármacos en el contexto de ensayos clínicos, esta clase de drogas aún permanecen vedadas en la práctica clínica para miles de personas que no acceden a dichos estudios, aun cuando las mismas han sido aprobadas por la autoridad regulatoria nacional. Todo el conjunto ilustra algunas de las inequidades y limitaciones en el acceso al TARV existentes en nuestro heterogéneo sistema de salud.

El advenimiento de los INSTIs ha iniciado una nueva era en el TARV, no solo por su robusta potencia antiviral, seguridad y tolerabilidad, sino también por la resiliencia a perder eficacia frente a variantes resistentes del VIH.⁸ Es de notar que en un contexto local de niveles de resistencia primaria a los NNRTIs superiores al 10% como el nuestro⁹, las opciones para el inicio de tratamiento que excluyen los INSTIs estarían restringidas a la elección de los IP/r (DRV/r o ATV/r) en combinación con dos INTIs. En diversos estudios, estos últimos esquemas demostraron mayor complejidad posológica, inferior eficacia, menor tolerancia y mayor riesgo de eventos adversos en comparación con los INSTIs.^{10, 11}

En cuanto a las exigencias particulares determinadas por la toxicidad, el aumento en el número de personas con VIH mayores de 50 años impone un cuidado par-

ticular por la toxicidad renal y ósea asociada al TDF y el riesgo cardiovascular asociado al ABC.⁶ Estudios recientes indican que una nueva formulación de TDF, el TAF, permite alcanzar una eficacia comparable al TDF con una reducción significativa de la toxicidad.¹² En nuestro país, la disponibilidad de TAF se limita a dos compuestos coformulados: EVG/COBI/FTC/TAF y TAF/FTC, que al momento de la redacción de esta guía no se encuentran listados en el vademécum para los pacientes con VIH/Sida de todos los subsectores de la salud. Por otra parte, el acceso al TAF como monodroga o coformulado con FTC o 3TC es un beneficio para pacientes con osteoporosis o riesgo de nefropatía que requieren un NRTI.

Existen a la fecha ocho coformulaciones que permiten administrar un tratamiento de primera línea con un comprimido de una toma diaria: EFV/FTC/TDF, RPV/FTC/TDF, DOR/3TC/TDF, DTG/ABC/3TC, DTG/3TC, EVG/COBI/FTC/TAF, BIC/FTC/TAF y DRV/COBI/FTC/TAF.⁶ Estas combinaciones están todas disponibles en nuestro país (en algunos prepagos u Obras Sociales algunas de las combinaciones y otras no), lo que no significa que todas estén aprobadas para ser solicitadas como esquema de inicio de TARV.

Aún en un contexto de disponibilidad gratuita de diagnóstico y drogas antirretrovirales, existen aún en la Argentina limitaciones en el acceso al testeo y al tratamiento según se infiere de las estimaciones de personas que ignoran la infección, los diagnósticos tardíos y las tasas de transmisión vertical.³ Para enfrentar las necesidades de tratamiento, los programas de VIH/Sida en diferentes naciones han adoptado uno de dos modelos: un modelo de tratamiento orientado a la salud pública (“public health approach”) o un modelo de tratamiento individualizado. El primero ha sido recomendado por la OMS e implementado con éxito en países de bajos y medianos ingresos económicos logrando expandir el acceso al tratamiento de 1,3 a 19,5 millones de personas.¹³ El segundo modelo está vigente en países de economías desarrolladas de Europa y América del Norte.

El modelo orientado a la salud pública fue enunciado por primera vez por la OMS en 2002 y ampliado recientemente con estrategias para facilitar el acceso a los servicios de salud, descentralizar e integrar la atención del VIH/Sida con otras áreas del sistema. Este modelo impone un esquema de drogas estandarizado y simple para el inicio y el rescate, permitiendo una rápida implementación y acceso acelerado a la medicación. La elección del esquema estándar de inicio se fundamenta en el costo, la seguridad para la mujer gestante, la interacción con drogas para la tuberculosis y la disponibilidad de formulaciones pediátricas.¹⁴ La observación de cuatro casos de malformaciones del tubo neural asociadas a la exposición intrauterina a DTG obligó a reconsiderar los programas de transición a DTG en mujeres con potencial de procrear hasta contar con más información.¹⁵ Los primeros datos de un estudio de vigilancia en Botswana plantearon un mayor riesgo de defectos del tubo neural (DTN) (0,9%) en los bebés nacidos de mujeres que estaban recibiendo DTG en el momento de la concepción.^{16,17} Resultados ac-

tualizados del mismo estudio han mostrado que la prevalencia de estos defectos es sustancialmente más baja que las estimaciones iniciales en 0,19% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,09 a 0,40) y la diferencia de prevalencia de defectos del tubo neural entre las personas con VIH que recibieron o no DTG en el momento de la concepción fue del 0,09% (IC del 95%: -0,03 a 0,30). Basados en estos datos, el Panel de expertos del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU para el uso de antirretrovirales considera actualmente que DTG es una opción recomendada para mujeres en edad fértil.¹⁸

Por otra parte, la estrategia individualizada se caracteriza por la incorporación progresiva de nuevas drogas en la medida que son aprobadas por las autoridades regulatorias, según la eficacia demostrada en estudios clínicos de registro. Esta estrategia permite disponer de un amplio menú de opciones terapéuticas; sin embargo, frecuentemente se superponen perfiles de eficacia y toxicidad y se complejizan los sistemas administrativos y logística de entrega por parte de los programas. Es de notar, que estudios comparativos de uno y otro modelo no han arrojado diferencias substanciales con respecto a la eficacia, excepto mayor mortalidad inicial con los tratamientos estándar como consecuencia de la presentación tardía en países de bajos y medianos ingresos.^{13, 14}

La conveniencia de un modelo sobre otro o la coexistencia de ambos lo consideraran los programas de cada nación según los recursos disponibles y necesidades no cubiertas de la población afectada. La brecha en el acceso al mejor tratamiento entre uno y otro modelo puede abreviarse utilizando genéricos que reducen substancialmente los costos.

Argentina ha adherido a los objetivos 90-90-90 propuestos por ONUSIDA para el 2020.¹⁹ Estos objetivos implican diagnosticar el 90% de las personas infectadas, vincular al sistema de salud y tratar el 90 % de los casos diagnosticados, y alcanzar un 90 % de eficacia del tratamiento mediante CV no detectables. Siguiendo el ejemplo de otros países que se acercan a estos objetivos, el cumplimiento de éstos incluye ampliar la oferta de testeo, implementar estrategias para mantener la constancia en las visitas de control y adherencia, y reducir las tasas de transmisión vertical, además de acceder a tratamientos efectivos y simplificados de una sola toma diaria. Los objetivos del 90-90-90 han revalorizado el impacto del TARV al evaluar no solo la disponibilidad sino también la calidad del acceso a los servicios de salud reflejada en la proporción de personas con supresión de la carga viral. El nuevo paradigma también ha transformado las estrategias de prevención, como queda sintetizado en la consigna “No detectable = No transmisible”, poniendo de manifiesto el valor terapéutico y preventivo de la intervención.¹⁹

En el continuo o “cascada” de la atención de la persona viviendo con VIH, debe también considerarse que la mayor sobrevivencia se traduce en un mayor número de complicaciones metabólicas, cardiovasculares y oncológicas en quienes envejecen con VIH.²⁰ En este contexto, mientras se simplifica el acceso a los ARV, es

necesario expandir la cobertura y el acceso a la medicación para el tratamiento y prevención de aquellas enfermedades no comunicables que afectan a personas con CV no detectable por tiempos prolongados.

En resumen, el acceso con calidad de atención para las personas viviendo con VIH/Sida es un desafío permanente para el equipo de salud, los administradores y la comunidad organizada. El sistema de salud de la Argentina, fragmentado en diferentes prestadores, impone un desafío adicional a la equidad para los pacientes asistidos en los diferentes subsistemas de atención. Debe observarse sin embargo que la mayoría de las personas que requieren diagnóstico y atención aún se concentran en el sistema público que reúne una demanda superior a los 60.000 tratamientos anuales.

Un problema para destacar es la falta de entrega de tratamientos indicados para la prevención de la profilaxis postexposición ocupacional por parte de las ART. En muchos municipios y provincias continúan enviando zidovudina + lamivudina para estos casos, esquema obsoleto para estas situaciones. La Comisión de VIH/Sida e ITS de SADI se ha pronunciado en forma escrita durante el presente año, esperando una respuesta concreta aún.

A 40 años del inicio de la epidemia, el acceso a drogas más eficaces, menos tóxicas y más simples de administrar se ha convertido en un imperativo ético de la gestión para los sistemas de salud que tienen la responsabilidad de asistir personas viviendo con VIH/Sida. Los objetivos del 90-90-90, aún vigentes para países desarrollados y los países emergentes como la Argentina, indican claramente la dirección a seguir para el control de la epidemia y el bienestar de las personas viviendo con VIH/Sida. Recursos materiales y humanos, liderazgo, participación comunitaria y voluntad política parecen ingredientes necesarios para alcanzar dichos objetivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud de la Nación. VIH-Sida: prevención, diagnóstico y tratamiento. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/sida/images/stories/2-informacion-general/pdf/2014-11_ley-nacional-sida.pdf
2. UNAIDS. 90-90-90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf
3. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín sobre la Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina N°37 – Año XXIII - Diciembre 2020.
4. Observatorio de Acceso a Medicamentos y Compras Públicas de Fundación GEP. Análisis de las compras públicas de medicamentos antirretrovirales realizadas en el año 2018 por la Dirección Nacional de Sida y ETS. Disponible en: [https://www.fgep.org/informe-2018-observatorio-de-acceso-a-medicamentos-y-compras-pu-blicas](https://www.fgep.org/informe-2018-observatorio-de-acceso-a-medicamentos-y-compras-publicas)
5. https://www.clarin.com/sociedad/alerta-faltantes-medicamentos-pacientes-vih_0_HJxDWN-Sf.html
6. International Antiviral Society-USA Panel: 2018 recommendations. *JAMA* 2018;320:1
7. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 400/2016. Disponible en: <http://www.faosdir.org.ar/pdf/Resolucion400-2016-SSS.pdf>
8. Charpentier C, Descamps D. Resistance to HIV Integrase Inhibitors: About R263K and E157Q Mutations. *Viruses* 2018;10:e41.
9. Bissio E, Barbás MG, Bouzas M, et al. Pretreatment HIV-1 drug resistance in Argentina: results from a surveillance study performed according to WHO-proposed new methodology in 2014-15. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(2):504-10
10. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo H, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014;161:461-71.
11. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;383:2222-31.
12. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015;385:2606-15.
13. Vitoria M, Hill AM, Ford NP, et al. Choice of antiretroviral drugs for continued treatment scale-up in a public health approach: what more do we need to know? *J Int AIDS Soc* 2016;19(1):20504.
14. Ford N, Ball A, Baggaley R. The WHO public health approach to HIV treatment and care: looking back and looking ahead. *Lancet Infect Dis* 2018;18:e76-e86.
15. Vitoria M, Hill A, Ford N. The transition to dolutegravir and other new antiretrovirals in low-income and middle-income countries: what are the issues? *AIDS*

2018;32:1551-61

16. Zash R. Safety of Dolutegravir in pregnancy: Late breaking findings, interpretations and implications. 22nd International AIDS Conference, 2018 (AIDS 2018), Amsterdam. Session TUSY15
17. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *N Engl J Med.* 2018;379(10):979-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30037297>.
18. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services 2021. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acceso 02 de agosto de 2021
19. UNAIDS. Fast track: ending the AIDS epidemic by 2030. 2014. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2686_WAD2014report_en.pdf
20. Guaraldi G, Rockwood K. Geriatric-HIV Medicine Is Born. *Clin Infect Dis* 2017;65:507-9.

