

sadi

Sociedad Argentina
de Infectología

Comisión de
VIH e ITS



Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral.

Versión 8.0 Diciembre 2023

Coordinación general
Ezequiel Córdova
Anabella Erviti

Sociedad Argentina de Infectología -SADI

Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral : versión 8.0 Diciembre 2023 / 8a ed. -
Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Sociedad Argentina de Infectología, 2023.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-48556-3-3

1. VIH. 2. Infectología. I. Título.

CDD 362.196979

ISBN 978-987-48556-3-3



Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral.

Versión 8.0 Diciembre 2023

Coordinación general

Ezequiel Córdova

Anabella Erviti

PRÓLOGO

El Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral es un documento elaborado desde el año 2006 por la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) 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. El consenso se somete a revisión cada dos años. Sin embargo, también se podrán realizar actualizaciones provisionales si existiesen cambios importantes que lo ameriten.

La metodología para la elaboración de esta actualización del Consenso consistió en la participación voluntaria y desinteresada de profesionales de la salud que tienen experiencia y trabajan en la temática del VIH en todo el país. En cada capítulo los autores actualizaron el contenido de los mismos y generaron recomendaciones adaptadas a la realidad local. Estas recomendaciones se basan en evidencia científica, o en los casos que esto no fuera posible, en opiniones de expertos. En esta edición se han resaltado en color rojo todos los cambios y novedades para facilitar la lectura. Por otra parte, para la redacción de esta edición se recomendó utilizar el lenguaje centrado en la persona siguiendo los lineamientos de ONUSIDA.

Una vez finalizada la actualización de los capítulos, los coordinadores generales identificaron los temas del Consenso que requerían una discusión entre todos los miembros de la comisión y expertos nacionales en la temática especialmente invitados para la ocasión. Para definir estos puntos se realizó una reunión virtual donde se expusieron los diferentes temas, se revisó la bibliografía y se votó de manera virtual. Además, los expertos invitados realizaron una revisión del documento completo aportando invaluable comentarios y sugerencias al mismo. Una vez finalizado este proceso, los coordinadores generales del consenso compilaron todas las sugerencias y comentarios de los expertos y adaptaron el contenido del documento al resultado de la votación de los temas discutidos previamente. Posteriormente, realizaron una lectura y revisión global del documento para unificar criterios y recomendaciones entre los diferentes capítulos del consenso.

Finalmente deseamos agradecer profundamente a todos los autores, coordinadores y expertos invitados por todo el trabajo realizado en este Consenso, a la coordinadora y secretaria de la Comisión de VIH e ITS, y a la Comisión Directiva de SADI por todo su apoyo, y a todas las demás personas que de algún modo u otro ayudaron a desarrollar y publicar este VIII Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral, del cual estamos muy orgullosos y deseamos que sea de mucha utilidad.

¡Muchísimas gracias!

Ezequiel Córdova
Anabella Erviti

Diciembre de 2023

COORDINACIÓN GENERAL Y EDICIÓN

Córdova, Ezequiel

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas y Farmacología Clínica.

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

Investigador clínico y docente. Fundación IDEAA, CABA.

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

Erviti, Anabella

Médica.

Especialista en Pediatría e Infectología Pediátrica.

Médica de planta de Infectología del HIGA Dr. Rodolfo Rossi de La Plata.

Médica infectóloga de Helios Salud, CABA.

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

Miembro del Comité Nacional de Infectología de la SAP.

COORDINADORES Y AUTORES DE CAPÍTULOS

Altclas, Iael

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médica de planta en el hospital “Donación Francisco Santojanni”, CABA.

Médica infectóloga del grupo IPTEI, CABA.

Asesora técnica Dirección de respuesta al VIH, ITS, hepatitis virales y tuberculosis del Ministerio de Salud de la Nación.

Aulicino, Paula

Servicio de Patología del Hospital de Pediatría “J.P. Garrahan”

Investigadora Independiente de CONICET

Ex bioquímica del Laboratorio de Biología Celular y Retrovirus, Hospital de Pediatría “J.P. Garrahan”

Barletta, José A. E.

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Asesor técnico de la Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis del Ministerio de Salud de la Nación.

Médico de planta de la División Infectología del Hospital General de Agudos “Juan A. Fernández”.

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

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.

Bouzas, María Belén

Certificada en Virología Clínica. Especialista en Gestión de Calidad y Auditoría de laboratorios de Análisis Clínicos, UBA.

Especialista en Economía y Gestión del Sector Salud. ISALUD.

Jefa de División Análisis Clínicos. Hospital de Infecciosas F.J. Muñiz. MSALGCBA

Brizuela, Martín

Médico.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Hospital General de Agudos Vélez Sarsfield- Helios Salud.

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

Miembro del Comité Nacional de Infectología de la SAP.

Bruno, Miriam

Médica.

Especialista en Infectología pediátrica. Diplomada en calidad de atención a la salud y seguridad del paciente.

Jefa de división de Promoción y Protección de la Salud del hospital "Carlos G. Durand".

Coordinadora del equipo de infecciones Materno Infantil del hospital Durand.

Integrante del equipo de transmisión materno-infantil de la Coordinación Subsecretaría de VIH, ITS, Ministerio de Salud, GCABA.

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.

Camporro, Julieta

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas y Clínica Médica.

Médica de planta en Consultorios Externos del Hospital "Francisco Javier Muñiz", CABA.

Médica de planta de Infectología y Control de Infecciones en Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), CABA.

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

Castro, Gonzalo M

Licenciado en Bioquímica.

Especialista en Virología. Doctor en Ciencias de la Salud.

Responsable Área Biología Molecular, Departamento Laboratorio Central, Ministerio de Salud de Córdoba.

Referente Redes de Laboratorio de la provincia de Córdoba

Integrante Comisión Nacional de VIH, Hepatitis Virales, otras ITS y TBC, Ministerio de Salud de la Nación.

Cárdenas, Graciana Lucía

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médica de planta del Hospital "Francisco J. Muñiz", CABA.

Docente Adscripta a la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

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

Cecchini, Diego

Médico.

Doctor en medicina.

Especialista en Enfermedades Infecciosas

Médico de planta del Hospital "Dr. C.Argerich", CABA.

Coordinador de desarrollo científico de Helios Salud, CABA.

Ceriotto, Mariana

Médica.

Especialista en Infectología y Salud Pública.

Directora de respuesta a VIH, ITS, hepatitis virales y tuberculosis, Ministerio de Salud de la Nación.

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.

Copertari, Gastón

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas y Medicina Interna.

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.

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.

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.

Díaz, Natalia

Médica.

Especialista en Infectología.

Médica de planta en Infectología, Hospital Cuenca Alta Néstor Kirchner, Cañuelas y Hospital Zonal General

Mariano y Luciano de la Vega, Moreno, Buenos Aires.

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

Durán, Adriana

Médica.

Magíster en Epidemiología, Gestión y políticas de salud.

Coordinación subsecretaría VIH, ITS del Ministerio de Salud del gobierno de la CABA.

Fink, Valeria

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Directora de la División de Innovación e Investigación, Dirección de Investigaciones, Fundación Huésped.

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

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.

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.

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.

Hojman, Martín

Jefe de Unidad de Infectología del Hospital Gral. de Agudos "Bernardino Rivadavia" de CABA.

Coordinador de la Red de Infectología de CABA.

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

Asesor infectológico de la Coordinación de Salud Sexual, VIH e Infecciones de Transmisión Sexual de CABA.

Huberman, Mara

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Asesora médica (Área Infectología) laboratorio GBT.

Miembro de la Comisión 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.

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.

Martinez, Jorge

Médico.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médico de planta del Servicio de Infectología del Hospital Británico, CABA.

Jefe de trabajos prácticos de Infectología de la facultad de Medicina (UBA).

Docente Hospitalario de Enfermedades Infecciosas de la Escuela de Medicina (UCA).

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.

Maulen, Sergio

Médico.

Especialista en Medicina Interna y en Enfermedades Infecciosas.

Maydana, Mara

Médica.

Especialista en Infectología Pediátrica.

Médica de Planta del Servicio de Enfermedades Infecciosas HIAEP Sor Maria Ludovica.

Infectóloga Pediatra de la Dirección de VIH, ITS y Hepatitis Virales del Ministerio de Salud de La Provincia de Buenos Aires.

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

Mingrone, Verónica

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Médica de planta en Consultorios Externos del Hospital "Francisco Javier Muñoz", CABA.

Investigación Clínica, Fundación IDEAA.

Docente/tutora de las Maestrías de Investigación Clínica e informática en Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Moyano, Mónica

Médica.

Especialista en Pediatría e Infectología Pediátrica.

Infectóloga de la clínica "Althea" y de la "Clínica del Niño" de La Plata.

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

Asesora técnica Dirección de respuesta al VIH, ITS, hepatitis virales y tuberculosis del Ministerio de Salud de la Nación.

Oliva, Stella Maris

Médica.

Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Ex Jefa de Unidad I0 de VIH/Sida, Hospital de Enfermedades Infecciosas "F. J. Muñiz", CABA.

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

Ortiz de Zárate, Marcela

Médica.

Especialista en Pediatría y en Infectología Pediátrica.

Coordinadora del equipo de prevención de infecciones connatales y transmisión vertical de VIH del HMI Ramon Sarda, CABA.

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.

Poggio, Juan Manuel

Médico.

Especialista Universitario en Enfermedades Infecciosas.

Especialista Jerarquizado en Clínica Médica.

Jefe del Servicio de Infectología del HIGA Dr. Rodolfo Rossi de La Plata.

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. Muñiz", 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 "Juan A. Fernández", CABA.

Docente adscripta, cátedra de Enfermedades Infecciosas, UBA.

Profesora Asociada, cátedra de Infectología, UCES.

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

Secretario de Ciencia y Técnica de la Facultad de Medicina, UBA. Profesor Consulto de la Facultad de Medicina, UBA.

Investigador superior Contratado 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.

Medical Affairs Enfermedades Infecciosas MSD Argentina.

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 la SADI.

Trinidad, Patricia

Médica

Especialista en Pediatría y Enfermedades Infecciosas.

Médica infectóloga de Helios Salud, CABA.

Médica infectóloga de AHF, 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.

Zapiola, Ines

Bióloga.

Responsable del Area de HIV de la Unidad de Virología del Hospital Muñiz.

Referente técnico de la Jurisdicción CABA para la Red de Genómica y Bioinformática

En esta edición han revisado y colaborado en la confección de este documento los siguientes expertos y expertas en atención y tratamiento de personas viviendo con VIH:

Jorge Benetucci

Rosa Bologna

Pedro Cahn

Liliana Calanni

Isabel Casetti

Mariana Ceriotto

Marcelo Corti

Gustavo Lopardo

Marcelo Losso

Marcelo Martins

Norma Porteiro

Omar Sued

Declaración de conflictos de interés de autores, coordinadores y expertos invitados

Participante	Rol	Potenciales conflictos de interés
Ezequiel Cordova	Coordinación general	Ha recibido financiamiento para investigación de clínica de GSK/ViiV y honorarios como disertante de GSK/ViiV, Janssen y MSD. Ha participado en Advisory Boards para GSK y Janssen.
Anabella Erviti	Coordinación general	Sin conflictos de interés.
Capítulo 1		
Juan Poggio	Coordinador/ Autor	Sin conflictos de interés.
Federico Detarsio	Autor	Sin conflictos de interés.
Capítulo 2		
Maria M Greco	Coordinador/ Autor	Ha participado en Advisory Board para GSK/ViiV. Ha recibido honorarios como disertante para GSK/ViiV, Abbott y Janssen. Ha recibido financiamiento para proyecto de Abbott.
Teresita Puentes	Coordinador/ Autor	Ha participado en Advisory Board para GSK/ViiV.
Adriana Cagnoni	Autor	Sin conflictos de interés.
Jorge Martinez	Autor	Sin conflictos de interés.
Valeria Tudanca	Autor	Sin conflictos de interés.
Capítulo 3		
Valeria Fink	Coordinador	Ha recibido honorarios como disertante y por participación en mesa de expertos de MSD.
Gastón Copertari	Autor	Sin conflictos de interés.
Federico Detarsio	Autor	Sin conflictos de interés.
Jorge Martinez	Autor	Sin conflictos de interés.
Capítulo 4		
María José Rolón	Coordinador/ Autor	Ha recibido honorarios como disertante de GSK/ViiV. Ha participado en Advisory Boards para GSK y Janssen.
Jorge Martinez	Autor	Sin conflictos de interés.
Juan Poggio	Autor	Sin conflictos de interés.
Teresita Puentes	Autor	Ha participado en Advisory Board para GSK/ViiV.
Flavio Rotryng	Autor	Ha recibido financiamiento para investigación clínica por parte de Astra Zeneca.
Capítulo 5		
Ezequiel Córdoba	Coordinador/ Autor	Ha recibido financiamiento para investigación de clínica de GSK/ViiV y honorarios como disertante de GSK/ViiV, Janssen y MSD. Ha participado en Advisory Boards para GSK y Janssen.
Julieta Camporro	Autor	Sin conflictos de interés.
Verónica Mingrone	Autor	Ha recibido honorarios como disertante para Janssen.

Sergio Sciannameo	Autor	Empleado en MSD.
Capítulo 6		
Jorge Levalle	Coordinador	Sin conflictos de interés.
Graciana Cárdenas	Autor	Sin conflictos de interés.
Sergio Sciannameo	Autor	Empleado en MSD.
Capítulo 7		
Martín Hojman	Coordinador	Sin conflictos de interés.
Maria Belen Bouzas	Coordinador/ Autor	Sin conflictos de interés.
Paula Aulicino	Autor	Sin conflictos de interés.
Gonzalo Castro	Autor	Sin conflictos de interés.
Horacio Salomón	Autor	Sin conflictos de interés.
Ines Zapiola	Autor	Sin conflictos de interés.
Capítulo 8		
Mónica Moyano	Coordinador/ Autor	Sin conflictos de interés.
María José Rolón	Coordinador/ Autor	Ha recibido honorarios como disertante de GSK/ViiV. Ha participado en Advisory Boards para GSK y Janssen.
Miriam Bruno	Autor	Sin conflictos de interés.
Diego Cecchini	Autor	Ha recibido honorarios como disertante de Gilead. Ha participado en Advisory Board para GSK.
Mariana Ceriotto	Autor	Sin conflictos de interés.
Adriana Durán	Autor	Sin conflictos de interés.
Mara Maydana	Autor	Sin conflictos de interés.
Marcela Ortiz de Zárate	Autor	Sin conflictos de interés.
Moira Taicz	Autor	Sin conflictos de interés.
Patricia Trinidad	Autor	Sin conflictos de interés.
Capítulo 9		
Vanesa Fridman	Coordinador/ Autor	Sin conflictos de interés.
Javier Ricart	Coordinador/ Autor	Ha recibido financiamiento para investigación clínica de GSK/ViiV y consultoría para laboratorios Richmond.
José Barletta	Autor	Sin conflictos de interés.
Sofía Alejandra Cuello	Autor	Sin conflictos de interés.
Natalia Anahí Díaz	Autor	Sin conflictos de interés.
Sergio Maulen	Autor	Sin conflictos de interés.