CAPÍTULO XII



TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

Consenso 2018 - 2019

Coordinadores:

Martin Brizuela, Mónica Moyano

Autores:

Elizabeth Bogdanowicz, Martin Brizuela, Gladys Ferrucci, Alejandra Gaiano, Fabiana García, Santiago López Papucci, Patricia Mattarollo, Débora Mecikovsky, José Luis Montes, Mónica Moyano y Lidia Torrado.

Actualización 2021

Coordinadores:

Martin Brizuela, Mónica Moyano

Autores:

Elizabeth Bogdanowicz, Martin Brizuela, Gladys Ferrucci, Alejandra Gaiano, Santiago López Papucci, Patricia Mattarollo, Débora Mecikovsky, José Luis Montes, Moira Taicz, Mónica Moyano y Lidia Torrado.

Actualización 2021

1. Diagnóstico

- a. Se retiró la necesidad de estudios virológicos a las 24- 48 horas de vida y a las dos semanas de finalizada la profilaxis antirretroviral en aquellos pacientes cuya madre recibió tratamiento antirretroviral (TARV) en forma estable previamente al embarazo, con buena adherencia y con carga viral no detectable durante toda la gestación. En niños con alto riesgo de infección se mantiene la recomendación de estudios virológicos que incluyen una muestra adicional dentro de las 24- 48 horas de nacimiento **(AII)** y a las 2- 6 semanas de suspendida la profilaxis antirretroviral **(BII)**. Se consideran situaciones de alto riesgo de transmisión perinatal: embarazada que no recibió atención perinatal, que no recibió profilaxis ARV periparto, que recibió solamente ARV intraparto, que inició TARV en el segundo o tercer trimestre del embarazo, infección aguda en el embarazo, carga viral VIH detectable cercano al momento del parto, que recibió TARV pero no alcanzó la supresión virológica.
- b. Se eliminó la técnica de Western Blot como método confirmatorio de infección. Toda muestra con resultado positivo (ya sea carga viral o serología) debe ser confirmada con una carga viral. Asimismo, al momento del diagnóstico se recomienda realizar test de resistencia basal, SIN retrasar el inicio del tratamiento antirretroviral. **(AII)**

2. Tratamiento

- a. Se retiró la tabla de recomendaciones según edad dado que todos los pacientes deben iniciar TARV lo antes posible luego del diagnóstico, idealmente dentro de la semana.
- b. Raltegravir (RAL) se incorpora como droga de elección a partir del nacimiento asociada a 2 INTI **(AI)**.
- c. Dolutegravir (DTG) se incorpora como droga de elección a partir de los 6 años de edad con un peso mayor de 14 kg, asociado a 2 INTI. **(AI)**
- d. Bictegravir (BIC) se incorpora como droga de elección a partir de los 12 años de edad con más de 25 kg de peso, en la presentación de una tableta de dosis fija combinada con TAF/FTC. **(AI)**
- e. DTG se incorpora como tratamiento alternativo a partir de los 3 años de edad y con peso mayor de 14 kg. **(AI)**
- f. BIC se incorpora como tratamiento alternativo a partir de los 6 años de edad y con peso > 25 kg en la presentación de una tableta de dosis fija combinada con TAF/FTC. **(AI)**

- g. Tenofovir alafenamida (TAF) se incorpora como INTI preferido a partir de los 12 años de edad combinada con un INNTI o INSTI (>25 kg de peso) o con un IP (>35 kg de peso). **(AI)**

3. Cambio de TARV: se incorporó un apartado de cambio de TARV en pacientes con CV VIH no detectable o en situaciones de simplificación, manejo de toxicidad, entre otras.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH EN NIÑOS Y NIÑAS

El diagnóstico temprano de la infección por VIH en niños y niñas es fundamental para mejorar la sobrevivencia y la calidad de vida. El 73% de los niños con infección vertical por el VIH se detectaron en los primeros 60 días de vida (año 2018) lo que supone un incremento de la detección respecto al año 2017 que fue de 65% en ese mismo período de edad. La tasa de transmisión vertical es de 4,7% (año 2018, casos que completaron el estudio diagnóstico).¹

Niños positivos según el momento del diagnóstico, Argentina (2017-2018)¹

Año	Hasta 7 días	8 a 30	31-60	61 a 90	+de90 días	Total
2017	32,7	20,4	12,2	4,1	30,6	100%
2018*	40,5	21,6	10,8	2,7	24,3	100%

Pruebas diagnósticas empleadas en menores de 18 meses de edad²⁻⁴

Se emplean pruebas virológicas para la detección de ADN proviral o de ARN plasmático. Ambos estudios son equivalentes después del mes de vida. **(AII)** La realización de carga viral plasmática es una estrategia utilizada en Argentina y en numerosos países del mundo que ha mejorado la accesibilidad y la sensibilidad en el diagnóstico, permitiendo el inicio temprano del tratamiento en los niños positivos.

1. Pruebas de detección de ARN (CV plasmática): detectan el ARN viral extracelular plasmático. Su especificidad es de 100% al nacimiento, 1, 3 y 6 meses de edad, comparable con las pruebas de detección de ADN proviral. La prueba realizada al nacimiento detectará aquellos lactantes que adquieren la infección intraútero y no a aquellos que adquieren la infección a partir de exposición durante el parto o inmediatamente previo al parto. La sensibilidad es del 25- 60% en la primera semana de vida, 90% al mes de vida y 90 - 100% a los 2- 3 meses de edad. La sensibilidad del estudio es afectada

por el TARV materno antenatal y la profilaxis administrada al recién nacido. La CV plasmática puede emplearse para confirmar un resultado positivo de ADN proviral (PCR VIH). La muestra para carga viral puede ser también empleada para la genotipificación viral (test de resistencia). **(AII)**

2. Pruebas de detección de ADN proviral: permite la detección del ADN viral en células mononucleares de sangre periférica. Su especificidad es del 99,8% al nacer y del 100% al mes, 3 y 6 meses de edad. La sensibilidad es de 20- 55% en la primera semana de vida en que detecta solamente a aquellos recién nacidos que adquirieron la infección intraútero. Aumenta a más del 90% entre las 2 a 4 semanas de vida y es del 100% a los 3 y 6 meses de edad.

Las pruebas virológicas deben realizarse en todo niño expuesto perinatal a la infección por el VIH a las siguientes edades: 14- 21 días de vida **(AII)**, 1 a 2 meses **(AII)** y 4- 6 meses de edad **(AII)**.

En aquellos niños con alto riesgo de infección * se recomienda una muestra adicional a las 24- 48 horas del nacimiento **(AII)** y a las 2- 6 semanas de suspendida la profilaxis antirretroviral **(BII)**.

*Alto riesgo de transmisión perinatal: embarazada que no recibió atención perinatal, no recibió profilaxis ARV periparto, recibió solamente ARV intraparto, inició TARV en el segundo o tercer trimestre del embarazo, infección aguda en el embarazo, carga viral VIH detectable cercano al momento del parto, recibió TARV pero no alcanzó la supresión virológica.

Un resultado negativo obtenido de muestras dentro de las 48 horas de vida NO excluye el diagnóstico de infección y es necesario continuar con el algoritmo diagnóstico propuesto.

Un resultado (+) debe ser inmediatamente confirmado con una nueva muestra virológica. **(AII)** En Argentina, se encuentra ampliamente distribuida la realización de pruebas de ARN plasmático (carga viral) para el diagnóstico de la infección. El acceso a la detección de ADN proviral (PCR ADN) es limitado. Ambas pruebas pueden ser empleadas dependiendo de la accesibilidad. Es importante emplear pruebas validadas. ⁴

Tabla 1. Sensibilidad de ensayo de ADN proviral (reacción de la polimerasa en cadena PCR) según edad de realización ⁴

Edad	Sensibilidad
48 hs. de vida	<40%
2° semana de vida	93%
28 días de vida	96%

Especificidad del 99% para ensayos estandarizados y validados.
El valor predictivo negativo de este marcador es del 100% a los 6 meses de vida.

Tabla 2. Sensibilidad de la carga viral según edad de realización

Edad	Sensibilidad
Primera semana de vida	25-58%
Primer mes de vida	89%
Después de dos meses de vida	90-100%

La carga viral de VIH para diagnóstico tiene una especificidad cercana al 100%:

Derivación de muestras para CV ⁴

Las muestras pueden ser congeladas, pero siempre siguiendo las instrucciones del laboratorio que las va a procesar. Es necesario saber si se acepta la congelación en tubo PPT primario luego de centrifugar o se requiere la previa separación y trasvase a un tubo Eppendorf.

Es imprescindible solicitar las instrucciones escritas al laboratorio al que serán derivadas ya que las condiciones en las que debe llevar a cabo dependen de diferentes factores, como el equipo, el tiempo de conservación, entre otras.

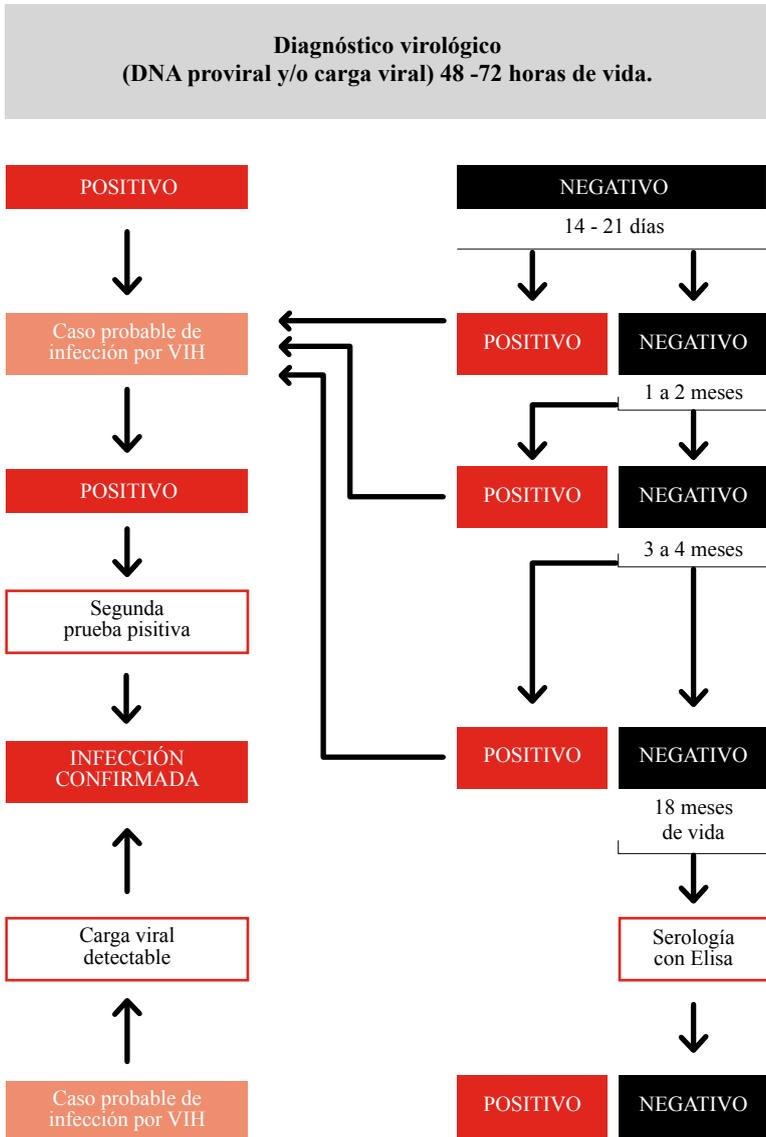
Las CV para diagnóstico no requieren autorización del Ministerio de Salud de la Nación.

Tabla 3. Definiciones ^{2,5}

Niño expuesto	Nacido de una gestante VIH positiva, a quien todavía no se le ha completado el diagnóstico.
Infección descartada (virologicamente)	Lactante con al menos 2 determinaciones virológicas negativas para VIH. Por lo menos una de ellas realizada después de los 3 meses de edad: - niño no amamantado - sin cuadro clínico relacionado con infección VIH.
Infección excluida	- 2 o más determinaciones virológicas negativas (la primera realizada al menos al mes de vida y la segunda al menos a los 4 meses de edad). - Una determinación serológica negativa en niños mayores de 18 meses (BIII). - Hay que considerar que una pequeña proporción de niños serorrevierten después de los 18 meses, en dichas situaciones especiales la infección debe ser excluida a través de una prueba virológica directa. (AII)
Infección por VIH confirmada	- 2 pruebas virológicas positivas en 2 muestras distintas de sangre, independientemente de la edad. - Una prueba serológica positiva luego de los 18- 24 meses de edad. Si en alguna de las muestras hubiese detección viral: - Se debe confirmar inmediatamente con una segunda muestra para la determinación de carga viral (AII) - Se recomienda realizar el test de resistencia genotípica sin postergar el inicio del TARV (AII) - Es conveniente extraer y almacenar la muestra de sangre antes del inicio del tratamiento ARV de manera de no retrasarlo.

Figura 1: algoritmo diagnóstico de los niños expuestos perinatalmente al VIH ⁴

Diagnóstico en niños y niñas menores de 18 meses



El algoritmo diagnóstico para niños mayores de 18 meses de edad es igual al empleado en adultos.

Tabla 4. Conductas en diferentes escenarios ⁴

Infección por VIH y lactancia	Cuando se sospecha que una mujer al final de la gestación o en período de lactancia se ha infectado: -se debe realizar un test rápido para VIH y suspender inmediatamente la lactancia, -asegurar la provisión al lactante de leche maternizada y -solicitar a la madre una determinación de CV plasmática En caso de que se confirme que la madre se ha seropositivizado, se debe pedir inmediatamente un estudio virológico directo al niño. Si esta prueba es negativa, se repetirá a las 4 semanas, 2 meses y 4 meses a partir de la suspensión de la lactancia a fin de descartar la transmisión.
Profilaxis para <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Está recomendada en lactantes con estado indeterminado de la infección por VIH a partir de las 4 a 6 semanas de vida. Se realiza con trimetoprima/sulfametoxazol (TMP-SMX) 5 mg/kg/día tres veces por semana hasta la exclusión virológica de la transmisión. La profilaxis puede ser omitida o suspendida si el niño presenta 2 test virológicos directos negativos ej.: 2-3 semanas y 2 meses de vida. (AIII)

INICIO DE TARV ⁶⁻¹⁶

Se recomienda el inicio temprano del TARV en niños y niñas con diagnóstico de infección por VIH independientemente del estado clínico, recuento de linfocitos T CD4+ y/o carga viral. Idealmente debe iniciarse al momento del diagnóstico o lo más pronto posible. Si bien no está completamente definido, se considera adecuado dentro de la semana de realizado el diagnóstico.

El inicio temprano de TARV se ha asociado a reducción de la mortalidad (hasta 75% en el estudio CHER), reducción del reservorio viral, mejor crecimiento y desarrollo, reducción de los fenómenos inflamatorios inducidos por la infección con el consiguiente menor riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular, hepática, renal y de neoplasias no asociadas a VIH. Se ha observado también reducción del riesgo de desarrollo de mutaciones que otorgan resistencia a los antirretrovirales, preservación de la función inmunológica y disminución de la progresión clínica de la enfermedad. Por otro lado, el inicio precoz de TARV se asocia a mayor recuperación del recuento de linfocitos T CD4+, expansión de linfocitos T CD4+ *naïve* con mejor y mayor reconstitución inmunológica.

Se recomienda el inicio urgente de tratamiento antirretroviral, especialmente en menores de 1 año de edad, quienes tienen el mayor riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.

Una excepción para el inicio rápido de TARV es la tuberculosis y la meningitis criptocócica, donde se sugiere esperar al menos 2 semanas desde el inicio del tratamiento de la infección oportunista.

Es fundamental tener en cuenta, además de la situación clínica del paciente, el entorno socio-familiar, el nivel de entendimiento y compromiso de los cuidadores del niño/a, la adherencia al TARV, entre otros factores para determinar el mejor momento de inicio. Es fundamental la educación a familiares/cuidadores para obtener adherencia al tratamiento. Una adherencia inadecuada conduce a niveles subóptimos de drogas, menor absorción, incremento de la replicación viral y desarrollo de resistencia a antirretrovirales. Después de iniciada la terapia se debe evaluar efectividad, tolerancia, efectos adversos y adherencia.

Se evaluará la situación basal del niño a través de exámenes de laboratorio (hemograma completo, glucemia, urea, creatinina, electrolitos, transaminasas, bilirrubina, colesterol, triglicéridos, proteinograma, cuantificación de inmunoglobulinas y orina completa) y especializado (CV, recuento de células CD4+, prueba de resistencia) para decidir esquema ARV inicial y controlar la seguridad del tratamiento. También deben realizarse estudios serológicos (Hepatitis B y C, CMV, toxoplasmosis, sífilis, enfermedad de Chagas).

Regímenes recomendados para iniciar la terapia ^{2, 17-45}

La elección debe basarse en la edad, eficacia de la droga, toxicidad, resistencia y adherencia con contención de la familia. **(AIII)**

Se recomienda el inicio de un esquema que contenga 2 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) asociados a una tercera droga de alguna de las siguientes familias: inhibidores de la integrasa (INSTI), inhibidores de la proteasa (IP) o inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI) **(AI)**

Tabla 5. Esquemas ARV preferidos ²

Edad	Esquema preferido
<14 días de vida	2 INTI + RAL (>37 semanas de edad gestacional, >2 kg de peso) (AI) 2 INTR + nevirapina* (AI)
>14 días a 6 años de edad	2 INTI +RAL (AI) 2 INTI + LPV/r (AI)
> 6 años de edad	>14 kg: 2 INTI + DTG (AI)
>12 años	>25 kg BIC/TAF/FTC (AI) >25 kg: EVG/TAF/FTC/c (AI)

DTG será la droga de elección, pero dependerá de la disponibilidad de formulaciones pediátricas en nuestro país

Tabla 6. Esquemas ARV alternativos ^{2,4}

Edad	Esquema alternativo
> 14 días a 3 años	2 INTI + nevirapina* (AI)
> 3 años de edad a 6 años.	2 INTI + EFV* (AI) > 14 kg: 2 INTI + DTG (AI)
6- 12 años de edad	>25 kg: BIC/TAF/FTC
>12 años de edad	>40 Kg: 2 INTI + DRV/rtv (800/ 100) cada 24 horas (AI) >40 kg: TAF/FTC/DRV/cobicistat cada 24 horas (AI)

*En caso de indicar un INNTI (EFV o NVP) deberá contarse con el resultado del TDR basal debido a la alta prevalencia de resistencia a este grupo de drogas en nuestro medio

Tabla 7. Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) recomendados ^{2,4}

INTI	Recomendación
AZT + 3TC AZT + FTC	Desde el nacimiento hasta los 6 años de edad (AI)
ABC + 3TC ABC + FTC	A partir de 1 mes de edad (AI) Realizar test HLA-B5701 (hipersensibilidad a ABC) (AI) No indicar con test positivo (AII) No se recomienda en pacientes con >100.000 copias/ml de VIH por el riesgo de falla descrito en pacientes adultos.
TDF + 3TC o FTC	En niños de 2 a 12 años de edad (AI)
TAF+ FTC	>12 años de edad >25 kg de peso asociado a INSTI o INNTI (AI) >12 años de edad >35 kg de peso asociado a IP (AI)

Tabla 8. Esquemas alternativos de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI)

Esquema	Edad
AZT + ABC	En >1 mes de edad (BII)
AZT + 3TC o FTC	En niños >6 años de edad (BII)

No recomendado

- Monoterapia antirretroviral
- Darunavir no potenciado
- Esquemas solamente con INTI
- Esquemas conteniendo 3 clases diferentes de ARV

Recomendaciones en púberes y adolescentes con infección perinatal ^{2,4}

La terapia antirretroviral debe iniciarse en todos los adolescentes que viven con VIH independientemente del estadio clínico y recuento de células T CD4+.

Deberán recibir dosis de ARV según la escala Sexual Maturity Rating (SMR) Escala de Tanner (calificación de madurez sexual)
Escala de Tanner I-II- III (pubertad temprana): deberán recibir dosis pediátricas.
Escala de Tanner IV-V (pubertad tardía): evaluar regímenes y dosis de adultos.
Para adolescentes con Tanner 4 ó 5: indicar regímenes para adultos

CONSIDERACIONES ESPECIALES DE LOS INHIBIDORES DE INTEGRASA (INSTI) ^{46- 53}

Raltegravir:

- Actualmente se considera el inhibidor de la integrasa preferido en niños desde el nacimiento con más de 37 semanas de edad gestacional y más de 2 kg de peso hasta los 6 años de edad.
- Se presenta en gránulos, comprimidos masticables de 25 y 100 mg y comprimidos duros de 400 y 600 mg.
- Tiene pocas interacciones medicamentosas. Si se asocia a tratamiento de tuberculosis con rifampicina es necesario duplicar la dosis de raltegravir.
- Debe ser administrado cada 12 horas, por el momento no está autorizado su uso una vez al día en pediatría.
- Tiene baja barrera genética.