Capítulo 10		
José Barletta	Coordinador/ Autor	Sin conflictos de interés.
Cristina Freuler	Coordinador/ Autor	Sin conflictos de interés.
Iael Altclas	Autor	Sin conflictos de interés.
Sofía Alejandra Cuello	Autor	Sin conflictos de interés.
Mónica Davaro	Autor	Sin conflictos de interés.
Mara Huberman	Autor	Sin conflictos de interés.
Sergio Maulen	Autor	Sin conflictos de interés.
Stella Oliva	Autor	Sin conflictos de interés.
Marisa Sánchez	Autor	Ha recibido honorarios como disertante de Gador. Ha participado en ensayos clínicos de GSK/ViiV.
Capítulo 11		
Mara Maydana	Coordinador/ Autor	Sin conflictos de interés.
Maira Taicz	Coordinador/ Autor	Sin conflictos de interés.
Martin Brizuela	Autor	Ha recibido honorarios de Pfizer y de Gador/Gilead por investigación.
Mónica Moyano	Autor	Sin conflictos de interés.
Capítulo 12		
Adriana Basombrío	Coordinador/ Autor	Sin conflictos de interés.
Romina Mauas	Coordinador/ Autor	Sin conflictos de interés.
Jose Barletta	Autor	Sin conflictos de interés.
Expertos invitados		
Jorge Benetucci	Revisor	Sin conflictos de interés.
Rosa Bologna	Revisor	Participación en Consejo Asesor de Pediatría - GSK.
Pedro Cahn	Revisor	DSMB: Moderna. Disertante: ViiV/GSK; Gilead, Janssen, Abbott. Asesoría: GSK/ViiV; Gilead; MSD.
Liliana Calanni	Revisor	Disertante: Gador-Gilead, GSK- ViiV, Janssen. Asesoría: GSK-ViiV.
Isabel Casetti	Revisor	Investigación institucional (Helios Salud): MSD, GSK/ViiV, Gilead, Janssen. Disertante: MSD, GSK-ViiV, Gador-Gilead, Janssen. Asesoría: MSD, GSK-ViiV, Gilead, Janssen. Miembro del Comité Asesor del Programa de Sida, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis del Ministerio de Salud de la Nación.
Mariana Ceriotto	Revisor	Sin conflictos de interés.
Marcelo Corti	Revisor	Sin conflictos de interés.
Gustavo Lopardo	Revisor	Financiamiento de investigaciones: GSK, MSD. Disertante: Gador, GSK, Janssen, MSD. Asesoría: Gador, GSK. Miembro del Comité Asesor del Programa de Sida, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis del Ministerio de Salud de la Nación.
Marcelo Losso	Revisor	Subsidios de investigación de Gilead, Janssen y ViiV. Asesoría: Gilead y GSK.

Marcelo Martins	Revisor	Investigador clínico para MSD y GSK/ViiV. Ha recibido honorarios como consejo asesor de GSK/ViiV y MSD. Ha recibido honorarios como disertante para GSK, MSD y GADOR.
Norma Porteiro	Revisor	Financiamiento investigaciones (Fundación IDEAA): GSK/ViiV, Merck. Disertante: GSK, Merck, Janssen. Asesoría y entrenamiento médico: ViiV.
Omar Sued	Revisor	Sin conflictos de interés.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	17
CAPÍTULO I Inicio de tratamiento antirretroviral en adolescentes y adultos	20
CAPÍTULO II Con qué iniciar la terapia antirretroviral	26
CAPÍTULO III Cambio de terapia antirretroviral por fallo virológico	48
CAPÍTULO IV Cambio de tratamiento antirretroviral con carga viral suprimida.....	59
CAPÍTULO V Farmacología de las drogas antirretrovirales.....	74
CAPÍTULO VI Efectos adversos de la terapia antirretroviral	99
CAPÍTULO VII Resistencia a drogas antirretrovirales y ensayos para su estudio en el laboratorio clínico	108
CAPÍTULO VIII Prevención de la transmisión vertical del vih	119
CAPÍTULO IX Profilaxis preexposición.....	132
CAPÍTULO X Profilaxis posexposición (ppe) ocupacional y no ocupacional	149
CAPÍTULO XI Terapia antirretroviral en niños, niñas y adolescentes	159
CAPÍTULO XII Acceso al tratamiento antirretroviral y estrategias de prevención del vih	185

ABREVIATURAS

3TC: lamivudina

ABC: abacavir

ADN: ácido desoxirribonucleico

Ag: antígeno

ARN: ácido ribonucleico

ARV: antirretroviral

ATV: atazanavir

AZT: zidovudina

BIC: bictegravir

BID: 2 veces por día

CAB: cabotegravir

CD4: linfocitos T CD4

CICr: depuración de creatinina

CMV: citomegalovirus

COBI: cobicistat

CV: carga viral

CYP450: citocromo p450

DMO: densidad mineral ósea

DOR: doravirina

DRV: darunavir

DRV/r: darunavir/ritonavir

DRV/c: darunavir/cobicistat

DRV/p: darunavir potenciado

DTG: dolutegravir

EFV: efavirenz

ELISA: enzimoimmunoanálisis

ETR: etravirina

EVG: elvitegravir

FPV: fosamprenavir

FTC: emtricitabina

FTR: fostemsavir

FV: fallo virológico

g: gramo

HSH: hombre que tiene sexo con hombres

IBA: ibalizumab

IC: intervalo de confianza

IM: intramuscular

IMCS: interacciones medicamentosas clínicamente significativas

INTI: inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa

INNTI: inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa

INSTI: inhibidor de integrasa

IP: inhibidor de proteasa

ITS: infección de transmisión sexual

kg: kilogramo

LA: acción prolongada

LEN: lenacapavir

log 10: logaritmo en base 10

LPV: lopinavir

MAR: mutación asociada a resistencia

mg: miligramo

mL: mililitro

mm³: milímetro cúbico

MTD: monitoreo terapéutico de droga

MVC: maraviroc

NVP: nevirapina

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

P-gp: glucoproteína P

PPE: profilaxis post exposición

PrEP: profilaxis pre exposición

PVVIH: persona viviendo con VIH

QD: una vez por día

RAL: raltegravir

RCV: riesgo cardiovascular

RPV: rilpivirina
RT-PCR: real time PCR
SC: vía subcutánea
SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIRI: síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
SNC: sistema nervioso central
SRI: síndrome de reconstitución inmune
TAC: tomografía axial computada
TAF: tenofovir alafenamida
TARV: tratamiento antirretroviral
TB: tuberculosis
TDF: tenofovir disoproxil fumarato
TID: 3 veces por día
TMP-SMX: trimetoprima-sulfametoxazol
UGT: uridina difosfato glucuronosiltransferasa.
VFG: velocidad de filtrado glomerular
VHB: virus de hepatitis B
VHC: virus de hepatitis C
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
VO: vía oral
XTC: lamivudina o emtricitabina

Bases de las recomendaciones

Las recomendaciones de este Consenso se basan en evidencia científica y en la opinión de expertos. Cada declaración de recomendación incluye una letra (A, B o C) que representa la fuerza de la recomendación y un número (I, II o III) que representa la calidad de la evidencia que respalda la recomendación.

Fuerza de la recomendación

A: Recomendación fuerte
B: Recomendación moderada
C: Recomendación débil

Calidad de la evidencia

I: Uno o más estudios aleatorios con resultados clínicos y/o resultados de laboratorio validados.
II: Uno o más ensayos no aleatorios bien diseñados o estudios observacionales de cohortes con resultados clínicos a largo plazo.
III: Opinión de expertos

Capítulo I

Inicio de tratamiento antirretroviral en adolescentes y adultos

Coordinador:

Juan Manuel Poggio

Autores:

Federico Julián Detarsio,
Juan Manuel Poggio

sadi

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 supervivencia. 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 **(AI)**. 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 13% de los infectados desconoce su situación y el 30,1% 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 antirretroviral 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 (ver **Guías de: ITS, Infecciones Oportunistas y Seguimiento de personas viviendo con VIH. Sociedad Argentina de Infectología**).

Se recomienda el inicio del tratamiento antirretroviral en el menor tiempo posible desde el momento del diagnóstico, incluso en el mismo día de la confirmación del VIH si la persona se siente lista para empezar, o al menos durante la primera semana (AII).⁴

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, incluso desde la primera consulta (inicio inmediato) donde se comunica el diagnóstico, siempre que el médico perciba que la persona está preparada para hacerlo.^{5,6} Esta estrategia ha demostrado una mejoría en la adherencia, en el control virológico y una menor mortalidad en personas que inician tratamiento el mismo día en comparación con los tiempos estándares.^{7,8} 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.⁹

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 la persona no está preparada para afrontarlo. La voluntad y preparación de la persona 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 recuento de linfocitos T 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.¹⁰⁻¹⁷ (ver **Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en población con VIH. SADI. Versión 2023**)

Frente a las infecciones oportunistas como criptosporidiosis, microsporidiosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva, las cuales no tienen tratamiento efectivo disponible, o infección por *Pneumocystis 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.^{18,19}

El tratamiento simultáneo de VIH y TB ha demostrado mejorar la supervivencia y disminuir el riesgo de enfermedades oportunistas adicionales, especialmente en personas con un recuento de linfocitos T CD4 <50 células/mm³.^{20,21}

En base a la evidencia actual se recomienda iniciar el TARV lo antes posible (dentro de las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento para la TB) independientemente del recuento de CD4. En pacientes con meningitis tuberculosa se recomienda diferir el inicio del TARV hasta 4-6 semanas después de comenzado el tratamiento antibacilar. Sin embargo, en entornos donde sea factible una estrecha vigilancia de las posibles toxicidades y complicaciones del SNC se podría iniciar el TARV en forma más precoz, principalmente en pacientes con recuento de CD4 <50 células/mm³.^{22,23} La sospecha de tuberculosis activa, o la realización de estudios para identificar la tuberculosis no debe demorar el inicio de tratamiento, aún cuando haya alta probabilidad de que se confirme tuberculosis posteriormente.⁴

En caso de criptococosis meníngea (CM) existe evidencia sólida de que el inicio precoz de TARV (dentro de las 1-2 semanas del diagnóstico) se asocia a mayor mortalidad versus el inicio diferido (luego de las 5 semanas); probablemente vinculado al desarrollo de SRI en el SNC y a difícil manejo de la presión intracraneana.²² Aunque hay muchos estudios en África que apoyan estos resultados, un análisis de más de 30 cohortes de países europeos no encontró evidencia de un impacto negativo, quizás debido a un diagnóstico más rápido, el uso de tratamientos combinados y el manejo más intenso de presión intracraneana.²³

En pacientes con CM, se recomienda diferir el inicio del TARV al menos 4 semanas si el esquema de inducción incluyó anfotericina B y flucitosina; y al menos 4-6 semanas si se empleó cualquier otro esquema de inducción **(AI)**.

En pacientes con CM en quienes por algún motivo en particular se plantee la necesidad de inicio rápido del TARV (antes de las 4-6 semanas), se recomienda un balance cuidadoso del riesgo/beneficio que incluya el consentimiento informado expreso del/la paciente y monitorizar estrictamente el desarrollo de SRI **(BII)**.²⁴

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 personas con neoplasias

El diagnóstico de una neoplasia no debería retrasar el inicio del TARV. En personas 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.²⁵ En casos de linfoma no Hodgkin la supresión viral está asociada con una mayor supervivencia.^{26,27}

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. 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.²⁸ **Tratar a los controladores de elite como medida para disminuir el riesgo de padecer un evento cardiovascular sigue siendo materia de discusión con evidencia a favor y en contra de esta intervención. Actualmente, la mayoría de las recomendaciones internacionales se inclinan en favor de iniciar TARV en estos casos para intentar disminuir el estado de inmunoactivación permanente que entre otras cosas favorece el desarrollo de aterosclerosis coronaria.**²⁹ Sin embargo, por el momento 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 estas personas como por ejemplo la evidencia de mayor activación inmune y daño endotelial³⁰⁻³³ o la mayor frecuencia de hospitalización.³⁴

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 la persona se comportará como un controlador de *elite* está fuertemente desaconsejado.

Si la decisión es no iniciar TARV, las personas deben ser controladas 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. En estos casos se recomienda el inicio de TARV (AIII)

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. 39 Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina. Buenos Aires, Argentina, 2022. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-boletin-ndeg-39-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina>. Acceso agosto de 2023.
4. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. World Health Organization WHO. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>. Acceso: 10 de noviembre de 2023.
5. 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/>. Acceso julio 2020.
6. 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.
7. Ford N, Migone C, Calmy A, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS* 2018;32:17-23.
8. 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
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365(16):1482-91.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Torok ME, Farrar JJ. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365(16):1538-40.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Early Antiretroviral Therapy Not Associated With Higher Cryptococcal Meningitis Mortality in People With Human Immunodeficiency Virus in High-Income Countries: An International Collaborative Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2023; 77 (1): 64-73
24. Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en población con VIH. Año 2023. Disponible en: SADI - Sociedad Argentina de Infectología - Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en población con VIH. Acceso julio 2023.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Brusca RM, Hanna DB, Wada NI et al. Subclinical cardiovascular disease in HIV controller and long-term nonprogressor populations. *HIV Med*. 2020 Apr;21(4):217-227.

30. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, et al. Relationship between T Cell Activation and CD4+ T Cell Count in HIV-Sero positive Individuals with Undetectable Plasma HIV RNA Levels in the Absence of Therapy. *J Infect Dis* 2008;197(1):126-33.
31. 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.
32. 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.
33. 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;209(6):931-9.
34. 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

Coordinadoras:

Teresita Puentes, María Marta Greco

Autores:

Adriana Cagnoni, María Marta Greco,
Jorge Martínez, Teresita Puentes, Valeria
Tudanca

sadi

INTRODUCCIÓN

Para el inicio del tratamiento antirretroviral (TARV) se recomienda una combinación de dos o tres fármacos antirretrovirales.

La elección de un esquema de 2 o 3 drogas así como la utilización de las diferentes familias de antirretrovirales va a depender de la ponderación de múltiples variables, incluyendo: carga viral (CV) y recuento de linfocitos T CD4+ basales, disponibilidad de la información de una prueba de resistencia basal, determinación del HLA-B*5701 en caso de prever el uso de abacavir, necesidad de iniciar en forma inmediata el TARV, antecedente de uso de profilaxis preexposición (PrEP, por su sigla en inglés), eficacia virológica, barrera genética, perfil de toxicidad, tolerancia y conveniencia (número de comprimidos, disponibilidad de coformulaciones, frecuencia de dosis, etc.) del régimen. Además, se debe evaluar el riesgo de interacciones medicamentosas, comorbilidades (incluyendo infecciones oportunistas, coinfecciones), embarazo en curso o potencialidad de estarlo (planificación familiar de la pareja), preferencias individuales y adherencia anticipada al tratamiento. Por último se debe evaluar la disponibilidad y costos de los regímenes, entre otras consideraciones.

Los resultados de ensayos clínicos controlados son la principal fuente de datos para considerar la eficacia comparativa entre los diferentes esquemas. La “no inferioridad” o “superioridad” de un esquema sobre otro se estima teniendo en cuenta los análisis de eficacia virológica, así como la eventual discontinuación resultante de intolerancia o toxicidad.

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, los regímenes de inicio recomendados por este consenso como **preferidos** son aquellos que presentan demostrada eficacia virológica a largo plazo, perfiles favorables de tolerabilidad y toxicidad, y una posología simple (Tabla 1). Mientras que los regímenes recomendados como no preferidos si bien pueden ser igual de eficaces y tolerables, presentan alguna desventaja en comparación con los regímenes preferidos por lo que se se recomiendan de inicio en situaciones clínicas específicas (Tabla 2).

Teniendo en cuenta estas consideraciones se recomienda iniciar tratamiento antirretroviral con un esquema basado en un INSTI de alta barrera genética + dos INTI o un esquema de dos fármacos (biterapia) con DTG/3TC. (Tabla 1a)

Se recomienda elegir esquemas coformulados que permitan indicar el TARV en un solo comprimido al día.

Se recomienda realizar una prueba de resistencia genotípica antes de iniciar el tratamiento antirretroviral (TARV), en todos los casos en que sea factible. Esto se detalla en el capítulo de Resistencia a drogas antirretrovirales. Sin embargo, es imprescindible realizar esta prueba en los siguientes casos: al iniciar esquemas que incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTI), durante el embarazo, y en individuos con primoinfección en el contexto de utilización de profilaxis preexposición (PrEP).

Es importante destacar que la realización de una prueba de resistencia no debe retrasar el inicio del TARV. El tratamiento puede iniciarse de inmediato y, en caso necesario, ajustarse posteriormente en función de los resultados obtenidos.

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

RECOMENDACIONES PARA INICIO DE TRATAMIENTO

I. REGÍMENES PREFERIDOS

Tabla 1.a. Regímenes recomendados para inicio en la mayoría de las personas viviendo con VIH (exceptuando infección en contexto de profilaxis preexposición) en base a eficacia virológica, perfil de toxicidad-tolerancia y posología favorable.¹⁻⁸

Régimen	Requerimientos	Observaciones
INSTI + 2 INTI		
DTG/3TC/TDF ^a o DTG-XTC/TDF		DTG: Posible aumento de peso ^b TDF: Posible mayor riesgo de nefrotoxicidad y toxicidad ósea ^{c-d}
DTG/FTC/TAF ^d o DTG-FTC/TAF		DTG-TAF: Posible aumento de peso ^b
BIC/FTC/TAF		BIC-TAF: Posible aumento de peso ^b
INSTI + 1 INTI		
DTG/3TC o DTG+3TC	<ul style="list-style-type: none"> CV < 500.000 copias/mL HBsAg no reactivo 	DTG: Posible aumento de peso ^b

- Coformulación sólo disponible en subsistema público de salud en Argentina.
- En personas con IMC >30 (obesos) considerar alternativas debido al riesgo de aumento de peso en regímenes que incluyen INSTI, sobre todo si se coadministra con TAF.
- La decisión de utilizar TDF o TAF depende de las características individuales, así como de la disponibilidad. TAF y TDF tienen un riesgo similar a corto plazo de discontinuación por toxicidad renal y ósea si no están acompañados de un potenciador farmacocinético (RTV o COBI). TAF debería considerarse de elección en personas con riesgo elevado o enfermedad renal crónica establecida, coadministración de drogas nefrotóxicas o toxicidad previa por TDF, osteoporosis / osteopenia progresiva o alto riesgo de fracturas (ver **Recomendaciones de diagnóstico y seguimiento de personas viviendo con VIH – Sociedad Argentina de Infectología**).
- TDF: no iniciar con Cl Cr menor a 50 mL/min
TAF: no iniciar con CL Cr menor a 30 mL/min
- No hay estudios concluyentes sobre el uso de DTG/3TC con linfocitos T CD4+ <200 células/mm³. Aunque no se contraindica, se necesita más información sobre eficacia antes de que pueda recomendarse plenamente en este escenario clínico.

I.b. Regímenes recomendados para personas viviendo con VIH con infección en contexto de profilaxis preexposición (PrEP).

PrEP utilizada	Régimen inicial recomendado	Observaciones
TDF/XTC TAF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> BIC/FTC/TAF DTG + TAF o TDF/XTC DRV/r o DRV/c TAF o TDF/XTC 	Realizar una prueba de resistencia genotípica ^a Siempre iniciar con triple terapia con 3er. fármaco de alta barrera genética.
CAB LA	DRV/r o DRV/c + TDF/XTC o TAF/FTC	Realizar una prueba de resistencia genotípica a INSTI ^a

- El tratamiento puede iniciarse de inmediato y, en caso necesario, ajustarse posteriormente en función de los resultados obtenidos de la prueba de resistencia.

Las personas que adquieren el VIH mientras reciben PrEP pueden presentar una infección aguda solapada, oligosintomática, con posibilidad de selección de variantes resistentes.^{9,10} Antes del inicio de TARV se debe solicitar una prueba de resistencia genotípica e iniciar tratamiento con un esquema de alta barrera genética compuesto por tres fármacos.

En cuanto a personas que adquieren el VIH después de haber recibido cabotegravir de acción prolongada (CAB-LA) como PrEP debido a su larga vida media los niveles pueden estar presentes en concentraciones residuales en la circulación sistémica de las personas durante períodos prolongados de tiempo (más de 12 meses). Esta exposición persistente al fármaco en niveles subóptimos puede seleccionar virus resistentes a los demás inhibidores de la integrasa (INSTI). Por lo tanto, se recomienda:

- Realizar prueba de resistencia genotípica que incluya a INSTI antes de comenzar la terapia antirretroviral. Los resultados de esta prueba deben estar disponibles antes de iniciar un régimen basado en un nuevo INSTI.
- Si los resultados de la prueba de resistencia no están disponibles antes del inicio del TARV, se recomienda iniciar con darunavir potenciado asociado a TAF/FTC o TDF/XTC mientras se esperan resultados de la prueba de resistencia a INSTI.

2. REGÍMENES ALTERNATIVOS

Los siguientes son regímenes eficaces y tolerables, pero con algunas desventajas en comparación a los regímenes de preferencia como la posibilidad de interacciones medicamentosas, baja barrera genética, mayor número de comprimidos diarios o requerimiento de alimentación. En ciertos escenarios clínicos, los regímenes alternativos pueden ser los preferidos (Tabla 2).

Tabla 2. Regímenes recomendados como alternativos.

DTG/3TC/ABC		<ul style="list-style-type: none"> • HLA-B*5701 negativo • Valorar riesgo cardiovascular • HBsAg no reactivo
DTG	3TC/ABC	
DRV/c/FTC/TAF		<ul style="list-style-type: none"> • Alta barrera genética • Precaución con interacciones medicamentosas
DRV/r 800/100 mg	TDF/XTC o TAF/FTC	
	ABC/3TC	
EVG/c/FTC/TAF EVG/c/FTC/TDF		<ul style="list-style-type: none"> • Baja barrera genética • Precaución con interacciones medicamentosas
RAL 400 mg BID o RAL 600 mg QD	TDF/XTC o TAF/FTC	<ul style="list-style-type: none"> • Baja barrera genética • Preferido con ciertas comedificaciones por baja tasa de interacciones medicamentosas
DOR/3TC/TDF		<ul style="list-style-type: none"> • INNTI preferido por su mejor barrera genética y tolerabilidad. • Se requieren los resultados de una prueba de resistencia genotípica antes de iniciar con DOR • Baja probabilidad de interacciones medicamentosas.
DOR	TAF/FTC	
RPV/FTC/TDF		<ul style="list-style-type: none"> • Con CV <100.000 copias/mL y linfocitos T CD4+ >200 cél./mm³. • Precaución con interacciones medicamentosas • Requiere toma con alimentos • Se requieren los resultados de una prueba de resistencia genotípica antes de iniciar con RPV

EFV/3TC/TDF		<ul style="list-style-type: none"> Efectos adversos sobre SNC Precaución con interacciones medicamentosas Se requieren los resultados de una prueba de resistencia genotípica antes de iniciar con EFV
EFV 600	TAF/FTC	
DRV/r 800/100 mg	3TC	<ul style="list-style-type: none"> Con CV <100.000 copias/mL Se requieren los resultados de una prueba de resistencia genotípica. Precaución con interacciones medicamentosas

3. REGÍMENES EN SITUACIONES ESPECIALES

Tabla 3.a. Recomendaciones en coinfecciones

Condición	Recomendaciones	Observaciones
Coinfección TBC	Esquema de elección • DTG + TDF/XTC	DTG 50 mg cada 12 h por interacción con rifampicina
	Esquema alternativo • RAL + TDF/XTC	RAL 800 mg cada 12 h por interacción con rifampicina
	Alternativa en caso de no disponer DTG o RAL • EFV/TDF/3TC	Siempre con prueba de resistencia basal
Coinfección hepatitis B	Esquemas de elección • DTG/FTC/TAF o DTG + TAF/XTC • DTG + TDF/XTC • BIC/FTC/TAF	El esquema debe incluir TDF o TAF para asegurar tratamiento de VHB. Si TAF o TDF están contraindicados, agregar entecavir al esquema antirretroviral para asegurar tratamiento del VHB. No se recomienda el uso de 3TC o FTC como únicos fármacos activos para VHB porque pueden emerger mutaciones asociadas a resistencia a estos fármacos.
Coinfección hepatitis C	Se debe realizar siempre tratamiento para hepatitis por virus C. Los fármacos para incluir en el esquema son los mismos que para las personas sin hepatitis C	Especial atención con interacciones

Tabla 3.b. Recomendaciones en determinados escenarios clínicos.

Condición	Recomendaciones		Observaciones
Riesgo cardiovascular (RCV) aumentado	Evitar ABC		Algunos estudios mostraron que ABC podría estar relacionado a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.
	INSTI Se pueden considerar, pero tener en cuenta que se necesitan datos adicionales para comprender mejor si la exposición a INSTI realmente aumenta el RCV.		Algunos trabajos mostraron asociación entre la exposición a INSTI y mayor RCV, hipertensión arterial y diabetes (ver más adelante en este capítulo)
	DRV/r		DRV/r se asoció a aumento del RCV en un estudio observacional (Cohorte D:A:D)
Dislipemia	<p>ARV asociados a dislipemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DRV/r o DRV/c • EFV • EVG/c <p>ARV con menor efecto sobre los lípidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BIC, DTG, RAL • DOR, RPV <p>ARV que se asocian a reducción de lípidos:</p> <p>TDF</p>		Ciertos regímenes antirretrovirales están asociados a mejores perfiles lipídicos que otros, aunque falta evidencia sobre si esto disminuye el riesgo cardiovascular.
VIH con enfermedad avanzada	Linfocitos T CD4+ <200 cél./mm ³	NO iniciar con:	Mayor tasa de fallo virológico (FV).
	CV >100.000 copias/mL	<ul style="list-style-type: none"> • Regímenes basados en RPV • EFV + ABC/3TC 	
	CV >500.000 copias/mL	<p>NO iniciar con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regímenes basados en RPV • DRV/r + RAL • EFV + ABC/3TC • DTG/3TC 	<p>Mayor tasa de fallo virológico</p> <p>Para DTG/3TC existen datos limitados sobre eficacia en este escenario.</p>

<p>Insuficiencia renal (CICr <60 mL/min)</p>	<p>Evitar TDF (se asocia a toxicidad renal. Podría considerarse ajustando la dosis solo en enfermedad terminal o en hemodiálisis)</p> <p>Considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABC = no tiene toxicidad renal (HLA B*5701 negativo y CV <100.000 copias/mL. No usar ABC/3TC + EFV) • TAF = menor toxicidad renal que TDF (con CICr >30 mL/min o <30 mL/min en hemodiálisis) <p>(ver capítulo Farmacología de las drogas antirretrovirales)</p> <p>Opciones si no se pueden utilizar INTI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DTG/3TC (con CV <500.000 copias/mL) • DRV/r + 3TC (con CV <100.000 copias/mL) • DTG + DRV/r <p>Si el sujeto presenta coinfección con VHB, deberá asegurarse el tratamiento de esta infección.</p>	
<p>Osteoporosis</p>	<p>Evitar TDF</p> <p>Considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABC (HLA B*5701 negativo y CV <100.000 copias/mL No usar ABC/3TC + EFV) • TAF 	<p>TDF se asocia con disminuciones en la densidad mineral ósea (DMO).</p> <p>TAF y ABC se asocian con menor disminución de la DMO que TDF.</p>
<p>Sobrepeso/Obesidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Los INSTI se han asociado a aumento de peso, sobre todo DTG y BIC. Factores de riesgo relacionados: uso concomitante de TAF, raza negra o hispana, ser mujer y bajo índice de masa corporal previo. • TAF se asocia a mayor aumento de peso que otros INTI. 	<p>El aumento de peso con DTG y BIC, sobre todo asociado a TAF, podrían tener incidencia en la aparición de diabetes e hipertensión arterial. Los estudios desarrollados hasta ahora muestran resultados divergentes.</p>
<p>Cirrosis hepática</p>	<p>Algunos ARV están contraindicados o pueden requerir modificación de dosis en pacientes con enfermedad Child-Pugh clase B o C.</p> <p>(ver capítulo Farmacología de las drogas antirretrovirales)</p>	
<p>Enfermedad psiquiátrica</p>	<p>Evitar EFV y RPV</p> <p>Los sujetos que inician con INSTI deben estar estrechamente supervisados.</p> <p>Tener presentes posibles interacciones entre ARV y psicofármacos.</p>	<p>EFV y RPV pueden exacerbar síntomas psiquiátricos y relacionarse a tendencias suicidas.</p> <p>Los INSTI se han asociado con efectos neuropsiquiátricos adversos</p>

DESCRIPCIÓN DE LOS FÁRMACOS DISPONIBLES PARA INICIAR LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

I. Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)

Tenofovir alafenamida (TAF) o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) combinados con emtricitabina (FTC) o lamivudina (3TC) son los INTI recomendados como preferidos para el inicio de tratamiento antirretroviral. Está confirmada la intercambiabilidad clínica de 3TC con FTC.¹¹

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)

Fue aprobado por la FDA en 2001 para el tratamiento del VIH y en 2008 para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Desde entonces, su eficacia como parte del TARV ha sido demostrada en múltiples estudios.