Dolutegravir:

- Se considera actualmente como el inhibidor de integrasa preferido a partir de los 6 años de edad con más de 14 kg de peso, en algunos países se encuentra autorizado desde las 4 semanas de vida.
- Las presentaciones disponibles en nuestro país son comprimidos de 10, 25 y 50 mg. La presentación de 5 mg dispersable fue recientemente autorizada en los Estados Unidos para su uso a partir de las 4 semanas de vida.
- Los comprimidos recubiertos de DTG y los de DTG dispersable no son bioequivalentes y no son intercambiables en un miligramo por miligramo base. Cada formulación tiene diferentes dosis.
- Tiene pocas interacciones medicamentosas. Debe duplicarse la dosis de dolutegravir cuando se combina con tratamiento de tuberculosis con rifampicina.

- Tiene una alta barrera genética para la aparición de mutaciones de resistencia.

Bictegravir:

- Es un nuevo inhibidor de la integrasa, de segunda generación, que se encuentra ampliamente recomendado a nivel internacional constituyendo la primera línea terapéutica.
- Tiene alta barrera genética
- Se encuentra disponible en tableta de dosis fija, con una sola dosis diaria combinada con TAF/FTC.
- No se recomienda asociado a tratamiento de tuberculosis con rifampicina debido a que los niveles de bictegravir plasmático disminuyen por interacción con rifampicina.
- No existe al momento datos que avalen su uso en el embarazo.

CAMBIO DE TARV ²

Se consideran cambios en el régimen de antirretrovirales (ARV) por las siguientes razones

- Simplificación del tratamiento: modificación de los regímenes ARV en niños que actualmente reciben TARV eficaz para simplificar el régimen.
- Optimización del tratamiento: aumentar la potencia del tratamiento o la barrera a la resistencia de un régimen eficaz, pero más antiguo o potencialmente frágil, o mejorar el perfil de eventos adversos.
- Manejo de la toxicidad: reconocimiento y manejo de la toxicidad o intolerancia a los medicamentos ARV
- Fracaso del tratamiento: reconocimiento y manejo del fracaso del tratamiento.

Los niños que han logrado una supresión virológica sostenida con su régimen actual de antirretrovirales deben ser evaluados periódicamente en busca de oportunidades para cambiar a un nuevo régimen que facilite la adherencia, simplifique la administración, aumente la potencia de los ARV o la barrera a la resistencia y disminuya el riesgo de toxicidad asociada al fármaco (**AII**).

Antes de realizar cambios en el régimen de un paciente, se deberá considerar detenidamente los regímenes anteriores del paciente, los episodios anteriores de fracaso de la terapia ARV, los resultados anteriores de las pruebas de resistencia a los medicamentos, el costo de los medicamentos y la capacidad del paciente para tolerar el nuevo régimen de medicamentos (**AIII**). La resistencia a los medicamentos archivada puede limitar la actividad antiviral de un nuevo régimen de medicamentos.

Los niños deben ser monitoreados cuidadosamente después de un cambio de tratamiento. Se recomienda la medición de la carga viral de 2 a 4 semanas después de un cambio en el régimen de ARV de un niño **(BIII)**

FALLO DEL TARV 2, 54- 73

Se define como la respuesta insuficiente o inadecuada al TARV.

El fallo puede ser clínico, inmunológico, virológico o la combinación de algunas de estas categorías. Las determinaciones de CV y recuento de CD4+ deberán ser repetidos para confirmar la presencia del fallo.

Los niños con fallo de tratamiento deben ser evaluados y manejados por o en colaboración con un especialista en VIH pediátrico **(AI)**.

Las causas que determinan fallo: baja adherencia, resistencia (secundario a la pobre adherencia) malabsorción de fármacos, dosificación inadecuada e interacción de drogas (deben ser evaluadas antes de decidir un nuevo esquema de tratamiento) **(AII)**.

1. Fallo virológico

Se refiere a la respuesta inicial incompleta al TARV definida por valores de CV detectables (≥ 200 copias/ml) de manera persistente después de los primeros seis meses de tratamiento o el rebote del valor de la CV luego de la supresión virológica.

Luego de la falla de tratamiento, se pretenderá alcanzar y mantener la supresión virológica que es definida como CV plasmática por debajo del nivel de detección, medido por análisis ultrasensibles por debajo de 20 a 75 copias /ml (AI*).

En lactantes con valores muy elevados de CV basal pueden ser necesarios más de 6 meses para lograr el control completo de la replicación viral. En ellos resulta más difícil conseguir la supresión completa de la replicación viral a pesar de los potentes TARV utilizado. ²

a) Fallo virológico sin resistencia viral identificada

La viremia persistente en ausencia de resistencia viral identificada a las drogas ARV que están siendo utilizadas es generalmente consecuencia de falta de adherencia, pero es importante excluir otros factores, tales como pobre absorción de la droga, dosis incorrecta e interacciones medicamentosas.

El fallo virológico a un régimen con IP con realzador (en ausencia de tratamiento previo con dosis completa de ritonavir) está frecuentemente asociado a mutaciones mayores a IP no detectables. La supresión viral se podrá alcanzar, continuando con el régimen con IP y ajustando pautas de adherencia. ^{67, 68}

b) **Fallo virológico con resistencia viral identificada**

Luego de decidir la necesidad de cambio al tratamiento ARV se deberá hacer un esfuerzo en identificar al menos dos, pero preferiblemente tres, diferentes clases de drogas totalmente activas sobre la base de la historia medicamentosa y los estudios de resistencia, exposición a drogas ARV, aceptabilidad del paciente y la posibilidad de adherencia.

El proceso de cambio a un nuevo régimen debe incluir una discusión extensa y minuciosa del tratamiento, la adherencia y potencial toxicidad con el paciente y/o su cuidador.

Los horarios de administración son importantes, para asegurar adecuados niveles de las drogas en el plasma. Se debe pensar en el sabor de la droga, el tamaño de la pastilla, la frecuencia de la dosis requerida.

Fallo virológico según el momento de aparición y la exposición previa a TARV

a) **Fallo virológico temprano:** es el que ocurre en el paciente que recibe la primera línea del TARV. En pediatría no hay ensayos aleatorizados que definan con claridad la mejor estrategia terapéutica en este escenario.

- Rebote de la CV: detección repetida de $CV \geq 50$ y ≤ 500 copias /ml en niños con CV previas indetectables.
- Irregularidades de la CV: niveles de viremia ≤ 400 copias /ml en forma aislada seguido por un retorno a niveles de supresión. Son frecuentes en pediatría y generalmente no reflejan fallo virológico.

Frente a estas situaciones se recomienda:

- Repetir la determinación de CV en 4 semanas
 - Controlar la adherencia al TARV
 - Considerar remover del TARV drogas de baja barrera genética.
 - Las drogas sugeridas en segunda línea diferirán en función de, las mutaciones* existentes y de las drogas que se hayan elegido en el inicio.
- *Mutaciones reconocidas e impacto en el TARV: ver capítulo de resistencia.

b) **Fallo virológico avanzado:** es el que ocurre en el paciente que ha recibido más de dos líneas de TARV, lo que aumenta la probabilidad de identificar resistencias a los INTI, a INNTI y a IP demostrando el fracaso de las tres familias clásicas de drogas ARV.

Esto ocurre hasta en el 12% de los niños a 5 años de iniciado el TARV.

En la población pediátrica, no existen ensayos clínicos aleatorizados que

evalúen las mejores estrategias en este escenario y será muy importante tener en cuenta un cuidadoso análisis de las mutaciones acumuladas y de los tratamientos recibidos.

- c) **Fallo virológico sin opciones terapéuticas:** es el que ocurre en pacientes multitratados con presencia de múltiples mutaciones de resistencia a las diferentes familias de ARV y sin la posibilidad de diseñar un esquema que logre la supresión de la replicación viral si no se dispone de 2 ARV activos. En este escenario lo más importante es evitar el deterioro clínico e inmunológico implementando un TARV cómodo que disminuya la replicación viral y retrase el deterioro inmunológico sin generar nuevas resistencias. Se recomienda emplear alguna de las siguientes combinaciones de INTI: TDF + 3TC o FTC; ABC + 3TC o AZT + 3TC, que induzcan la presencia de la mutación M184V, que compromete la replicación del virus VIH (disminución del *fitness* viral). Ello resulta beneficioso en esta situación y se debe procurar cambiar a un TARV supresor en cuanto sea posible.⁶⁴⁻⁶⁶ No se recomienda añadir un único ARV activo en un paciente en fallo ya que esto conducirá rápidamente a la selección de nuevas mutaciones de resistencia, y no rescatará al paciente de la situación de fallo.

2. Fallo inmunológico: se define como la pobre respuesta inmunológica a pesar de buena respuesta virológica.

La pobre respuesta inmunológica con supresión virológica es poco frecuente en los niños. Los pacientes con inmunocompromiso severo al inicio, generalmente requieren más de 1 año para alcanzar la recuperación inmunológica (recuento de células CD4+ >500 cél./mm³), especialmente si la supresión virológica ocurrió tempranamente. En esta fase inicial, en la que persiste la inmunosupresión, puede ocurrir progresión de la enfermedad.

No se recomienda la modificación del tratamiento basados en la falta de respuesta inmunológica si se confirma la supresión virológica.

3. Fallo clínico: pobre respuesta clínica a pesar de una adecuada respuesta virológica e inmunológica. Puede definirse por:

- El desarrollo de un nuevo evento marcador de Sida u otras manifestaciones clínicas asociadas a progresión de enfermedad por VIH en diferentes parénquimas (SNC, riñón, hígado).
- Retraso pondoestatural después de 6 meses del inicio del TARV. Esto no representa fallo del tratamiento ARV en todos los casos.

Existen situaciones clínicas particulares en las que el paciente presenta deterioro clínico a pesar de una respuesta virológica e inmunológica favorable.

- a) SIRI (síndrome inflamatorio de reconstitución inmune) o IRIS (*immune reconstitution inflammatory syndrome*) en inglés: con la recuperación de la inmunidad, se hacen evidentes o empeoran lesiones no diagnosticadas previamente debido a la inmunosupresión severa. No requiere cambio del TARV.^{2, 59}
- b) Niños cuyo inmunocompromiso severo ocasionó daño pulmonar o cerebral irreversible, pueden presentar infecciones recurrentes o secuelas, que no mejoran con la restauración de la inmunidad. En niños con neurodesarrollo anormal, algunos expertos modifican el tratamiento ARV apuntando a seleccionar drogas que alcancen altas concentraciones en SNC. Sin embargo, los datos que avalan esta estrategia son controvertidos.