TDF es una prodroga de tenofovir, que se metaboliza intracelularmente a su metabolito activo, tenofovir disofosfato e inhibe la síntesis de ADN viral. En Argentina se comercializa con múltiples coformulaciones para el tratamiento del VIH o como único fármaco (principalmente para el tratamiento de la hepatitis B en personas sin coinfección con VIH). Generalmente es muy bien tolerado.

Aparte de su demostrada eficacia, el hecho de que sea activo contra el VHB lo convierte en fármaco de primera elección en personas coinfectadas. Otra ventaja es su acción favorable sobre el perfil lipídico.^{12,13}

Su principal desventaja es la toxicidad a largo plazo, principalmente insuficiencia renal y disminución de la densidad mineral ósea,¹⁴ la cual se potencia con otras drogas usadas como parte del TARV (IP o INTR) o en pacientes con polifarmacia por otras patologías. Es por este motivo que se prefiere su uso en personas sin antecedentes de enfermedad renal o sin factores de riesgo para padecerla; por otro lado, se recomienda el monitoreo estricto mediante laboratorios para detectar estas toxicidades de forma temprana.

Tenofovir alafenamida (TAF)

TAF es un profármaco oral de tenofovir. Actualmente se presenta coformulado en 2 dosis diferentes:

- 25 mg para usar con INSTI sin potenciar o INNTI
- 10 mg para utilizar con fármacos realzados con cobicistat o ritonavir

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.¹⁵ A diferencia de TDF, que debe ser evitado en personas con un $\text{ClCr} < 50 \text{ mL/min}$ o $\text{ClCr} < 70 \text{ mL/min}$ cuando se lo coadministra con cobicistat, los regímenes que contienen TAF parecen ser seguros y están aprobados por la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos para su uso en personas con ClCr 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 sujetos que recibieron TAF. El significado clínico de este hallazgo aún no está claro.¹⁶ 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 más que los pertenecientes a la rama de TDF ($1,7 \text{ kg}$ vs $0,5 \text{ kg}$, respectivamente, $p < 0,001$).¹⁷

La decisión de usar TDF o TAF depende de la disponibilidad, pero TAF debería ser considerado primera opción en:

- Riesgo elevado o enfermedad renal crónica establecida
- Personas que reciben drogas nefrotóxicas o toxicidad previa por TDF
- Diagnóstico o factores de riesgo para osteoporosis/osteopenia o alto riesgo de fracturas ²

Lamivudina/Emtricitabina (3TC/FTC)

Como se mencionó anteriormente, está demostrada la intercambiabilidad clínica de estos fármacos entre sí, por lo que nos referiremos a ellos en conjunto. Ambos se comportan como profármacos y necesitan fosforilarse intracelularmente para transformarse en el fármaco activo e inhibir la síntesis de ADN viral.^{18,19} En Argentina se comercializan con múltiples coformulaciones para el tratamiento del VIH. Lamivudina puede encontrarse también como único fármaco en presentación de 150 mg o 300 mg (lo cual es ventajoso en escenarios que requieran ajuste de dosis de los esquemas). Generalmente son muy bien tolerados.

Si bien tienen actividad contra el VHB, no son considerados de primera línea debido a que presentan menor eficacia que tenofovir o entecavir.²⁰

No presentan potencial nefrotóxico (si bien deben ajustarse en caso de falla renal) y sus principales efectos adversos son anemia y gastrointestinales (náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, alteración del hepatograma).²¹

Abacavir

Antes de iniciar un esquema que incluya abacavir es necesario tener el resultado del HLA-B*5701 negativo a fin de determinar el riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad. También es importante contar con el resultado del HBsAg negativo para descartar infección por VHB.

Cuando se utilizaba asociado con ATV o EFV (estudio ACTG A5202) se concluyó que los sujetos con CV elevada (≥ 100.000 copias/mL) que estaban con ABC/3TC tenían una tasa de supresión virológica menor que los tratados con TDF/FTC.²²

El uso de ABC/3TC con ATV o EFV en sujetos con CV elevada (≥ 100.000 copias/mL) se asocia con una tasa de supresión virológica menor que los tratados con TDF/FTC.^{22,23} Esta diferencia en respuesta virológica respecto de TDF/FTC no se demostró cuando ABC/3TC fue utilizado en combinación con DTG.^{24,25}

Antes de decidir iniciar tratamiento con abacavir debe determinarse el riesgo de enfermedad cardiovascular y evitar su uso si el riesgo es mayor a 10%.

Abacavir está dejando de ser una droga recomendada para inicio de tratamiento en la mayoría de las personas debido a la asociación de su uso con el aumento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular,^{4,25} el riesgo de producir una reacción de hipersensibilidad, la necesidad de hacer la prueba de HLA B*5701, y por no aportar beneficios sobre el uso de DTG/3TC.

2. Inhibidores de la transferencia de cadena mediada por integrasa (INSTI)

A la fecha existen en Argentina cuatro compuestos de esta familia aprobados para uso clínico en inicio de tratamiento: 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 y baja probabilidad de interacciones farmacológicas a excepción de EVG que se potencia con cobicistat.^{24,26,27}

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 antirretroviral.

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

En los últimos años, dada la mayor difusión de su uso, se ha observado con preocupación una tendencia al aumento de peso en las PVVIH bajo TARV con INSTI (ver apartado más adelante).²⁸⁻³⁰

Varios estudios clínicos controlados han evaluado la eficacia y seguridad de esta familia de fármacos en combinación con TAF-TDF/XTC o ABC/3TC en sujetos *naive* y en fallo virológico. También se ha demostrado la eficacia del DTG en biterapia con 3TC para inicio de TARV en PVVIH seleccionadas.^{8,31}

Raltegravir

En personas *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 STAR-MRK).³² En este estudio de fase 3, se observó menor número de discontinuaciones, mayor número de sujetos con CV indetectable, mayor aumento en el número de linfocitos T CD4+ y mejor perfil lipídico. Las diferencias en los puntos finales de eficacia no se modificaron en sujetos con valores basales de CV >100.000 copias/mL o niveles de linfocitos T 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 + discontinuación por intolerancia o eventos adversos).³³ 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). Más recientemente, el estudio ONCEMRK en personas *naive* demostró la no inferioridad de RAL 1200 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 personas con CV elevada o recuento de células CD4+ bajo. Esta formulación, disponible en la actualidad, simplifica su posología.³⁴

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 sujetos tratados con rifampicina (RIF), utilizándolo en dosis de 400-800 mg dos veces al día. El estudio REFLATE TB2 fue un ensayo aleatorizado de fase 3 que comparó EFV con un TARV basado en INSTI en el contexto de la coinfección VIH-TBC. 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 qd a las 48 semanas. Sobre la base de estos resultados, se prefiere el uso de RAL 800 mg dos veces al día en PVVIH y tuberculosis.³⁵

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 alternativo.

Elvitegravir

Se encuentra disponible coformulado: EVG/COBI/TDF/FTC y EVG/COBI/TAF/FTC. EVG coformulado con COBI/TDF/FTC demostró no inferioridad en eficacia virológica al ser comparado con EFV/TDF/FTC o con ATV/r + TDF/FTC.³⁶⁻³⁸ A las 48 semanas, la proporción de sujetos 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 linfocitos T CD4+ fue mayor con EVG comparado con EFV. El número de personas que descontinuaron por eventos adversos fue similar en ambas ramas, siendo las náuseas más frecuentes en los sujetos que recibieron EVG y los síntomas relacionados con el SNC en los que recibieron EFV. Una mayor disminución del VFGe se observó en los participantes con EVG, aunque esta sería atribuible a una inhibición de la secreción tubular de creatinina mediada por COBI.

Los estudios principales en personas *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.¹⁶ En los ensayos realizados en personas *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 personas 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 una 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 sujetos *naive*, demostrando no inferioridad vs. RAL (estudio SPRING-2, 96 semanas)³⁹ y superioridad vs. EFV (estudio SINGLE, 144 semanas)⁴⁰ y DRV (estudio FLAMINGO, 96 semanas).⁴¹ En personas 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 linfocitos T CD4+, de la CV basal, edad y raza.⁴²

En mayo de 2018 la OMS emitió una alerta de seguridad según los resultados del análisis interino 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.⁴³ 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%).⁴⁴ El estudio continúa, y en una presentación más reciente de datos preliminares, 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.⁴⁵ Estos nuevos datos avalan su uso para mujeres en edad fértil, dado que los beneficios superan ampliamente los riesgos. (ver capítulo de **Prevención de la transmisión vertical**).

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 valor del filtrado glomerular efecto similar al producido por otras drogas como rilpivirina y cobicistat. DTG se encuentra disponible en comprimidos de 50 mg o coformulado con ABC/3TC, TAF/FTC, TDF/3TC y con 3TC (biterapia).

Es el tratamiento de elección en la coinfección con TBC. Requiere ajuste de dosis a 50 mg cada 12 h cuando se lo administra con rifampicina.⁴⁶

Los estudios que evaluaron el aumento de peso en PVIH en TARV con INSTI muestran que DTG sería la droga de la familia que más asociada está a este efecto adverso (ver mas adelante).⁴⁷ Sin embargo, 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-380-1489⁴⁸ y GS-US-380-1490²⁷ 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 sujetos (todos ellos *naive* de tratamiento). Los resultados posteriores confirmaron que mantuvieron CV no detectable a las 96 semanas en el 88% y 89% de los casos, y a las 144 semanas en el 82% y 84%⁴⁹⁻⁵¹ de los casos respectivamente, siempre manteniendo adecuada tolerabilidad, escasos efectos adversos, sin emergencia de resistencia. Recientemente se presentó un estudio a 4 y 5 años donde se mantienen estos resultados.^{52,53}

Debido a que BIC/FTC/TAF no requiere la prueba de HLA-B*5701, podría permitir el inicio rápido o el mismo día de la terapia en el ámbito clínico, aún en PVVIH coinfectadas con hepatitis B.

En personas adultas con coinfección VIH/VHB, este esquema fue comparado con DTG + TDF/FTC. El grupo que recibió BIC/TAF/FTC alcanzó proporciones significativamente mayores de DNA VHB <29 IU/mL (87% vs. 68%, p=0,008). Incluso en participantes con CV VHB $\geq 8 \log_{10}$ IU/mL al ingreso (125/241), BIC/TAF/FTC también logró mayor proporción de supresión virológica del VHB (39% vs. 23%, p=0,073). En el análisis multivariado, BIC/TAF/FTC fue predictor independiente de supresión virológica del VHB.⁵⁴

Por otra parte, BIC/TAF/FTC mantiene niveles plasmáticos adecuados durante la gestación y no es necesario realizar ajustes de dosis.⁵⁵ (ver capítulo de **Prevención de la transmisión vertical**).

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 entornos. No 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.⁵⁶

Aumento de peso de INSTI 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 INSTI⁵⁷, especialmente DTG⁴⁷ o BIC^{28,29}, sobre todo si se combinan con TAF.^{30,57} Existe menos bibliografía en relación a BIC, pero parecería tener un efecto similar a DTG en cuanto al aumento de peso.²⁹ Si bien los INSTI tienen un buen perfil metabólico, esta nueva evidencia genera incertidumbre acerca de si pueden aumentar a largo plazo el riesgo de comorbilidades relacionadas al sobrepeso (riesgo cardiovascular, alteraciones metabólicas, cognitivas, etc.), cuestiones que aún no tienen respuesta. Las mujeres, personas hispanas y de raza negra, así como los participantes con recuento de linfocitos T CD4+ menores²⁹ o cargas virales mayores³⁰ parecerían tener mayor riesgo de aumento de peso. Aun así, los beneficios del tratamiento con INSTI 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 INSTI se recomienda:^{4,28,29}

- Documentación de peso e índice de masa corporal (IMC) al inicio y cada 6 meses para las personas que inician o cambian a regímenes con INSTI.
- Advertir sobre la posibilidad de aumento de peso y hacer hincapié en las medidas higiénico-dietéticas para evitarlo o disminuirlo.
- En personas con IMC >30 (obesidad) considerar alternativas, sobre todo si se coadministra con TAF.

Se han realizado múltiples estudios para determinar el papel de los INSTI en las comorbilidades relacionadas con el sobrepeso, tratando de discernir si su rol sólo depende del aumento del peso que provocan o tienen además una acción directa en el desarrollo de dichas comorbilidades. Los resultados de los estudios han sido divergentes.

Aumento del riesgo cardiovascular (RCV)

Asociación con hipertensión arterial

Un análisis reciente evaluó el riesgo de hipertensión arterial (HTA) en los ensayos NAMSAL y ADVANCE y encontró que el uso de DTG como droga de primera línea se asoció con probabilidad significativamente más alta de hipertensión arterial emergente del tratamiento, especialmente cuando se combinó con TAF.⁵⁸ Análisis preliminares sugieren que las diferencias en las tasas de hipertensión arterial estarían más relacionadas con el aumento de peso que con el tratamiento en sí. Sin embargo, las conclusiones del estudio RESPOND⁵⁹, indican que, en comparación con las personas que no tomaban INSTI ni TAF, las que tomaban ambos antirretrovirales presentaban una tasa de hipertensión arterial 48% superior, incluso teniendo en cuenta el índice de masa corporal actualizado en el tiempo, entre otros factores de confusión. En este estudio, la exposición a INSTI se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares durante los primeros 2 años.^{59,60} Por otro lado, este problema fue estudiado en la *Swiss HIV Cohort*, donde investigaron a personas con VIH que no habían recibido tratamiento previo.⁶¹ El criterio de valoración fue el primer evento cardiovascular, definido como infarto de miocardio, *ictus* o hipertensión arterial. Esta investigación no confirmó asociación entre exposición a INSTI y eventos cardiovasculares. Se necesitan datos adicionales para comprender mejor si la exposición a INSTI realmente aumenta el RCV.

Asociación con diabetes (DBT)

También este tema de estudio presenta resultados disímiles. Mientras el estudio SCOLTA⁶² (en el que participan 25 centros italianos), y un metaanálisis de investigaciones realizado en Uganda⁶³, no muestran relación entre los INSTI y la DBT, el estudio RESPOND sí halló esta relación.⁶⁴

3. Inhibidores de la proteasa (IP)

La coadministración de un IP con dosis bajas de RTV o COBI aprovecha la inhibición del metabolismo del CYP3A4 por estos, resultando en un aumento de las concentraciones plasmáticas del IP (mayor biodisponibilidad) y generando mayor potencia, inclusive frente a virus con susceptibilidad disminuida. La utilización de IP potenciados con RTV ha mostrado ventajas, como su alta barrera genética 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.⁶⁵ Una posible ventaja de cobicistat es la posibilidad de disponer de coformulaciones con DRV y con EVG que permiten píldoras únicas de una toma diaria. Es importante tener en cuenta el perfil de interacciones medicamentosas de ambos potenciadores farmacocinéticos (ver capítulo **Farmacología de las drogas antirretrovirales**).

Las desventajas de los regímenes 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.), y mayor probabilidad de interacciones con otros fármacos. Adicionalmente, los IP podrían estar asociados a anomalías de la conducción cardíaca (prolongación del intervalo PR y QTc).⁶⁶

Por lo expuesto, los esquemas ARV de inicio basados en IP, son considerados como alternativos a los esquemas basados en INSTI.

Atazanavir

Se discontinuó la producción de ATV a partir de diciembre de 2021 en nuestro país.

Darunavir/ritonavir

Desde los estudios iniciales en personas *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/r,⁶⁷ posicionándolo con mejor perfil de seguridad respecto a los IP disponibles hasta ese momento.

En el estudio ACTG A5257 se compararon 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 fallo virológico 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.⁶⁸

DRV/r ha demostrado eficacia en personas *naive* con enfermedad avanzada (linfocitos T CD4+ < 100 cél./mm³) en un estudio multicéntrico, prospectivo, en el que se comparó DRV/r + ABC/3TC vs. DTG + ABC/3TC; si bien la recuperación de linfocitos T CD4+ fue menor (sin diferencia significativa) y la disminución de la CV más lenta en la rama de DRV/r, las tasas de supresión virológica al año fueron similares en los dos grupos.⁶

Se ha reportado aumento del riesgo cardiovascular asociado en un estudio observacional de la cohorte D:A:D.⁶⁹

Actualmente en la Argentina se encuentra disponible en comprimidos de 150 mg, 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 2018 la FDA aprobó la combinación de DRV/COBI/TAF/FTC en un solo comprimido de una toma diaria para el tratamiento de personas *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 personas *naive* con ≥ 1.000 copias/mL de CV y con un recuento de linfocitos T 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.⁷⁰ Estos datos fueron confirmados en el análisis a las 96 semanas.^{71,72}

Este esquema también mostró eficacia en el escenario de inicio rápido de tratamiento (≤ 14 días desde el diagnóstico) en el estudio DIAMOND, en el cual 84% de los participantes alcanzaron CV <50 copias/mL en el análisis por intención de tratar a las 48 semanas.⁷³

Recientemente el estudio SYMTRI comparó DRV/COBI/TAF/FTC vs. ABC/3TC/DTG (ambos coformulados) en personas *naive*. A las 48 semanas en el análisis por protocolo se observó CV <50 copias/mL en 94% y 97% de los casos, respectivamente. Cabe destacar que no se demostró emergencia de resistencia en los casos de fallo con DRV/COBI/TAF/FTC.⁷⁴

Se ha asociado con un adecuado perfil de seguridad, ya que los efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) que se observaron en <5% durante la primera semana en el estudio AMBER, disminuyeron a $\leq 1\%$ a partir de la segunda semana.⁷⁵ Por otra parte, se ha observado una mejoría significativa en los disturbios del sueño y alteraciones anímicas asociadas al uso de DTG con el cambio a DRV/COBI/TAF/FTC.⁷⁶

Sin embargo, cabe destacar que en un estudio comparativo con DTG-TDF/FTC, la coformulación DRV/COBI/TAF/FTC demostró una menor rapidez en la caída de la CV en personas con infección primaria con igual reducción de los reservorios.⁷⁷

Este es el primer y único esquema completo que incluye un IP coformulado en un solo comprimido para una toma diaria. Su principal ventaja es la simplificación de la pauta posológica en personas que por algún motivo deban iniciar con IP. Esto constituye una ventaja por la asociación del uso de píldoras coformuladas de una toma diaria con menores tasas de alteraciones en la adherencia ($p=0,022$) y la posibilidad de simplificación en pautas con reducción de píldoras.⁷⁸

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.⁷⁹

4. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)

Los esquemas de primera línea que incluyen dos INTI 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 la disponibilidad de comprimidos coformulados, favoreciendo la adherencia al tratamiento.

Sin embargo, tanto a nivel mundial como en Argentina se ha demostrado una alta prevalencia de resistencia primaria a los INNTI. Según datos reunidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la resistencia primaria (principalmente a EFV y RPV) fue de 10,9%, **mientras que la resistencia primaria para INNTI reportada en Argentina fue de 16,8%.**^{80,81} Por este motivo se recomienda **una prueba de resistencia previa a su utilización.**

Por otra parte, el advenimiento de drogas con mejor perfil de tolerabilidad y más alta barrera genética ha hecho que los INNTI queden relegados en este momento a esquemas de segunda línea.

Efavirenz

La mayor limitación para el uso 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 INSTI.^{82,83} Elevaciones de los triglicéridos y el colesterol pueden ser una desventaja potencial adicional para aquellos sujetos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y/o antecedentes de hiperlipidemia. Un aspecto favorable de EFV es que puede ser administrado con rifampicina en personas coinfectadas con TBC sin necesidad de ajuste de dosis.

Por otra parte, un estudio ha demostrado la no inferioridad de una dosis de 400 mg vs. la dosis habitual de 600 mg, con menor tasa de efectos adversos.⁸⁴ Sin embargo, esta formulación no se encuentra disponible en nuestro país.

Dada la existencia de regímenes con fármacos que han demostrado su eficacia ampliamente y con menor tasa de efectos adversos e interacciones, actualmente el uso de EFV está recomendado solamente en situaciones especiales y habiendo realizado una prueba de resistencia previo a su inicio.

Rilpivirina

Los estudios comparativos con EFV mostraron menor eficacia en personas con CV >100.000 copias/mL y linfocitos T CD4+ <200 células/mm³, por lo cual no debe usarse con esas condiciones.⁸⁵ Actualmente está disponible en Argentina sólo en coformulación con TDF/FTC para una toma diaria. Debe ser administrado después de la ingesta de comidas que contengan aproximadamente 400 calorías. **Presenta similares efectos adversos a EFV, pero con menor incidencia. No debe administrarse con inhibidores de la bomba de protones (disminuyen drásticamente su absorción) ni con otras drogas que puedan inducir la prolongación del QTc. Es necesario realizar una prueba de resistencia previo a su inicio por la tasa de resistencia primaria mencionada previamente.**

Dada la existencia de regímenes con drogas que han demostrado su eficacia ampliamente, con menor tasa de efectos adversos, mayor barrera genética y sin la limitación del requerimiento de administrarlo con comidas, actualmente los esquemas que incluyen RPV están recomendados como alternativos.

Se ha demostrado la eficacia de RPV en biterapia con DTG, para mantener la carga viral indetectable en PV-VIH con supresión virológica.⁸⁶ También está pronto a comercializarse el esquema de biterapia con aplicación intramuscular mensual/bimensual de RPV + CAB. Sin embargo, **ninguno de estos esquemas está recomendado para inicio de TARV** (ver capítulo **Cambio con carga viral suprimida**).

Doravirina

Doravirina es un INNTI eficaz frente a virus portadores de las mutaciones I03A, I81C, I90A, I38L y la doble mutación I03A/I81C con un perfil farmacocinético favorable en adolescentes y adultos.⁸⁷ Su eficacia para el uso en individuos *naive* fue evaluada y comprobada frente a EFV/FTC/TDF en el estudio DRIVE-AHEAD (aleatorizado, fase 3, de no inferioridad) en el que se evaluó DOR coformulado con TDF/3TC.^{88,89} Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de efectos adversos (*rash* cutáneo, vértigo, alteraciones del sueño y del sensorio, dislipemia) favoreciendo a DOR en este punto y manteniendo similar eficacia para alcanzar indetectabilidad. En los participantes 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. El estudio DRIVE-FORWARD comparó DOR con DRV/r, ambos acompañados por ABC/3TC o TDF/FTC, demostrando también en este caso la no inferioridad de DOR respecto al régimen con DRV, incluso en sujetos con CV >100.000 copias/mL y recuentos de linfocitos T CD4+ <200 cél./mm³.⁹⁰ Así mismo, el aumento en los niveles de linfocitos T CD4+ fue similar en ambas ramas.⁹¹

Un trabajo reciente realizado en nuestro país analizó la prevalencia de las mutaciones asociadas a resistencia a DOR en PVVIH sin tratamiento previo, y halló que 37/1.667 muestras (2,2%) presentaban mutaciones o una combinación de mutaciones, que, de acuerdo con el algoritmo, conferirían resistencia a DOR.⁹² Dada la alta prevalencia de MAR a INNTI en nuestro país, pero la baja prevalencia de MAR asociadas a resistencia a DOR, la prueba de resistencia previa al inicio de tratamiento con esquemas basados en esta droga se recomienda, aunque no sería un requisito indispensable.

En Argentina se dispone de doravirina en comprimidos como monodroga o coformulado con TDF y 3TC.

DOR es el INNTI para inicio con mejor barrera genética y perfil de tolerabilidad, por lo que es el de elección en el caso que se requiera iniciar un tratamiento que incluya un INNTI.

5. Inicio de TARV con biterapia

La terapia dual se ha estudiado con diferentes combinaciones de fármacos.

DTG-3TC

Los estudios aleatorizados y doble ciego, GEMINI 1 y 2, desafiaron el paradigma de la terapia triple al demostrar (a las semanas 48, 96 y 144) la no inferioridad de la biterapia con DTG-3TC vs. DTG-TDF/3TC para alcanzar la supresión virológica en personas *naive* con CV <500.000 copias/mL y sin evidencia de coinfección con hepatitis B (82% con biterapia vs. 84% con tres drogas a las 144 semanas).^{8,93,94} A destacar, entre los participantes que iniciaron TARV con linfocitos T CD4+ <200 cél./mm³, hubo menor proporción con CV no detectable (68,3% con biterapia vs. 87,5% con tres drogas a semana 48, diferencia que disminuyó su valor estadístico en semana 144); la mayoría de los casos correspondieron a razones no relacionadas con el tratamiento. Además, el número de personas en este subgrupo, como en la mayoría de los ensayos clínicos, fue pequeño (n=63, 8,8%) y no permite arribar a conclusiones definitivas.⁹⁴

Por otra parte, 3TC-DTG presentó una alta barrera genética; entre los participantes que tuvieron fallo virológico no se demostró emergencia de resistencia.

Recientemente, se comunicaron los resultados de semana 24 de un estudio de fase IV, aleatorizado, de etiqueta abierta, que analizó seguridad y eficacia de DTG + 3TC vs. DTG + TDF/XTC en PVVIH *naive* que iniciaron tratamiento sin contar con el resultado de la prueba de resistencia. En ese escenario, DTG + 3TC fue no inferior a DTG + TDF/XTC en PVVIH *naive* de tratamiento sin pruebas de resistencia iniciales.⁹⁵ En base a estos resultados y a la baja prevalencia de la mutación M184V en personas sin tratamiento previo en Argentina (<1%), no se considera necesario contar con los resultados de una prueba genotípica basal previo al inicio con DTG-3TC.

Este esquema de dos fármacos fue explorado también en el escenario de *testear y tratar*. El estudio STAT de

fase 3, multicéntrico, de etiqueta abierta, de una sola rama evaluó viabilidad, eficacia y seguridad de inicio rápido de tratamiento con DTG/3TC en 131 adultos con reciente diagnóstico de VIH. A la semana 48 mostró altas tasas de supresión. Se presentaron 2 fallos virológicos sin mutaciones de resistencia. En los casos que se diagnosticó coinfección con VHB se cambió el esquema antirretroviral a uno que incluyera tenofovir. En ninguno de estos casos en los que se pudo contar con un genotipo se observó resistencia emergente del VHB a lamivudina.⁹⁶

DRV/r-3TC

El estudio ANDES (fase IV, abierto, aleatorizado) comparó DRV/r 800/100 mg coformulado + 3TC 300 mg vs. DRV/r 800/100 mg + TDF/3TC en personas *naive*. El estudio se llevó a cabo en dos pasos como diseño de estudio de protocolo planificado.⁹⁷ A las 48 semanas, se demostró la no inferioridad de la pauta dual DRV/r + 3TC respecto de la terapia triple. Un 23% de los participantes presentaba CV basal >100.000 copias/mL y mostraron una respuesta del 90,3% en terapia triple vs 86,7 % en terapia doble.⁹⁸ Esto posiciona a este esquema dual como alternativa en personas con CV <100.000 copias/mL.