En niños tratados deben considerarse con atención alguna de las siguientes situaciones clínicas, por ser muy sugestivas de fallo del TARV.^{2, 51, 52}

- Alteración del crecimiento expresada como reducción de la velocidad de progresión de peso y altura en pacientes con adecuado soporte nutricional sin otras causas que lo justifiquen.
- Malnutrición
- Manifestaciones clínicas de daño orgánico previo: cerebro (p. ej., Accidentes cerebrovasculares, vasculopatía, empeoramiento del retraso en el desarrollo neurológico), pulmones (p. ej., bronquiectasia), cardíaca (miocardiopatía), renal (enfermedad renal relacionada con el VIH)
- Un nuevo evento clínico debido a una enfermedad o afección no relacionada con el VIH
- Un evento clínico nuevo relacionado con el VIH (fracaso del tratamiento)

Tabla 9. TARV previo y esquema recomendado para fallo^{2, 4, 74}

Esquema anterior	Esquema recomendado
2 INTI + INTI	2 INTI + IP /r 2 INTI + INSTI
2 INTI + IP	2 INTI (*) + INSTI 2 INTI (*) + IP/r alternativo (*) INTI + RAL + INNNTI o IP/r alternativo
2 INTI + INSTI	2 INTI + IP/r DTG (sin uso previo) + IP/r + 1-2 INTI DTG se deberá administrar cada 12 horas
Fallos múltiples incluyendo INTI, INNNTI e IP	- Si los INTI son completamente activos: 2 INTI + INSTI - Si los INTI no son activos: INSTI +2 INTI con o sin IP/r - Si los INTI son mínimamente activos: INSTI con o sin IP/r con o sin ETR o RPV con o sin INTI. Considerar adicionar T20 y/o MVC si se requieren drogas adicionales activas. En este escenario, se deberá hacer consulta con expertos.

* Basado en resultado de test de resistencia e historia de tratamientos previos.

** Considerar MARAVIROC o INSTI si se necesitan drogas activas.

Tabla 10. Cambio de TARV en niños con supresión virológica sostenida ²

Droga que recibe	Edad y peso	Nueva droga	Comentarios
NVP o EFV	Edad >3 años y peso ≥14 kg	DTG ^{24,27,28,51-53}	<p>Disponible en comprimidos sólo o combinado con ABC/3TC. Ambos se pueden dosificar una vez al día si no se han registrado mutaciones de resistencia a INSTI.</p> <p>DTG + FTC/TDF se puede utilizar en niños que pesen entre 20 kg y <25 kg.</p> <p>Tiene mayor barrera a la resistencia, lo que lo convierte en una buena opción para pacientes que tienen mala adherencia. Puede mejorar los niveles de lípidos.</p> <p>Sobre su uso en mujeres adolescentes en edad fértil, adolescentes potenciales y embarazadas. (ver capítulo de <i>Prevención de la transmisión vertical</i>)</p>
	Peso de ≥25 kg	BIC ³⁵⁻³⁹	Se administra una vez por día. Sólo disponible coformulado con TAF/FTC en tableta de dosis fija.
	Peso de >25 Kg	EVG ^{33,34}	Se administra una vez al día. Sólo disponible coformulado con TAF/ FTC y cobicistat como potenciador. Debe tomarse con alimentos.
LPV/r	Cualquier edad con > 2 kg de peso	RAL ^{20-23,26,49,50}	Se administra cada 12 horas. Existen varias presentaciones según edad. RAL HD (600 mg) se indica 2 comprimidos juntos cada 24 horas a partir de los 40 kg de peso.
	Edad de ≥3 años y peso de ≥15 kg	DRV/r ^{29,30,32,67-71}	DRV/r tiene menos efectos adversos sobre los lípidos que LPV/r. Es administrado dos veces x día en menores de 12 años y una vez por día en mayores de 12 años
	Edad > 3 años y peso de >14 kg	DTG	Una vez por día. Existen comprimidos de DTG solo o combinado con ABC/3TC.
	Peso de ≥25 kg	BIC	Una vez por día. BIC está disponible coformulado con TAF/FTC
	Peso de ≥25 kg	EVG	Una vez por día. En comprimido combinado como EVG/c/FTC/TAF

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud de Argentina. Dirección de respuesta al VIH, ITS, hepatitis virales y tuberculosis. Boletín n° 37. Respuesta al VIH y las ITS en Argentina. Año XXIII. Diciembre 2020. Disponible en: <https://bancos.salud.gov.ar/recurso/boletin-sobre-el-vih-sida-e-its-en-la-argentina-ndeg-37>.
2. Panel on antiretroviral therapy and medical management of children living with HIV. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. 2020. (Actualizado 07 de abril de 2021).
3. Bhowan K, Sherman GG. Performance of the first fourth-generation rapid human immunodeficiency virus test in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(5):486-8.
4. Sociedad Argentina de Infectología. VII Consenso argentino de terapia antirretroviral 2018 – 2019.
5. Chatpornvorarux S, Maleesatharn A, Rungmaitree S, et al. Delayed seroreversion in HIV-exposed uninfected infants. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(1):65-69
6. Violari A, Paed F, Cotton M, et al for the CHER StudyTeam. Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. *N Engl J Med* 2008;359:2233-44.
7. Shiau S, Strehlau R, Technau K, et al. Early age at start of antiretroviral therapy associated with better virologic control after initial suppression in HIV-infected infants. *AIDS* 2017;31:355-64.
8. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. (Actualizado 10 de febrero de 2021)
9. Yin D, Warshaw M, Miller W, et al. Using CD4 percentage and age to optimize pediatric antiretroviral therapy initiation. *Pediatrics* 2014;134:e1104-e1116.
10. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807.
11. Tagarro A, Chan M, Zangari P, et al. Early and highly suppressive antiretroviral therapy are main factors associated with low viral reservoir in European perinatally HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;79:269-76.
12. Veldsman KA, Janse van Rensburg A, Isaacs S, et al. HIV-1 DNA decay is faster in children who initiate ART shortly after birth than later. *J Int AIDS Soc* 2019;22:e25368.
13. García-Broncano P, Maddali S, Einkauf K, et al. Early antiretroviral therapy in neonates with HIV-1 infection restricts viral reservoir size and induces a distinct innate immune profile. *Sci Transl Med* 2019;11
14. Lundgren J, Borges A, Neaton J. Serious non-AIDS conditions in HIV: benefit of early ART. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018;15:162-71
15. Williams PL, Jesson J. Growth and pubertal development in HIV-infected adolescents. *Curr Opin HIV AIDS* 2018;13:179-86

16. Benki-Nugent S, Wamalwa D, Langat A, et al. Comparison of developmental milestone attainment in early treated HIV-infected infants versus HIV-unexposed infants: a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2017;17:24
17. Starr S, Fletcher C, Spector S, et al. Efavirenz liquid formulation in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:659-63.
18. Murnane P, Strehlau R, Shiao S, et al. Switching to efavirenz versus remaining on ritonavir boosted lopinavir in human immunodeficiency virus infected children exposed to nevirapine: long term outcomes of a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2017;65:477-85.
19. Coovadia A, Abrams E, Strehlau R, et al. Efavirenz based antiretroviral therapy among nevirapine exposed HIV infected children in South Africa: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1808-17.
20. Nachman S, Alvero C, Acosta E, et al. Pharmacokinetics and 48 week safety and efficacy of raltegravir for oral suspension in human immunodeficiency virus type 1 infected children 4 weeks to 2 years of age. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2015;4:e76- e83.
21. Nachman S, Zheng N, Acosta E, et al. Pharmacokinetics, safety and 48 week efficacy of oral raltegravir in HIV 1 infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis* 2014;58:413-22
22. Nachman S, Alvero C, Tepler H, et al. Safety and efficacy at 240 weeks of different raltegravir formulations in children with HIV-1: a Phase 1/2 open label, non-randomised, multicentre trial. *Lancet HIV* 2018;5:e715-e722
23. Clarke DF, Acosta E, Cababasay M, et al. Raltegravir (RAL) in neonates: dosing, pharmacokinetics (PK), and safety in HIV-1-exposed neonates at risk of infection (IMPAACT P1110). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020;84:70-7
24. Viani R, Alvero C, Fenton T, et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment experienced HIV 1 infected adolescents: 48 week results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1207-13.
25. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label Phase 3b study. *Lancet* 2014;383:2222-31
26. Ruel T, Farhad M, Alvero C, et al. Twenty-four week safety, tolerability and efficacy of dolutegravir dispersible tablets in children 4 weeks to <6 years old with HIV: results from IMPAACT P1093. 23rd International AIDS Conference, 2020 (AIDS 2020), San Francisco. Póster PEB0293.
27. Wiznia A, Alvero C, Fenton T, et al. IMPAACT 1093: dolutegravir in 6- to 12-year-old HIV-infected children: 48-week results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2016, Boston, Massachusetts. Póster 816.
28. Viani R, Ruel T, Alvero C, et al. Long-term safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced adolescents with human immunodeficiency virus infection: results of the IMPAACT P1093 study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019;9:159-65.
29. Violari A, Bologna R, Kumarasamy N, et al. Safety and efficacy of darunavir/ ritonavir in treatment experienced pediatric patients. Week 48 results of the

- ARIEL trial. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:e132- e137.
30. King J, Hazra R, et al. Pharmacokinetics of darunavir 800 mg with ritonavir 100 mg once daily in HIV+ adolescents and young adults. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2013. Atlanta, GA.
 31. Flynn P, Komar S, Blanche S, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir at 48 weeks in treatment-naive, HIV-1-infected adolescents: results from a Phase 2 open-label trial (DIONE). *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:940-5.
 32. Blanche S, Bologna R, Cahn P, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS* 2009;23(15):2005-13.
 33. Natukunda E, Gaur A, Kosalaraksa P, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of single-tablet elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed, HIV-infected children: a single-arm, open-label trial. *Lancet Child Adolescent Health* 2017;1:27-34.
 34. Gaur AH, Kizito H, Prasitsueubsai W, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naive, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. *Lancet HIV* 2016;3(12):e561-e568.
 35. Tsiang M, Jones GS, Goldsmith J, et al. Antiviral activity of bictegrovir (GS-9883), a novel potent HIV-1 integrase strand transfer inhibitor with an improved resistance profile. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:7086-97
 36. Hassounah SA, Alikhani A, Oliveira M, et al. Antiviral activity of bictegrovir and cabotegrovir against integrase inhibitor-resistant SIVmac239 and HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01695-01617
 37. Neogi U, Singh K, Aralaguppe SG, et al. Ex-vivo antiretroviral potency of newer integrase strand transfer inhibitors cabotegrovir and bictegrovir in HIV type 1 non-B subtypes. *AIDS* 2018;32:469-76
 38. Gaur A, Cotton M, Rodriguez C, et al. Bictegrovir/FTC/TAF single-tablet regimen in adolescents & children: week 48 results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2019. Seattle. Abstract 46.
 39. Cotton M, Liberty A, Rodriguez C, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bictegrovir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) single-tablet regimen in HIV-1-infected children (6 to <12 years). 22nd International AIDS Conference, 2018 (AIDS 2018), Amsterdam. Abstract WEAB0205.
 40. Sax P, Tierney C, Collier A, et al. Abacavir/ Lamivudine versus Tenofovir DF/ Emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011;204:1191-201.
 41. Sax P, Tierney C, Collier A, et al. Abacavir- Lamivudine versus Tenofovir/Emtricitabine for initial HIV therapy. *N Engl J Med* 2009;361:2230-40.
 42. Tan D, Chan K, Raboud J, et al. Comparison of Abacavir/ Lamivudine and Tenofovir/ Emtricitabine among treatment naive HIV infected patients initiating therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;58:38-46.
 43. Smith K, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double blind, placebo matched, multicenter trial of abacavir/ lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009;23:1547-56.
 44. Bekker A, Capparelli E, Violari A. Abacavir dosing in neonates from birth: a