DRV/r-DTG

La combinación de DRV/r-DTG ha demostrado eficacia y seguridad en contexto de fallo virológico o de cambio en personas con carga viral suprimida.^{99, 100} Sin embargo, la evidencia en inicio de TARV es muy limitada. Esta combinación libre de INTI incluye dos drogas de alta barrera genética y no requiere ajuste de dosis por insuficiencia renal. Por lo tanto, podría ser una opción para inicio de TARV en personas con enfermedad renal o en caso de contraindicación de uso de INTI (BIII). No utilizar en personas coinfectadas con VHB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Panel de expertos de GeSIDA y de la División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad. Documento de consenso de GeSIDA/ División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2023). Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/06/Guia_TAR_VI2.pdf. Acceso 16 de julio 2023.
2. European AIDS Clinical Society. EACS guidelines versión 11.1. Octubre 2022. Disponible en: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf. Acceso 13 de julio 2023.
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Mayo 2023. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new>. Acceso 20 de julio 2023.
4. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2023; 329(1): 63-84.
5. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Recomendaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral en adultos con infección por VIH-I. Resumen para equipos de salud. Edición 2021. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-08/recomendaciones-para-el-inicio-del-tratamiento-antirretroviral-en-adultos-con-infeccion-por-VIH-I.pdf>. Acceso 12 de julio 2023.
6. Miro JM, Torres F, Manzardo C, et al. Dolutegravir vs Darunavir/r-based ART in very advanced Patients: 48-week Results. 2021 Virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2021). Abstract 412.
7. Palella F, Hou Q, Li J, et al. Weight gain among PWH who switch to ART containing INSTIs or TAF. 2021 Virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2021). Abstract 450.
8. Cahn O, Sierra Madero J, Arribas JR. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy - naive adults with HIV-I infection. *AIDS*. 2022; 36(1): 39-48

9. Gibas KM, van den Berg P, Powell VE, Krakower DS. Drug resistance during HIV preexposure prophylaxis. *Drugs*. 2019; 79: 609-19.
10. Ambrosioni J, Petit E, Liegeon G, et al. Primary HIV-1 infection in users of pre-exposure prophylaxis. *Lancet HIV*. 2021; 8: e166-e174.
11. Organización Panamericana de la Salud (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 2012. Washington, DC. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49328/9789275317358-spa.pdf?sequence=3&isAllowed=y>. Acceso 3 de julio 2023.
12. Shaheen A, AlMattooq M, Yazdanfar S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate significantly decreases serum lipoprotein levels compared with entecavir nucleos(t)ide analogue therapy in chronic hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46(6): 599-604.
13. Santos JR, Saumoy M, Curran A, et al. The lipid-lowering effect of tenofovir/emtricitabine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(3): 403-8.
14. Sutton SS, Magagnoli J, Hardin JW, et al. Association of tenofovir disoproxil fumarate exposure with chronic kidney disease and osteoporotic fracture in US veterans with HIV. *Curr Med Res Opin*. 2020; 36(10): 1635-42.
15. Hill A, Hugues SL, Gotham D, Pozniak A. Tenofovir alafenamida versus tenofovir disoproxil fumarato: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad*. 2018; 4: 72-9.
16. 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.
17. Ogbuagu O, Ruane PJ, Podzamczar D, et al. Long-term safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: week 96 results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2021; 8(7): e397-e407.
18. Perry CM, Faulds D. Lamivudine. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of HIV infection. *Drugs*. 1997; 53(4): 657-80.
19. Wang LH, Begley J, St Claire RL 3rd, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of emtricitabine support its once daily dosing for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004; 20(11): 1173-82.
20. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016; 63(1): 284-306.
21. Saravolatz L, Saag MS. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and Hepatitis B virus. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(1): 126-31.
22. 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; 204: 1191-201.
23. 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.
24. 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.
25. Jaschinski N, Greenberg L, Neesgaard B, et al; RESPOND Study Group. Recent abacavir use and incident cardiovascular disease in contemporary treated people living with HIV. *AIDS*. 2023 Mar 1; 37(3): 467-475.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

29. Wood, B. Do integrase inhibitors cause weight gain? *Clin Infect Dis.* 2020; 70: 1275–7.
30. Eckard R, McComsey G. Weight gain and integrase inhibitors. *Curr Opin Infect Dis.* 2020; 33(1): 10–19.
31. Nyaku AN, Zheng L, Gulick RM, et al. Dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA <500 000 copies/mL: week 48 outcomes from ACTG 5353. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(5): 1376-80.
32. 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 STARTMRK. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(8): 807-16.
33. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo 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.
34. 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.
35. 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 HIV-1-infected adults with tuberculosis: W48 results of the ANRS 12300 Reflate TB2 trial. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), Mexico, 2019. Abstract MOAB0101.
36. 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.
37. 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.
38. Clumeck N, Molina JM, 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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 weeks results from the randomized open-label phase 3b study. *Lancet.* 2014; 383: 2222-31.
42. Orrell C, Hagins DP, Belonosonova E, et al. Fix dose combination of DTG/ABC/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.
43. World Health Organization. Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of conception. Geneva 18 May 2018. Disponible en: https://penta-id.org/wp-content/uploads/2018/06/Statement_on_DTG_18May_2018final1.pdf. Acceso 12 de julio 2023.
44. 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.
45. 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 (AIDS 2020). Abstract OAXLB0102.
46. 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.
47. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, et al. Greater Weight Gain in Treatment-naïve Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2020; 70(7): 1267-4.

48. 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, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 390: 2063-72.
49. Wohl A, Yazdanpanah Y, Baumgarten 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.
50. Stellbrink H, Arribas JR, Stephens JL, 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.
51. Orkin C, DeJesus E, Sax PE, 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.
52. Workowski K, Orkin C, Sax P, et al. Four-year outcomes of B/F/TAF in treatment-naïve adults. *HIV Med*. 2021; 22(Suppl 2): 32-33.
53. Wohl DA, Pozniak A, Workowski K, et al. B/F/TAF five-year outcomes in treatment-naïve adults. 2022 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection (CROI 2022). Poster 494.
54. Avihingsanon A, Leong CL, Hung C, et al. Predictors of hepatitis B treatment response in people with HIV/HBV coinfection. 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2023 (CROI 2023), Seattle, Washington. Abstract 116.
55. Zhang H, Martin H, Lin L, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in virologically suppressed pregnant women with HIV. 12th IAS Conference on HIV Science (IAS 2023), Brisbane, Australia. Abstract OAB0104.
56. Custodio JM, West SK, Collins S, et al. Pharmacokinetics of bictegravir administered twice daily in combination with rifampin. 25th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections 2018 (CROI 2018), Boston, Massachusetts. Abstract 34.
57. Bourgi K, Jenkins C, Rebeiro PF, et al. Greater weight gain among treatment-naïve persons starting integrase inhibitors. 2019 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2019), Seattle, Washington. Abstract 670.
58. Venter F, Sokhela S, Bosch B, et al. Risks of hypertension with first-line dolutegravir (DTG) and tenofovir alafenamide (TAF) in the NAMSAL and ADVANCE trials. 12th IAS Conference on HIV Science (IAS 2023), Brisbane, Australia. Abstract OALBB0504.
59. Byonanebye DM, Polizzotto MN, Maltez F, et al. Impact of INSTI and TAF-related BMI changes and risk on hypertension and dyslipidemia in RESPOND. 12th IAS Conference on HIV Science (IAS 2023), Brisbane, Australia. Oral abstract OALBB0505.
60. Neesgaard B, Greenberg L, Miró JM, et al. Associations between integrase strand-transfer inhibitors and cardiovascular disease in people living with HIV: a multicentre prospective study from the RESPOND cohort consortium. *Lancet HIV*. 2022; 9(7): e474-e485.
61. Surial B, Chammartin F, Damas J, et al. Impact of integrase inhibitors on cardiovascular events in persons starting ART. 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2023), Seattle, USA. Abstract 149.
62. Taramasso L, Squillace N, Ricci E, et al. Incident diabetes in course of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2023; 37: 1269-76.
63. Mulindwa F, Kamal H, Castelnuovo B, et al. Association between integrase strand transfer inhibitor use with insulin resistance and incident diabetes mellitus in persons living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023; 11(1): e003136.
64. Rupasinghe D, Petoumenos K, Neesgaard B, et al. Integrase strand inhibitors (INSTI)-related changes in BMI and risk of diabetes. 12th IAS Conference on HIV Science (IAS 2023), Brisbane, Australia. Oral abstract OAB0402.
65. Elion R, Cohen C, Gathe J, et al. Phase 2 study of cobicistat 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.
66. Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopina-

vir/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.

67. 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.
68. 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. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(12): 1842-51.
69. Ryom L, Lundgren JD, 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.
70. 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.
71. 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. *AIDS* 2020; 34(5): 707-18.
72. Huhn GD, Wilkin A, Mussiniet C, 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. *HIV Res Clin Pract*. 2020; 21: 151-67.
73. Huhn GD, Crofoot G, Ramgopal M, et al. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in a rapid-initiation model of care for human immunodeficiency virus type 1 infection: primary analysis of the DIAMOND Study. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(12): 3110-7.
74. Podzamczar D, Micán R, Tiraboschi J, et al. Darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus dolutegravir/abacavir/lamivudine in antiretroviral-naïve adults (SYMTRI): A multicenter randomized open-label study (PREEC/RIS-57). *Open Forum Infect Dis*. 2021;9(3): ofab595.
75. Dunn K, Baugh B, Bejou N, et al. Low incidence and brief duration of gastrointestinal adverse events with darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) over 96 weeks: post hoc analyses of AMBER and EMERALD. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2022; 21: 23259582221088202.
76. Cabello-Úbeda A, González Baeza A, Troya García J, et al. Changes in quality of sleep, mood, and other neuropsychiatric symptoms after switching dolutegravir/lamivudine/abacavir to darunavir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir alafenamide in a randomized study of people with human immunodeficiency virus with poor sleep quality: GESIDA 10418. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9(9): ofac345.
77. Chéret A, Bauer R, Meiffrédy V, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus cobicistat in adults at the time of primary HIV-1 infection: the OPTIPRIM2-ANRS 169 randomized, open-label, Phase 3 trial. *J Antimicrob Chemother*. 2022; 77: 2506-15.
78. Chow W, Donga P, Côté-Sergent A, 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.
79. Momper JD, Wang J, Stek A, et al. Pharmacokinetics of darunavir and cobicistat in pregnant and postpartum women with HIV. *AIDS*. 2021; 35: 1191-9.
80. World Health Organization. HIV drug resistance report 2017. Disponible en: HIV drug resistance report 2017. Acceso 4 de julio de 2023.
81. Laufer N, Bouzas MB, Fernández Giuliano S, et al. Resistencia pretratamiento del VIH en argentina: resultados del segundo estudio nacional de vigilancia 2019-2021. XXII Congreso SADI 2022, Buenos Aires. Abstract 0041
82. 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 STARTMRK. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(8): 807-16.
83. 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.

84. Carey D, Puls R, Amin J, et al. Efficacy and safety of efavirenz 400 mg daily versus 600 mg daily: 96-week data from the randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority ENCORE1 study. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(7): 793-802.
85. 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.
86. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet.* 2018; 391(10123): 839-49.
87. Melvin AJ, Best B, Muresan P, et al. IMPAACT 2014 24-week PK and safety of doravirine/3TC/TDF in adolescents with HIV-1. 2021 Virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2021). Abstract 604.
88. 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.
89. 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; 73(1): 33-42.
90. Molina JM, Squires K, Sax PE, 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.
91. 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. *Lancet HIV.* 2020; 7: e16-e26.
92. Cecchini DM, Cassetti I, Scarnato F, et al. Assessment of transmitted drug resistance mutations to doravirine (MK-1439) in Argentina. 12th IAS Conference on HIV Science (IAS 2023), Brisbane, Australia. Abstract EPB0271.
93. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas J, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive 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: 143-55.
94. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020; 83: 310-8.
95. Cordova E, Hernandez Rendon J, Mingrone V, et al. Efficacy of dolutegravir plus lamivudine in treatment-naive people living with HIV without baseline drug-resistance testing: week 24 results of the randomized D2ARLING study. 12th IAS Conference on HIV Science (IAS 2023), Brisbane, Australia. Abstract TUPEBO2.
96. Rolle CP, Berhe M, Singh T, et al. Feasibility, efficacy, and safety of dolutegravir/lamivudine (DTG/3TC) as a first-line regimen in a test-and-treat setting for newly diagnosed people living with HIV (PLWH): 48-week results of the STAT study. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8(Suppl 1): S49.
97. 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. 25th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections 2018 (CROI 2018), Boston, Massachusetts. Abstract 489.
98. Figueroa MI, Sued O, Patterson P, et al. Dual therapy based on DRVr plus 3TC in HIV-1 naive patients: global 48 week results from ANDES Study. 24th International AIDS Conference (AIDS 2022), Montreal, Canada. Abstract OAB0303.
99. Matthews G, Borok M, Eriobou N, et al. D2EFT: Dolutegravir and Darunavir evaluation in adults failing first line HIV therapy. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2023, Seattle, Washington. Resumen 198.
100. Spinner CD, Kummerle T, Schneider J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir With Boosted Darunavir in Virologically Suppressed Adults With HIV-1: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3, Noninferiority Trial: The DUALIS Study. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7(9): ofaa356.

Capítulo III

Cambio de terapia antirretroviral por fallo viroológico

Coordinadora:

Valeria Fink

Autores:

Gastón Copertari, Federico Detarsio,
Jorge Martínez

sadi

DEFINICIONES

Fallo virológico

Se define como fallo virológico (FV) la presencia de **carga viral plasmática (CV) por encima del límite de detección de 50 copias/mL después de al menos 24 semanas de tratamiento**. Este dato debe ser confirmado en 2 muestras consecutivas, mediando entre ellas al menos cuatro semanas en las cuales se reforzarán intervenciones de adherencia. Si se inicia el TARV con una CV muy elevada, alcanzar la indetectabilidad puede demorar más de 24 semanas, especialmente cuando el esquema no está basado en inhibidores de integrasa.

Se considera que un valor ≥ 200 copias/mL se asocia a mayor riesgo de subsecuente acumulación de mutaciones y fallo virológico. Por lo que desde el punto de vista clínico se considera **FV al aumento de la CV por encima de 200 copias/mL** luego de haber alcanzado la no detectabilidad, dato que requiere también confirmación con una segunda muestra consecutiva.¹⁻³

Escapes virológicos transitorios ("blips")

Es la elevación transitoria de la CV a bajos niveles (**hasta un máximo de 500 copias/mL**) después de haber logrado la indetectabilidad, seguido de un retorno a la supresión virológica.^{1,2}

Datos recientes de la cohorte europea, que define blips a valores entre 50 y 999 copias/mL, demostraron un riesgo de fallo virológico aumentado, estimado en 5% a los 2 años desde la primera determinación de CV detectable. Cabe aclarar que este efecto no se observó en las personas que presentaron blips pero que estaban bajo TARV basado en INSTI.⁴

Viremias de bajo nivel

Son elevaciones de la CV por encima del límite de detección y por debajo de 500 copias/mL en dos determinaciones consecutivas. Se reconocen dos situaciones: viremia de muy bajo nivel (CV entre 50 y 200 copias/mL) y viremia de bajo nivel (CV entre 200 y 500 copias/mL) con diferente pronóstico evolutivo (ver más adelante).^{1,2}

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 de la persona:** mala adherencia, dificultad de acceso al tratamiento o seguimiento (visitas perdidas), desamparo social, comorbilidades que pueden afectar a la adherencia (ej.: abuso de sustancias, enfermedad psiquiátrica, alteraciones neurocognitivas, etc.). Identificar e intentar corregir estos aspectos en forma multidisciplinaria (ej.: psicopatología, asistencia social, tratamiento de las comorbilidades) es fundamental para lograr el éxito del tratamiento.^{1,2,5}

- **Dependientes del fármaco:** potencia subóptima del tratamiento, baja barrera genética, dosificación. Es importante evaluar interacciones con otros fármacos utilizados, hierbas, requerimientos alimenticios y toxicidad, así como esquemas de tratamiento no recomendados cuando la CV basal es elevada (ej. >100.000 copias/mL)^{1,2,5}
- **Dependientes del virus:** mutaciones preexistentes (resistencia transmitida).^{2,6-9} En nuestro país, en un estudio realizado por la Dirección de Sida, ITS, Hepatitis y TBC del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación, se encontró que la prevalencia de resistencia primaria a drogas en aquellas personas que iniciaban tratamiento sin exposición previa a ARV era del 13%, siendo la más frecuente a los INNTI.¹⁰ Más recientemente en el segundo Estudio Nacional de Vigilancia de Resistencia Pretratamiento del VIH en Argentina 2019-2021 se reportó una prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia (MAR) en individuos no expuestos a ARV del 24%: para INNTI del 17% siendo la mutación K103N/R/S la más frecuente (40%), INTI 2%, IP 0,55% e INSTI 6% siendo la mutación más frecuente la G163RK (78%) aunque todas las muestras con dicha mutación pertenecían al subtipo viral BF.¹¹

Objetivo del 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 (INSTI de segunda generación o DRV/r).

El tratamiento de rescate no debe retrasarse para evitar acumulación de mutaciones de resistencia (especialmente con esquemas de baja barrera genética), elevación de la CV y deterioro inmunológico.^{1-3,5}

CONDUCTA ANTE EL FALLO

Las pruebas de resistencia permiten la selección de un esquema con mayor eficacia para rescate. Deben ser realizadas mientras la persona recibe el esquema que ha fracasado o en las primeras cuatro semanas después de la suspensión o abandono del tratamiento. La probabilidad de amplificar el genoma viral aumenta cuando la CV es >500 copias/mL. En personas con CV >200 copias/mL pero <500 copias/mL, el estudio de resistencia puede ser infructuoso por falta de amplificación, pero de todas formas debe ser considerado.^{1-3,5}

Si se dispone de pruebas genotípicas previas, deben valorarse todas las mutaciones de resistencia detectadas y la historia de tratamientos realizados (AI).^{1,2-}

La interpretación de los resultados de las pruebas de resistencia genotípica puede ser compleja. Hay diversos algoritmos disponibles que incorporan evidencia de la literatura y la opinión de expertos para obtener puntajes para la susceptibilidad prevista a cada uno de los agentes antirretrovirales y de esta manera ayudar con la interpretación. La base de datos de resistencia a antirretrovirales de la Universidad de Stanford es un algoritmo ampliamente reconocido para este propósito y es una de las más utilizadas en nuestro medio (disponible en <https://hivdb.stanford.edu>).¹² 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). Si los resultados de la prueba de resistencia genotípica no se pueden obtener debido a los bajos niveles de CV se puede considerar la prueba genotípica en ADN proviral. Los resultados de esta prueba deben interpretarse con precaución, ya que estos ensayos pueden pasar por alto algunas o todas las mutaciones de resistencia a fármacos previamente existentes. Sin embargo, esta prueba puede ayudar a detectar mutaciones archivadas en individuos con viremia de bajo nivel o CV indetectable.¹³ Al momento de la edición de este consenso la prueba genotípica en ADN proviral no se encuentra disponible para su uso en la práctica diaria en Argentina.

La prueba de tropismo viral es otra determinación que debe realizarse en cada fallo en el cual se requiera el uso de maraviroc, salvo que ya sea conocido que la persona tenga tropismo no-CCR5.

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.^{1,2,5} (ver capítulo **Farmacología de las drogas antirretrovirales**).

ESCENARIOS CLÍNICOS DE FRACASO VIROLÓGICO

I. FALLO VIROLÓGICO CON VIREMIAS DE BAJO NIVEL

Se reconocen dos situaciones clínicas:

I.a Persona con viremia de “muy bajo” nivel: CV entre 50-200 copias/mL

Es necesario confirmar este dato. No existe un consenso acerca de la mejor estrategia en esta situación. Por un lado, las pruebas que utilizan técnicas de PCR en tiempo real (Taqman® o Abbott RealTime®) presentan mayor sensibilidad para detectar viremias de muy bajo nivel.¹⁴ Por otro lado, algunos estudios han mostrado un mayor riesgo de fallo virológico y de desarrollo de MAR en estas personas, pero las posibilidades de realizar un genotipo son muy bajas.¹⁵⁻¹⁹ **En este escenario, como se comentó previamente, se puede considerar la prueba genotípica de ADN proviral. En ausencia de MAR o ante la imposibilidad de realizar dicho estudio se recomienda mantener el mismo TARV siempre que este contenga INSTI con alta barrera para resistencia (BIC, DTG) o DRV potenciado. En escenarios tales como deterioro inmunológico o esquemas con componentes de baja barrera genética así como toxicidad o intolerancia a los ARV debería considerarse un cambio de tratamiento (AIII).**

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

I.b Persona con viremia de bajo nivel: CV entre 200- 500 copias/mL.

A diferencia de la situación anterior; aquellas personas con niveles de CV persistentemente ≥ 200 copias/mL tienen más riesgo de desarrollar mutaciones de resistencia. Se recomienda realizar una prueba de resistencia y cambiar el esquema en base a las mutaciones y al historial terapéutico de la persona.

Escenarios posibles:

- Amplifica sin MAR: generalmente se presenta por adherencia subóptima. Si es por intolerancia, **abordar la causa de intolerancia** o 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 **es una opción, pero debe** evaluarse caso por caso y se sugiere la consulta a un experto.

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 está **contraindicada la intensificación** terapéutica añadiendo un solo fármaco activo **(AIII)**.^{2,3,17-19}

2. PRIMER FRACASO TERAPÉUTICO

El esquema de segunda línea a utilizar dependerá de las mutaciones de resistencia y del esquema de inicio utilizado. En la Tabla I se describen los regímenes recomendados de acuerdo al esquema en fallo.

Tabla I. Regímenes recomendados de acuerdo al esquema en fallo de primera línea ^{1,2,5,8,17}

Esquema de primera línea en fallo		Opciones de esquema para el rescate
1 INNTI + 2 INTI		<ul style="list-style-type: none"> • DTG (o posiblemente BIC) + 2 INTI (al menos uno activo) (AI) • DRV/r + 2 INTI (al menos uno activo) (AI) • DRV/r + DTG (AI)
1 IP/r + 2 INTI		<ul style="list-style-type: none"> • DTG (o posiblemente BIC) + 2 INTI (al menos uno activo) (AIII) • Continuar el mismo esquema con evaluación de adherencia-tolerancia-interacciones-situación inmunológica, etc. (AII) • DRV/r + 2 INTI (al menos uno activo) (AI). En presencia de MAR a DRV utilizar DRV/r 600/100 BID. • DRV/r + DTG (AIII). En presencia de MAR a DRV utilizar DRV/r 600/100 BID.
INSTI + 2 INTI	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 INTI (al menos uno activo) (AIII) • DRV/r + DTG BID (AIII) • DTG BID + 2 INTI activos (BIII)
	Sin resistencia a INSTI	<ul style="list-style-type: none"> • DRV/r + 2 INTI (al menos uno activo) (AIII) • DTG (o posiblemente BIC) + 2 INTI (al menos uno activo) (AIII) • DRV/r + DTG (AIII)

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

2.a Fallo a un régimen de 2 INTI más 1 INSTI: el fracaso virológico con un régimen que incluya RAL o EVG 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 INTI. Los virus con resistencia a INSTI pueden ser sensibles a DTG, que tiene una barrera genética más alta que RAL y EVG, aunque hay reportes recientes de resistencia a DTG.²⁰⁻²³ Se cuenta con escasos ensayos clínicos para guiar la terapia frente a los fallos a INSTI (ej.: estudio VIKING-3).²⁴ Sin embargo, parece razonable incluir en el nuevo esquema DRV/r o DRV/c más uno o más INTI activos o bien DTG en dosis de 50 mg cada 12 hs si la prueba de resistencia muestra MAR a INSTI o se sospecha de las mismas. El uso de bicitgravir no estaría recomendado por ahora por falta de evidencia que avale su eficacia en este escenario. El desarrollo de resistencia a DTG o BIC es infrecuente en aquellos individuos que fallan a un esquema de primera línea con estas drogas.^{25,26}

Se recomienda no posponer prolongadamente el cambio una vez definido el fallo, menos con regímenes que incluyan INSTI como RAL o EVG, ya que son drogas de baja barrera genética y ello podría limitar futuras opciones terapéuticas por acumulación de mutaciones.

2.b Fallo a un régimen de 2 INTI más 1 INNTI: en nuestro medio, este esquema fue muy utilizado como inicio de tratamiento y muchas personas lo continúan recibiendo hasta el día de hoy. Cuando falla, las mutaciones más frecuentemente encontradas son: K103N, L100I y Y181C; la susceptibilidad a ETR y DOR puede conservarse lo cual dependerá del tipo de mutaciones halladas. **El FV a DOR en primera línea selec-**

ciona preferentemente las mutaciones VI06I y F227C, así como A98G. En el fallo a INNTI usualmente se encuentra la mutación M184V, seleccionada por 3TC o FTC.

El estudio DAWNING demostró la superioridad de DTG + 2 INTI vs LPV/r + 2 INTI incluso en presencia de MAR a uno de los INTI. Por lo cual constituye una opción para el rescate.^{27,28} Más recientemente el estudio NADIA en personas con un primer fallo a INTI + INNTI, DTG demostró no inferioridad a DRV/r a las 48 semanas, ambos asociados a INTI (AZT o TDF + 3TC) aún en presencia de MAR con escasa respuesta esperada a esta familia.²⁹ Sin embargo, a las 96 semanas de tratamiento un 4% de la rama de DTG desarrolló resistencia y TDF demostró superioridad frente a AZT.³⁰ Se debe tener en cuenta que en este estudio el nivel de CV utilizado para definir fallo fue de 400 copias/mL y que la mayoría de los fallos ocurrieron en personas que recibían AZT. Por lo tanto, los resultados de este estudio deben ser tomados con precaución y se debe asegurar la utilización de DTG o DRV/r con un esqueleto adecuado.

Bictegravir (BIC) podría tener una actividad similar a la de DTG, aunque aún no hay evidencia que avale su uso en este escenario.

Recientemente la combinación de DRV/r más DTG demostró ser no inferior a DRV/r + 2 INTI o DTG + 2 INTI en el estudio D2EFT.³¹

2.c Fallo a un régimen de 2 INTI + 1 IP: en el fallo a un IP potenciado 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 IP 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.³²

Dependiendo de cuál 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 INSTI, preferentemente DTG, probablemente también BIC, asociado a dos INTI con al menos uno de ellos completamente activo. En ausencia de alguna mutación mayor de resistencia a DRV, se recomienda utilizar DRV/r 800/100 mg QD más dos INTI con al menos uno de ellos completamente activo (AIII). El estudio ODIN demostró que DRV/r 800/100 mg una vez al día mostró una respuesta virológica no inferior a DRV/r 600/100 mg dos veces al día a las 48 semanas en personas con tratamiento previo sin MAR a DRV y con un perfil lipídico más favorable. Estos hallazgos respaldan el uso de DRV/r una vez al día en esta población.³²⁻³⁶

Bictegravir (BIC) podría tener una actividad similar a la de DTG, aunque aún no hay evidencia que avale su uso en este escenario.

Se recomienda no posponer prolongadamente el cambio una vez definido el fallo, menos con regímenes que incluyan INNTI como NVP o EFV ya que son drogas de baja barrera genética y ello podría limitar futuras opciones terapéuticas por acumulación de mutaciones.

Se debe 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 de segunda generación) suele ser adecuado y suficiente para alcanzar la supresión viral.

2.d Fallo a un régimen de INSTI más INNTI: El FV con un régimen que contenga un INSTI como cabotegravir (CAB) o DTG e INNTI (ej RPV) pueden contener mutaciones que comprometan a ambas familias de drogas, y sin bien existe experiencia limitada en este escenario, se recomienda cambiar el tratamiento siguiendo los lineamientos generales ya mencionados de incluir en el esquema de rescate al menos 2 drogas completamente activas siempre que una de ellas sea de alta barrera genética.

3. FRACASO TERAPÉUTICO A LA SEGUNDA LÍNEA Y FRACASOS MÚLTIPLES

El objetivo del TARV de rescate es conseguir una CV suprimida. El nuevo TARV debe contener al menos 2 y preferentemente 3 fármacos activos en el nuevo régimen (incluidos fármacos activos pertenecientes a clases utilizadas anteriormente) basado en mutaciones de resistencia presentes tanto en el genotipo actual como en genotipos previos **(AI)**.^{1,2,5}

Será necesario establecer, de acuerdo con el resultado de la prueba de resistencia, 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 recibidos y las razones de cambio en el pasado, como así también solicitar la prueba de tropismo, sobretodo si se está considerando un antagonista de CCR5 en el esquema.^{1-3,5}

Todo TARV de rescate tras FV a segunda línea de tratamiento debería incluir DRV/r y/o DTG, si persiste susceptibilidad viral a estos fármacos **(AI)**. En este escenario, podría lograrse la supresión virológica usando DRV/r o DTG más dos INTI (al menos uno de ellos completamente activo) o DRV/r más DTG. Si no existen MAR que reduzcan su eficacia, se puede considerar añadir un INNTI de segunda generación al régimen de rescate, como ETR **(BI)** o DOR, aunque cabe destacar que ésta última hay poca evidencia en contexto de fallo virológico **(BIII)**.^{1,2,5} Bictegravir (BIC) podría tener una actividad similar a la de DTG, aunque aún no hay evidencia que avale su uso en este escenario. Si no se dispone de DRV/r o un INSTI de segunda generación (DTG o BIC) totalmente activos, el nuevo régimen debe incluir al menos 2 y preferentemente 3 drogas completamente activas. Si hay menos de 3 drogas totalmente activas disponibles, el régimen debe incluir tantos fármacos totalmente activos como sea posible, junto con fármacos parcialmente activos. 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)**. DTG se debe administrar dos veces al día en presencia o sospecha de mutaciones asociadas a resistencia para la integrasa **(AI)**. En caso que con los INTI, INNTI, DRV/r, INSTI y MVC no se pueda construir un esquema con garantías de supresión virológica completa y sostenida (régimen activo de 2-3 fármacos) se deberá incluir en el tratamiento de rescate un fármaco con un nuevo mecanismo de acción como fostemsavir, lenacapavir o ibalizumab.^{1,2,5}

Fostemsavir (FTR) (ya disponible en nuestro país) constituye una opción para pacientes multifallados con pocas opciones de tratamiento. Es una prodroga de temsavir, un inhibidor de la unión a la gp120 (*attachment*). En el estudio BRIGHTE presentó una actividad duradera a las 96 semanas en el contexto de VIH multirresistente con 60% de las personas con CV <40 copias/mL cuando se combinó con al menos un agente completamente activo. Aunque idealmente 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 rescate alcanzaron cargas virales indetectables a las 96 semanas. La dosis indicada es 600 mg cada 12 hs vía oral.³⁷

Ibalizumab (IBA) es un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor CD4, de acción prolongada que se administra por vía endovenosa cada 2 semanas. Un ensayo clínico multicéntrico de una sola rama enroló a 40 personas con historia de TARV muy experimentados que tenían VIH-1 resistente a múltiples fármacos. Los sujetos recibieron infusiones intravenosas de IBA cada 2 semanas junto a un régimen optimizado que incluía al menos una droga adicional a la que el virus del sujeto era susceptible. En la semana 24, el 43% de los participantes lograron una CV <50 copias/mL y el 50% <200 copias/mL. De los 27 participantes que continuaron con el estudio de seguimiento a las 48 semanas, el 59% y el 63% tenían CV <50 copias/mL y <200 copias/mL, respectivamente. Las 15 personas que tenían CV <50 copias/mL en la semana 24 mantuvieron la supresión virológica hasta la semana 48.³⁸ IBA no se encuentra disponible en Argentina. En países en los que está aprobado el alto costo y la administración intravenosa son importantes limitaciones para su uso quedando reservado para situaciones en la que las alternativas no son apropiadas.