- pharmacokinetic analysis. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (vCROI) 2021. Abstract # 605.
45. Storm DS, Boland MG, Gortmaker SL, et al. Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics* 2005;115(2):e173- 182.
 46. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, et al. Superior efficacy of dolutegravir (DTG) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) compared with lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) plus 2 NRTIs in second-line treatment: interim data from the DAWNING study. 9th IAS Conference on HIV Science 2017 (IAS 2017), Paris, France. Abstract #5613.
 47. Jacobs T, Svensson E, Mussine V, et al. Pharmacokinetics of antiretroviral and tuberculosis drugs in children with HIV/TB co-infection: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2020;12:3433- 57
 48. Waalewijn H, Mujuru H, Amuge P, et al. Adequate dolutegravir exposure dosed BID with rifampicin in children 6 to <18 years. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2019, Seattle. Póster 2835.
 49. Meyers T, Samson P, Acosta E, et al. IMPAACT P1101 Team. Pharmacokinetics and safety of a raltegravir-containing regimen in HIV-infected children aged 2-12 years on rifampicin for tuberculosis. *AIDS* 2019;33:2197–203.
 50. Krogstad P, Samson P, Acosta E, et al. Pharmacokinetics and safety of a raltegravir-containing regimen in children aged 4 weeks to 2 years living with human immunodeficiency virus and receiving rifampin for tuberculosis. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2021;10:201–4
 51. Turkova A for the ODYSSEY/PENTA-20 Trial Team. Dolutegravir-based ART is superior to NNRTI/PI based ART in children and adolescents. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (vCROI) 2021. Abstract 174.
 52. Iyer S, Pry J. Dolutegravir and viral load suppression among pediatric patients in care in Zambia. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (vCROI) 2021. Abstract 600
 53. Briand C, Dollfus C, Faye A, et al. Efficacy and tolerance of dolutegravir based combined ART in perinatally HIV-1 infected adolescents: a French multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(3):837- 43.
 54. Kakuda T, Brochet A, Green B, et al. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of efavirine in HIV-1-Infected treatment-experienced children and adolescents in PIANO. *J Clin Pharmacol* 2016;11:1395-405
 55. Lee KJ, Shingadia D, Pillay D, et al. Transient viral load increases in HIV infected children in the U.K. and Ireland: what do they mean? *Antivir Ther* 2007;12:949-56.
 56. Gandhi RT, Deeks SG. Plasma HIV-1 RNA levels during antiretroviral therapy: how low is low enough? *Clin Infect Dis* 2012;54:729-37.
 57. Garvie PA, Lensing S, Rai SN. Efficacy of a pill-swallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS. *Pediatrics* 2007;119:e893-11
 58. Parsons GN, Siberry GK, Parsons JK, et al. Multidisciplinary, inpatient directly observed therapy for HIV-1-infected children and adolescents failing HAART:

- A retrospective study. *AIDS Patient Care STDS* 2006;20:275-84.
59. Kosalaraksa P, Boettiger DC, Bunupuradah T, et al. Low risk of CD4 decline after immune recovery in Human Immunodeficiency Virus-infected children with viral suppression. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(2):173-7.
 60. Wiznia A, Church J, Emmanuel P, et al. Safety and efficacy of enfuvirtide for 48 weeks as part of an optimized antiretroviral regimen in pediatric human immunodeficiency virus 1-infected patients. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(9):799-805.
 61. Zhang X, Lin T, Bertasso A, et al. Population pharmacokinetics of enfuvirtide in HIV-1-infected pediatric patients over 48 weeks of treatment. *J Clin Pharmacol* 2007;47(4):510-7.
 62. Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latiff GH, et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med* 2008;9:883-96.
 63. Agwu AL, Yao TJ, Eshleman SH, et al. Phenotypic co-receptor tropism in perinatally HIV-infected youth failing antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(7):777-81.
 64. Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis* 2005;41(2):236-42.
 65. Nijhuis M, Schuurman R, de Jong D, et al. Lamivudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants (184V) require multiple amino acid changes to become co-resistant to zidovudine in vivo. *J Infect Dis* 1997;176(2):398-405.
 66. Ross L, Parkin N, Chappey C, et al. Phenotypic impact of HIV reverse transcriptase M184I/V mutations in combination with single thymidine analog mutations on nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *AIDS* 2004;18(12):1691-6.
 67. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011;25:929-39.
 68. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir/ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomized controlled phase III trial. *Lancet* 2007;370:49-58.
 69. Kirk BL, Gomila A, Matshaba M, et al. Early Outcomes of darunavir-and/or raltegravir-based antiretroviral therapy in children with multidrug-resistant HIV at a pediatric center in Botswana. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2013;12(2):9094.
 70. Thuret I, Chaix ML, Tamalet C, et al. Raltegravir, etravirine and darunavir-r combination in adolescents with multidrug resistant virus. *AIDS* 2009;23(17):2364-6.
 71. Capetti AF, Sterrantino G, Cossu M, et al. Salvage therapy or simplification of salvage regimens with dolutegravir plus ritonavir-boosted darunavir dual therapy in highly cART-experienced subjects: an Italian cohort. *Antivir Ther* 2016;22(3):257-62.
 72. Imaz A, Llibre J, Mora M, et al. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV1 infec-

- tion based on new-class and new-generation antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:358-62.
73. Asbjornsdottir K, Hughes J, Wamalwa D, et al. Differences in virologic and immunologic response to antiretroviral therapy among HIV-1-infected infants and children. *AIDS* 2016;30:2835-43.
 74. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2016. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>

DOSIS PEDIÁTRICAS DE DROGAS ANTIRRETROVIRALES

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

Presentación	Dosis	Interacciones
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Jarabe: 10 mg/ml. ✓ Cápsulas: 100 y 250 mg. ✓ Ampollas: 200 mg/20ml. <p>Combos:</p> <p>≥30 kg: c/12 hs.</p> <p>a)</p> <p>Zidovudina 300 mg + Lamivudina 150 mg.</p>	<p>Neonatos y lactantes <4-6 semanas: Dosis según la edad gestacional</p> <p>≥35 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De 0 a 6 semanas de vida dosis profilaxis: 4 mg/kg/dosis c/12 hs. - En caso de alta sospecha de infección luego de más de 4 semanas de vida usar dosis tratamiento: 12 mg/kg/dosis c/12 hs. <p>30 a 35 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 2 semanas: 2 mg/kg/dosis c/12 hs. - 2 a 6 semanas: 3 mg/kg/dosis c/12 hs. - > 6 semanas: 12 mg/kg/dosis c/12 hs. <p><30 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 4 semanas: 2 mg/kg/dosis c/12 hs. - 4 a 8-10 semanas: 3 mg/kg/dosis c/12 hs. - > 8-10 semanas: 12 mg/kg/dosis c/12 hs. 	<p>No debe coadministrarse con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estavudina: antagonismo virológico in vitro. - Agentes supresores/citotóxicos de la médula ósea: ganciclovir, valganciclovir, interferón alfa, pueden aumentar la toxicidad hematológica de zidovudina
<p>b)</p> <p>Zidovudina 300 mg + Lamivudina 150 mg + Nevirapina 200 mg</p>	<p>No tolerancia oral: administrar IV el 75% de la dosis correspondiente a VO, con los mismos intervalos</p> <p>Lactantes >4-6 semanas: Según superficie corporal: 180-240 mg/m²/dosis c/12 hs. Según peso:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 4-9 kg: 12 mg/kg/dosis c/12 hs. <input type="checkbox"/> 9-30 kg: 9 mg/kg/dosis c/12 hs. <p>Adolescentes (>30 kg)/adultos: 300 mg cada 12 hs.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ribavirina antagoniza la actividad antiviral in vitro de zidovudina. - Doxorubicina: se debe evitar el uso simultáneo por toxicidad similar.

ABACAVIR (ABC)

Presentación	Dosis	Interacciones
<p>✓ Jarabe: 20 mg/ml.</p> <p>✓ Comprimidos: 300 mg.</p> <p>Combos: ≥30 kg: c/24 hs.</p> <p>a) Abacavir 600 mg + Lamivudina 150 mg.</p> <p>b) Abacavir 600 mg + Lamivudina 150 mg + Dolutegravir 50 mg</p>	<p>Lactantes entre 1 y 3 meses: 8 mg/kg/dosis cada 12 horas (IMPAACT P 1106)</p> <p>Lactantes ≥3 meses: 8 mg/kg/dosis c/12 hs. Según peso: - 14-20 kg: 150 mg c/12 h o 300 mg c/24 hs. - 20-25 kg: 150 mg c/12 hs. o 300 mg o 450 mg c/24 hs. - ≥ 25 kg: 300 mg c/12 hs o 600 mg c/24 hs.</p> <p>Adolescentes (≥25 kg)/adultos: 300 mg c/ 12 hs. o 600 mg c/ 24 hs.</p> <p>Administración una vez al día: → > 14 kg → Pacientes clínicamente estables → Supresión viral → CD4+ estables en los últimos 6 meses de tratamiento.</p>	<p>No se recomienda coadministrar con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cobicistat. • Alcohol (interferencia con la deshidrogenasa y la glucuronil-transferasa): el alcohol aumenta los niveles de abacavir 41%

TENOFVIR DISOPROXIL FUMARATO (TDF)

Presentación	Dosis	Interacciones
<p>Comprimido de 300mg</p> <p>Combos: ≥35 kg: c/24 hs:</p> <p>a) TDF 300 mg + FTC 200 mg b) TDF 300 mg + 3TC 300 mg c) TDF 300 mg + FTC 200 mg + EFV 600 mg</p> <p>≥ 40 kg: c/24 hs.: TDF 300 mg + FTC 200 mg + EVG 150 mg + Cobicistat 150 mg</p>	<p>Niños/as <2 años: No aprobado</p> <p>Niños/as 2 - 12 años: 8 mg/ kg/dosis c/24 hs.</p> <p>Niños/as >12 años y >35 kg, adolescentes/adultos: 300 mg cada 24 hs.</p>	<p>Disminuye las concentraciones plasmáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir • Atazanavir/r y lopinavir/r (aumentan las concentraciones plasmáticas de tenofovir y podrían potenciar la toxicidad) • Analgésicos

LAMIVUDINA (3TC)

Presentación	Dosis	Interacciones
<p>✓ Solución oral: 10 mg/ml.</p> <p>✓ Comprimidos: 150 mg y 300 mg.</p> <p>Combos: ≥25 kg c/24hs: Abacavir 600 mg + Lamivudina 300 mg. ≥30 kg c/12 hs.: Zidovudina 300 mg + Lamivudina 150 mg.</p> <p>≥ 35 kg c/24 hs.: 3TC 300 mg + TDF 300 mg</p> <p>≥25 kg c/24 hs.: ABC/3TC/DTG</p>	<p>Neonatos <4 semanas: 2 mg/kg/dosis c/12 hs.</p> <p>Lactantes entre 1-3 meses: 4 mg/kg/dosis c/12 hs.</p> <p>Lactantes de 3 meses a 3 años: 5 mg/kg/dosis cada 12 hs.</p> <p>Niños mayores de 3 años: 5 mg/kg/dosis c/12 hs. o 10 mg/kg/dosis c/24 hs.</p> <p>Según peso (para ≥14 kg): 14-20 kg: 75 mg c/12 hs. o 150 mg c/24 hs. 20-25 kg: 75 mg–150 mg c/12 hs. o 225 mg c/24 hs. ≥25 kg: 150 mg c/12 hs. o 300 mg c/24 hs.</p> <p>Adolescentes y adultos: Se recomienda su administración en Combo.</p> <p>Administración una vez al día: Puede administrarse una vez al día a partir de 14 kg con el uso de comprimidos, incluso en terapia de inicio. En ≥3 años, distintos estudios sugieren que en pacientes estables puede cambiarse desde pauta cada 12 hs. a dosis diaria única con seguridad, manteniendo dosis de 3TC: 8-10 mg/kg/día.</p>	<p>No se recomienda coadministrar con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emtricitabina

TENOFIVIR ALAFENAMIDA (TAF)

Presentación	Dosis	Interacciones
<p>Combos: >25 kg: 1 vez/ día ≥25 kg c/24 hs.: ABC/3TC/DTG</p>	<p>Niños de > 25 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAF/FTC/BIC: 1 vez/ día en niños de > 25 kg de peso a partir de los 12 años de edad. - Elvitegravir/Cobicistat/TAF/FTC: 1 vez/ día en niños de > 25 kg de peso. En esta asociación TAF tiene dosis de 10 mg - TAF/FTC: 1 vez/ día en niños de > 35 kg de peso - TAF/FTC/DRV/cob: 1 vez/ día a partir de los 12 años y 40 kg de pes 	

EMTRICITABINA (FTC)

Presentación	Dosis	Interacciones
<p>En nuestro país sólo se presenta en combos</p>	<p>Combos:</p> <p>≥25 kg: c/24 hs.</p> <ul style="list-style-type: none"> - TDF 300 mg / FTC 200 mg. - TAF / FTC - Elvitegravir/cobicistat/FTC /TAF - BIC/TAF/FTC <p>≥40 kg: c/24 hs.</p> <ul style="list-style-type: none"> - TDF 300 mg /FTC 200 mg /Efavirenz 600 mg - TAF/FTC/DRV/cobicistat 	<p>No se recomienda coadministrar con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lamivudina

INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

NEVIRAPINA (NVP)

Presentación	Dosis	Interacciones
<p>✓ Solución oral: 10 mg/ml</p> <p>✓ Comprimidos: 200 mg</p> <p>Combo: AZT 300 mg + 3TC 150 mg + NVP 200 mg</p>	<p>Neonatos ≤14 días:</p> <p>Prevención de la transmisión perinatal:</p> <p>Dosis profilaxis:</p> <p>3 tomas: 0-2-6 días de vida (al nacer, a las 48 hs. de la 1º dosis y a 96 hs. de la 2º dosis).</p> <p>Dosis total según peso:</p> <p>1,5- 2 kg de peso: 8 mg/dosis.</p> <p>> 2 kg de peso: 12 mg/dosis.</p> <p>Dosis tratamiento:</p> <p>≥37 semanas EG:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0 a 4 semanas de vida: 6 mg/kg/dosis c/12 hs. 34 a <37 semanas EG: - 0 a 1 semana de vida: 4 mg/kg/dosis c/12 hs. - de 1 a 4 semanas de vida: 6 mg/kg/dosis c/12 hs. <p>Tratamiento de la infección VIH:</p> <p>✓ Niños/as ≥1 mes, pero < 8 años:</p> <p>200 mg/m2/dosis c/24 hs. primeras 2 semanas.</p> <p>200 mg/m2/dosis c/12 hs. en adelante.</p> <p>✓ Niños/as (> 8 años) y adolescentes:</p> <p>120-150 mg/m2/dosis c/24 hs. primeras 2 semanas.</p> <p>120-150 mg/m2/dosis c/12 hs. en adelante.</p>	<p>-Elevado potencial de interacciones con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tuberculostáticos • Anticoagulantes • Antiepilépticos • Antifúngicos • Macrólidos. <p>- No se recomienda coadministrar con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • INNTI • Atazanavir/r infradosificación frecuente del IP inductor isoenzima CYP450 • Antihistamínicos • Antivirales

EFAVVIRENZ (EFV)

Presentación	Dosis	Interacciones
<p>✓ Comprimidos: 600 mg.</p> <p>Combos: ≥40 kg c/24 hs. TDF 300 mg + FTC 200 mg + EFV 600 mg.</p>	<p>Neonatos y lactantes <3 meses: no aprobado.</p> <p>Lactantes ≥3 meses y niños/as < 3 años: no aprobado</p> <p>Niños (≥3 años y ≥10 kg) y adolescentes: Dosis según peso (1 dosis cada 24 hs.):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10-15 kg: 200 mg. - 15-20 kg: 250 mg. - 20-25 kg: 300 mg. - 25-32,5 kg: 350 mg. - 32,5-40 kg: 400 mg. - ≥40 kg: 600 mg. 	<p>Por inducción o inhibición de la CYP450 no coadministrar con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tuberculostáticos • Anticoagulantes • Ergotamina • Macrólidos • Fluconazol • Fenitoína • IP • Ansiolíticos • Cisapride • Omeprazol <p>No coadministrar con otros INNTI.</p>

ETRAVIRINA (ETR)

Presentación	Dosis	Interacciones
<p>✓ - Comprimidos: 200 mg.</p>	<p>Niños/as ≥2 años a 18 años y > 10 kg</p> <p>Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10 kg a <20 kg 100 mg dos veces al día - 20 kg a <25 kg 125 mg dos veces al día - 25 kg a <30 kg 150 mg dos veces al día - ≥30 kg 200 mg dos veces al día 	<p>No coadministrar con :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tipranavir / ritonavir, - fosamprenavir / ritonavir, y - los inhibidores de la proteasa (IP) no potenciados. - con otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos - Dolutegravir solo debe usarse con etravirina cuando se administra concomitantemente atazanavir/r, darunavir/r o lopinavir/r.

RILPIVIRINA (RPV)

Presentación	Dosis	Interacciones
<p>- Comprimidos: 25 mg.</p> <p>Combos</p> <p>- ≥ 18 años: c/24 hs.</p> <p>a) TDF 245 mg + FTC 200mg + Rilpivirina 25 mg.</p> <p>b) Dolutegravir 50 mg +Rilpivirina 25 mg</p>	<p>Niños/as < 12 años: no aprobado</p> <p>Adolescentes y adultos (≥ 12 años y ≥ 35 kg): Autorizado exclusivamente en pacientes <i>naïve</i> con carga viral ≤ 100.000 copias/ml o supresión viral Dosis: 25 mg/dosis c/24 hs.</p>	<p>No se recomienda utilizar con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores de bomba de protones (omeprazol, etc.). - Antiarrítmicos. - Tuberculostáticos - Anticoagulantes - Antiepilépticos - Antifúngicos - Macrólidos - Otros INNTI.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA

LOPINA VIR/RITONA VIR (LPV/r)

Presentación	Dosis	Interacciones
<p>✓ Solución oral: 80 mg/20 mg/ml.</p> <p>✓ Comprimidos: - 100 mg/25 mg - 200 mg/50 mg.</p>	<p>Neonatos < 14 días y < 42 semanas edad gestacional corregida: No aprobado.</p> <p>Neonatos ≥ 14 días y ≥ 42 semanas, lactantes hasta 12 meses: Según superficie corporal: 300 mg/75 mg/m²/ dosis c/12 hs.</p> <p>Niños > 12 meses a 18 años: Dosis habitual: 300 mg/75 mg/m²/dosis c/12 horas. (Pacientes <i>naïve</i> ≥ 1 año de edad: puede utilizar-se 230 mg/57,5 mg/m²/dosis c/12 horas*)</p> <p>Adolescentes 18 años: 400/100 mg c/12 hs. u 800/200 mg c/24 hs.</p> <p>Dosis de comprimidos de 100/25 según peso corporal: 15-20 kg: 2 comp. >20 a 25 kg: 3 comp. >25 a 30 kg: 3 comp. >30 a 45 kg: 4 comp. >45 kg: 4-5 comp.</p>	<p>No se recomienda coadministrar con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rifampicina - Dextropropoxifeno - Ergotamina - Tramadol - Fluticasona - Hierbas/Vitaminas - Midazolam - Budesonide - Fentanilo - Mometasona - Colchicina - Ciclosporina - Atorvastatina - Simvastatina - Lovastatina - Posaconazol - Sildenafil - Itraconazol

DARUNAVIR (DRV)

Presentación	Dosis	Interacciones
Comprimidos DRV 800 mg + rtv 100 mg DRV 600 mg + rtv 100 mg DRV 800 mg + cobicistat 150 mg + FTC 200 mg + TAF 10 mg	Adolescentes (> 12 años) y adultos: c/24 hs. ≥40 kg: DRV 800 mg + RTV 100 mg: 1 comp. c/24hs. >40 kg: DRV 800 mg + cobicistat + FTC + TAF: 1 comp. c/24 hs.	No recomendado coadministrar con: - Rifampicina - Ergotamina - Fluticasona - Midazolam - Fentanilo - Ciclosporina - Simvastatina - Lovastatina - Sildenafil - Antiarrítmicos - dextropropoxifeno - Anticoagulantes - Anticonvulsivantes - Astemizol - Cizapride - Hierbas - Lopinavir/ritonavir - Saquinavir

INHIBIDORES DE LA FUSIÓN

MARAVIROC (MVC) Antagonistas del co-receptor de citoquinas CCR5.

Presentación	Dosis	Interacciones																		
Comprimidos: 150 y 300 mg. Antes de indicar el tratamiento debe realizarse prueba de tropismo viral para CCR5. Si no se detecta tropismo, no debe plantearse su utilización.	No aprobado en neonatos, lactantes y niños <2 años o <10 kg Dosis pediátrica: Aprobado para niños experimentados >2 años y >10 kg cada 12 hs. La dosis va a estar condicionada por el uso de otros antirretrovirales administrados en la combinación, según su actividad de inducción o inhibición del CYP3A. Dosis según otros fármacos en la combinación:	- Interacciones para fármacos inductores o inhibidores del CYP3A.																		
Inhibidores potentes del CYP3A: IP (salvo Tipranavir/ritonavir)																				
	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Niños</th> <th style="text-align: center;">Adolescentes y adultos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10-20 kg</td> <td style="text-align: center;">50 mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>20-30 kg</td> <td style="text-align: center;">75mg</td> <td style="text-align: center;">150 mg</td> </tr> <tr> <td>30-40 kg</td> <td style="text-align: center;">100 mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>40 kg</td> <td style="text-align: center;">150 mg</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Niños	Adolescentes y adultos	10-20 kg	50 mg		20-30 kg	75mg	150 mg	30-40 kg	100 mg		>40 kg	150 mg					
	Niños	Adolescentes y adultos																		
10-20 kg	50 mg																			
20-30 kg	75mg	150 mg																		
30-40 kg	100 mg																			
>40 kg	150 mg																			
No inhibidores ni inductores de CYP3A:																				
	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="text-align: left;">INTR, NVP, T20, TPV/r, RAL</th> </tr> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Niños</th> <th style="text-align: center;">Adolescentes y adultos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10-20 kg</td> <td style="text-align: center;">No recomendado</td> <td></td> </tr> <tr> <td>20-30 kg</td> <td style="text-align: center;">No recomendado</td> <td style="text-align: center;">300 mg</td> </tr> <tr> <td>30-40 kg</td> <td style="text-align: center;">300 mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>40 kg</td> <td style="text-align: center;">300 mg</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	INTR, NVP, T20, TPV/r, RAL				Niños	Adolescentes y adultos	10-20 kg	No recomendado		20-30 kg	No recomendado	300 mg	30-40 kg	300 mg		>40 kg	300 mg		
INTR, NVP, T20, TPV/r, RAL																				
	Niños	Adolescentes y adultos																		
10-20 kg	No recomendado																			
20-30 kg	No recomendado	300 mg																		
30-40 kg	300 mg																			
>40 kg	300 mg																			
Inductores potentes del CYP3A: EFV y ETV. 600 mg c/ 12 hs.																				
	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Niños</th> <th style="text-align: center;">Adolescentes y adultos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No recomendado</td> <td></td> <td style="text-align: center;">600 mg</td> </tr> </tbody> </table>		Niños	Adolescentes y adultos	No recomendado		600 mg													
	Niños	Adolescentes y adultos																		
No recomendado		600 mg																		

RALTEGRAVIR (RAL)

Presentación	Dosis	Interacciones																					
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Comprimidos masticables: 25 y 100 mg. ✓ Comprimidos: 400 mg y 600 mg ✓ Suspensión oral granulada: sobres de 100 mg de RAL en 10 ml de agua (concentración final de 10 mg/ml). 	<p>Niños/as de más de 3 kg: dosis tabletas masticables:</p> <table border="0"> <tr> <td>Peso (kg)</td> <td>Dosis</td> <td>Núm. comp.</td> </tr> <tr> <td>3-6</td> <td>25 mg/dosis e/12 hs.</td> <td>1 x 25 mg</td> </tr> <tr> <td>6-10</td> <td>50 mg/dosis e/12 hs.</td> <td>2 x 25 mg</td> </tr> <tr> <td>10-14</td> <td>75 mg/dosis e/12 hs.</td> <td>3 x 25 mg</td> </tr> <tr> <td>14-20</td> <td>100 mg/dosis e/12 hs.</td> <td>1 x 100 mg</td> </tr> <tr> <td>20-28</td> <td>150 mg/dosis e/12hs.</td> <td>1,5 x 100 mg</td> </tr> <tr> <td>28-40</td> <td>200 mg/dosis e/12 hs.</td> <td>2 de 100 g</td> </tr> </table> <p>>25 kg Comprimidos duros 400 mg/dosis cada 12 horas.</p> <p>Adolescentes y adultos >40 kg: 1200 mg una vez al día (2 comprimidos de 600 mg)</p>	Peso (kg)	Dosis	Núm. comp.	3-6	25 mg/dosis e/12 hs.	1 x 25 mg	6-10	50 mg/dosis e/12 hs.	2 x 25 mg	10-14	75 mg/dosis e/12 hs.	3 x 25 mg	14-20	100 mg/dosis e/12 hs.	1 x 100 mg	20-28	150 mg/dosis e/12hs.	1,5 x 100 mg	28-40	200 mg/dosis e/12 hs.	2 de 100 g	<p>Interacciones</p> <p>No recomendado coadministrar con:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Antiácidos reduce los niveles de RAL (hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico). -Otros ARV pueden alterar los niveles de RAL: Efavirenz y Tipranavir: reducen niveles. Atazanavir: aumenta niveles <p>Las presentaciones de comprimidos masticables y comprimidos duros no son intercambiables por presentar diferente biodisponibilidad.</p>
Peso (kg)	Dosis	Núm. comp.																					
3-6	25 mg/dosis e/12 hs.	1 x 25 mg																					
6-10	50 mg/dosis e/12 hs.	2 x 25 mg																					
10-14	75 mg/dosis e/12 hs.	3 x 25 mg																					
14-20	100 mg/dosis e/12 hs.	1 x 100 mg																					
20-28	150 mg/dosis e/12hs.	1,5 x 100 mg																					
28-40	200 mg/dosis e/12 hs.	2 de 100 g																					
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Comprimidos masticables: 25 y 100 mg. ✓ Comprimidos: 400 mg y 600 mg ✓ Suspensión oral granulada: sobres de 100 mg de RAL en 10 ml de agua (concentración final de 10 mg / ml). 	<p>Dosis neonatal:</p> <p>No hay información de dosis para bebés prematuros o RN de bajo peso.</p> <p>Profilaxis perinatal: (Neonatos a término hasta las 4 semanas de edad)</p> <p>RN- 1 semana: 1.5 mg / kg / dosis una vez al día 2 a <3 kg: 0.4 ml (4 mg) una vez al día 3 a <4 kg: 0.5 ml (5 mg) una vez al día 4 a <5 kg: 0.7 ml (7 mg) una vez al día</p> <p>Tratamiento:</p> <p>Lactantes de 1 a 4 semanas: dosis 2 veces/día 2-3 kg: 0.8 ml dos veces al día 3-4 kg: 1 ml dos veces al día 4-5 kg: 1.5 ml dos veces al día</p> <p>Lactantes ≥ 4 semanas (≥3 kg) y niños/as hasta 2 años: 3 a 4 kg: 2.5 ml (25 mg) dos veces al día 4 a 6 kg: 3 ml (30 mg) dos veces al día 6 a 8 kg: 4 ml (40 mg) dos veces al día 8 a 10 kg: 6 ml (60 mg) dos veces al día 10 a 14 kg: 8 ml (80 mg) dos veces al día 14 a 20 kg: 10 ml (100 mg) dos veces al día</p>	<p>Interacciones</p> <p>No recomendado coadministrar con:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Antiácidos reduce los niveles de RAL (hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico). -Otros ARV pueden alterar los niveles de RAL: Efavirenz y tipranavir: reducen niveles. Atazanavir: aumenta niveles <p>Las presentaciones de comprimidos masticables y comprimidos duros no son intercambiables por presentar diferente biodisponibilidad.</p>																					

ELVITEGRAVIR (EVG)

Presentación	Dosis	Interacciones
Combo ≥ 12 años y ≥ 25 kg: cada 24 hs. TAF 10 mg + FTC 200 mg + EVG 150 mg + COBI 150 mg	≥12 años y ≥25 kg: 1 comprimido de dosis fija cada 24 hs.	No coadministrar con: - Anticoagulantes - Antiarrítmicos - Ansiolíticos - Antimigrañosos

MARAVIROC (MVC) Antagonistas del co-receptor de citoquinas CCR5.

Presentación	Dosis	Interacciones						
Comprimidos: 10, 25 y 50 mg. Combo ≥ 40 kg: C/24 hs. Abacavir 600 mg + Lamivudina 300 mg + Dolutegravir 50 mg	- Neonatos: No aprobado para su uso - Niños > 4 sem. y > 3 kg de peso: deben recibir tabletas dispersables o tabletas recubiertas de 5 mg (no disponibles aún en el país) - Niños de > 3 años y > 14 kg de peso: <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th>Peso corporal (kg)</th> <th>Dosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>14 a 20 kg</td> <td>40 mg una vez al día</td> </tr> <tr> <td>>20 kg</td> <td>50 mg una vez x día</td> </tr> </tbody> </table> Adolescentes ≥ 12 años: Dosis habitual: 50 mg cada 24 hs.	Peso corporal (kg)	Dosis	14 a 20 kg	40 mg una vez al día	>20 kg	50 mg una vez x día	No debe coadministrarse con: - Antiácidos - Laxantes. - Etravirina - Nevirapina. Las tabletas recubiertas y las dispersables no son bioequivalentes ni intercambiables 1 mg x mg. Cada formulación tiene diferentes dosis.
Peso corporal (kg)	Dosis							
14 a 20 kg	40 mg una vez al día							
>20 kg	50 mg una vez x día							

BICTEGRAVIR (BIC)

Presentación	Dosis	Interacciones
Combo Para usar a partir de los 25 kg de peso Bictegravir 50 mg/ FTC 200 mg/ TAF 25 mg	1 comprimido c/24 hs.	No recomendado coadministrar con: - Rifampicina debido a que los datos hasta el momento informan una reducción de la concentración plasmática de BIC - Antiácidos como el hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico.

POTENCIADORES

COBICISTAT (COBI)

Presentación	Dosis	Interacciones
<p>Comprimidos: 150 mg.</p> <p>Combos</p> <p>≥ 18 años: cada 24 hs.</p> <p>DRV 800 mg + COBI 150 mg.</p> <p>≥ 12 años y > 35 kg:</p> <p>- TAF 10 mg + FTC 200 mg + EVG 150 mg + COBI 150 mg.</p> <p>- TDF 300 mg + FTC 200 mg + Elvitegravir 150 mg + COBI 150 mg.</p>	<p>Se utiliza en combinación para aumentar los niveles de otros fármacos antirretrovirales (inhibidores de la proteasa y elvitegravir).</p> <p>Niños/as ≥12 años y ≥35 kg, adolescentes/adultos:</p> <p>Dosis: 150 mg /día</p>	<p>- Elevado potencial de interacciones</p> <p>- COBI no es intercambiable con ritonavir.</p> <p>- No administrar con ritonavir.</p>



GILEAD, y el logo de GILEAD son marcas registradas de Gilead Sciences, Inc. o sus compañías relacionadas.
©2017 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.



S.A.D.I.

Sociedad Argentina de Infectología 2016 - 2021

Ángel Justiniano Carranza 974

CP: C1414COB | Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