Lenacapavir (LEN): inhibidor de la cápside administrado por vía subcutánea cada 6 meses. El estudio CAPELLA demostró excelente actividad antiviral de LEN combinado con un régimen basal optimizado en 72 personas extensamente pretratados y virus multirresistente, presentando supresión virológica en semana 52 el 83% de las personas.⁴² Incluso, recientemente se ha demostrado que en aquellas personas que perdieron dosis SC, la administración de LEN VO (300 mg/semana) durante esos periodos permite mantener la indetectabilidad.⁴³ Ha sido aprobado en Europa, Estados Unidos y Canadá en combinación con otros antirretrovirales para per-

sonas altamente experimentadas con VIH-I multirresistente y fallo virológico con opciones de tratamiento limitadas.⁴⁴ LEN no está disponible por el momento en Argentina.

4. MULTIRRESISTENCIA 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 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 seleccione nuevas mutaciones de resistencia que comprometan futuros tratamientos **(AIII)**.⁴²⁻⁴⁴ El objetivo de esta estrategia es reducir la CV, evitar la acumulación de MAR y retrasar la progresión clínica. Esta práctica debe ser, en lo posible, una estrategia temporal hasta que se disponga de un tratamiento efectivo.

El uso de 3TC o FTC en contexto de fallo, aunque exista resistencia, mantiene la mutación M184V y disminuye la capacidad replicativa del virus.⁴⁵

Tabla 2. Regímenes recomendados en fallo a segunda línea y múltiples fallos

Fallos subsiguientes. Adecuar esquema según el genotipo actual y los previos. Situaciones más frecuentes:	Opciones de esquema para el rescate
IP/r y/o DTG susceptibles	<ul style="list-style-type: none"> • DRV/r + 2 INTI (al menos uno activo) • DRV/r + DTG • DTG (o posiblemente BIC) + 2 INTI (al menos uno activo)
Resistencia múltiple con pocas opciones de tratamiento (p ej DRV/r parcialmente activo o INSTI de segunda generación no disponibles)	<p>CONSULTAR A UN EXPERTO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nuevo esquema con al menos 2, preferentemente 3, drogas activas. • Considerar MVC en caso de virus con tropismo CCR5 • Incluir drogas con nuevos mecanismos de acción (IBA, FTR, LEN) • Si < 2 a 3 drogas activas, incluir tantos fármacos activos como sea posible, junto con otros parcialmente activos
Multirresistencia sin opciones terapéuticas	<p>CONSULTAR A UN EXPERTO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantener esquema fallado para que evite deterioro inmunológico y prevenga la progresión de la enfermedad. • El agregado de 3TC en presencia de la mutación M184V disminuye la capacidad replicativa del virus lo que podría tener beneficio clínico. • Personas candidatas para inclusión en ensayos de investigación o programas de acceso expandido

5. OTRAS CONSIDERACIONES

En las personas con sospecha de resistencia y abandono de tratamiento, y que no se dispone de una prueba de resistencia al momento del fallo, 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 de la persona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Mayo 2023. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new>. Acceso 13 de julio 2023.
2. Panel de expertos de GeSIDA y de la División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad. Documento de consenso de GeSIDA/ División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2023). Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/06/Guia_TAR_VI2.pdf. Acceso 13 de julio 2023.
3. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2023;329(1):63-84
4. Elvstam O, Malmborn K, Elé S et al Failure Following Low-level Viremia and Viral Blips During Antiretroviral Therapy: Results From a European Multicenter Cohort Clin Infect Dis 2023; 76:25-31
5. EACS guidelines versión 11.1. Octubre 2022. Disponible en: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf. Acceso 16 de agosto 2023.
6. Di Biagio A, Cozzi- Lepri A, Prinapori R, et al. Discontinuation of initial antiretroviral therapy in clinical practice: moving toward individualized therapy. J AIDS 2016;71(3):276-71
7. Paredes R, Lalama CM, Ribaudó HJ, et al. Pre-existing minority drug resistance HIV-1 variants, adherence and risk of antiretroviral treatment failure. J Infect Dis 2010;201(5):662-7.
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 Medicine 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, September 17-21, 2015, San Diego.
10. 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 Feb;72(2):504-510.
11. Laufer N, Bouzas MB, Fernandez Giuliano S, et al. Resistencia pre tratamiento del VIH en Argentina: resultados del segundo estudio nacional de vigilancia 2019-2021. XXII Congreso SADI , 2022, Buenos Aires, Argentina. Póster 0041-OR
12. Liu T, Shafer R. Web resources for HIV type 1 genotypic-resistance test interpretation. Clin Infect Dis. 2006 Jun 1;42(11):1608-18.
13. Ellis K, Nawas G, Chan C et al. Clinical Outcomes Following the Use of Archived Proviral HIV-1 DNA Genotype to Guide Antiretroviral Therapy Adjustment Open Forum Infect Dis. 2019 Dec 14;7(1):ofz533.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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
21. Mesplede T, Wainberg M. Is Resistance to Dolutegravir Possible When This Drug Is Used in First-Line Therapy?. *Viruses* 2014;6:3377-85
22. Danielle A, Osterholzer D. Dolutegravir: A Next Generation Integrase Inhibitor for Treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):265-71
23. 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
24. 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
25. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide for the initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomized, double-blinded, multicentre, phase-3, non-inferiority trial. *Lancet*, 2017;390(10107):2073-2082.
26. 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):2063-2072.
27. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *Lancet Infect Dis*. 2019 Mar;19(3):253-264.
28. 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. Poster THPEBO71.
29. Paton N, Musashi J, Kityo C, et al. Dolutegravir or Darunavir in combination with Zidovudine or Tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med* 2021 385;4: 330-341.
30. Paton NI, Musazi J, Kityo C, et al. Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2022;9(6):e381-e393.
31. Matthews G, Borok M, Eriobou N, et al. D²EFT: Dolutegravir and Darunavir evaluation in adults failing first line HIV therapy. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2023, Seattle, Washington. Resumen 198.
32. Zheng Y, Hughes M, Lockman S et al. Antiretroviral therapy and efficacy after virologic failure on first line protease inhibitors regimens. *Clin Infect Dis* 2014; 59:888-96
33. 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 Apr 24;25(7):929-39.

34. Sension M, Cahn P, Domingo P et al. 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 Aug;14(7):437-44.
35. 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 in TITAN: a randomized controlled phase III trial. *Lancet* 2007; 370:49-58
36. Bunupuradah T, Chetchotisakd 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.
37. Kozal M; Aberg J; Pialoux G et al. BRIGHTE trial team. Fostemsavir in adults with multi drug resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*, 2020; 382(13):1232-1243.
38. Emu B, Fessel J, Schrader S, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. *N Engl J Med.* 2018;379(7):645-654.
39. Ogbuagu O, Segal-Maurer S, Ratanasuwan W, et al. I585 Efficacy and safety of long-acting subcutaneous lenacapavir in heavily treatment-experienced people with multi-drug resistant HIV: week 52 results. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(Suppl 2): ofac492.108.
40. Ogbuagu O, Avihingsanon A, Segal-Maure S et al oral bridging maintains efficacy with a similar safety profile when SC LEN cannot be administered .12th IAS Conference on HIV Science, 2023 (IAS 2023), Brisbane, Australia Abstract OAB0205
41. Twan J, Ogbuagu O. Lenacapavir: a twice-yearly treatment for adults with multidrug-resistant HIV infection and limited treatment options *Expert Rev Anti Infect Ther* 2023 Jun; 21(6):565-570.
42. 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.
43. 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
44. 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
45. 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.

Capítulo IV

Cambio de tratamiento antirretroviral con carga viral suprimida

Coordinadora:

María José Rolón

Autores:

Jorge Martínez, Juan Poggio, Teresita
Puentes, María José Rolón, Flavio Rotryng

sadi

DEFINICIÓN

Se define la supresión virológica como una CV < 50 copias/mL durante al menos 6 meses.

INDICACIONES

Toxicidad o intolerancia: Es posible retirar la droga a la que se atribuye la intolerancia o toxicidad o suplantar por otra. También se puede cambiar o retirar una droga para prevenir toxicidades futuras.

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 la persona. Para ampliar el tema se recomienda remitirse al capítulo correspondiente en este mismo consenso.

Embarazo: La planificación de un embarazo, así como el embarazo propiamente dicho, obliga a evaluar si es necesario un cambio en el TARV de la gestante. Para ampliar el tema se remite al capítulo respectivo de este consenso.

Simplificación: Se puede simplificar, reduciendo la cantidad de comprimidos, disminuyendo la frecuencia de las dosis, mejorando las restricciones alimentarias y reduciendo las necesidades de seguimiento clínico o de laboratorio ocasionados por el TARV. Estas acciones mejoran la calidad de vida y la adherencia de la persona.^{1,2}

Optimización: Esta estrategia consiste en cambiar a drogas con mayor barrera a la resistencia para prevenir el fallo virológico (ej. en personas con adherencia reducida).

Envejecimiento y comorbilidades: El TARV deberá modificarse teniendo en cuenta los cambios biológicos y patológicos que presente el individuo durante el transcurso de su tratamiento (ej. aumento del riesgo cardiovascular o alteraciones del metabolismo óseo o renal).

Cambio a un régimen parenteral de acción prolongada: para aliviar la fatiga de la toma diaria de comprimidos, para disminuir el estigma potencial o las preocupaciones de divulgación asociadas con la toma diaria de medicamentos orales y en casos de restricción de la vía oral.

PRINCIPIOS GENERALES

Es recomendación de este consenso llevar a cabo evaluaciones periódicas para determinar si la persona efectivamente tolera y está satisfecha con su tratamiento antirretroviral (TARV). Asimismo, se debe considerar la posibilidad de evaluar la posibilidad de ofrecer un TARV que, además de mantener la supresión virológica, contribuya a mejorar otros parámetros clínicos y la calidad de vida de las personas **(AIII)**.

El objetivo del cambio es siempre mantener la supresión virológica mejorando aspectos tales como tolerancia, toxicidad presente o posible a largo plazo, adherencia, interacciones con otras drogas y resistencias futuras.

En ausencia de fallo o resistencia archivada el cambio de esquema a drogas de la misma familia o de familias distintas que tengan alta barrera genética suele ser seguro. Estas personas se pueden beneficiar con cualquiera de los tratamientos de primera línea para individuos *naïve* **(AI)**.

Cuando existen antecedentes de fracaso virológico o resistencia primaria a las drogas, es esencial realizar una revisión de los resultados de las pruebas de resistencia acumulada y evaluar la respuesta clínica y virológica a los esquemas anteriores antes de seleccionar un nuevo régimen. En personas con falla documentada de un régimen que incluye drogas con baja barrera genética (ej.: INNTI, elvitegravir, raltegravir, lamivudina o emtricitabina), se debe suponer que existe resistencia a los mismos (resistencia inferida). Cuando no se está seguro de la resistencia previa, generalmente no es recomendable cambiar el TARV, a menos que sea probable que el nuevo régimen sea de alta barrera genética y tan activo contra el virus potencialmente resistente como el régimen supresor actual.

La realización de pruebas genotípicas de ADN proviral pueden ser útiles en personas con antecedentes de fracasos previos o múltiples regímenes ARV anteriores, pero los resultados deben interpretarse con precaución, porque es posible que no se detecten mutaciones de resistencia existentes o que detecten mutaciones de resistencia no consistentes con la respuesta clínica al tratamiento. La aplicación clínica de estos ensayos sigue siendo controversial y no está recomendada de rutina.³ Al momento de la edición de este consenso las pruebas genotípicas en ADN proviral no se encuentran disponibles para su uso en la práctica diaria en Argentina.

Por todo lo anteriormente expresado, se recomienda la consulta a un especialista en VIH cuando se contemple el cambio de TARV para una persona con antecedentes de resistencia a una o más clases de medicamentos.

Se debe evaluar que no existan interacciones entre la nueva medicación y la medicación habitual de la persona. Además, la suspensión de algunos ARV también puede requerir el ajuste de la dosis de los fármacos concomitantes (ej. RTV o COBI).

Cuando se cambia el TARV en una persona con coinfección activa por el virus de la hepatitis B (VHB), se debe continuar con tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o tenofovir alafenamida (TAF) como parte del nuevo régimen, a menos que se utilice otro antiviral contra el VHB, por ejemplo, entecavir. Tanto TDF como TAF son activos contra el VHB y se pueden usar como monoterapia contra este virus.^{4,5} Antes de un cambio de TARV se debe evaluar el estatus serológico del sujeto frente a VHB y vacunar si es necesario.

Si una persona tolera bien el régimen de tratamiento que está recibiendo, aunque este no sea un esquema preferido o de primera línea y no existe otro motivo para el cambio, lo puede seguir recibiendo.

Después de un cambio de tratamiento, las personas deben ser evaluadas de cerca durante los 3 primeros meses para verificar la tolerancia al nuevo esquema. Es conveniente realizar un estudio de carga viral entre las 4 a 8 semanas de iniciado el cambio.

I- CAMBIO DE TARV EN PERSONAS CON CARGA VIRAL SUPRIMIDA Y SIN ANTECEDENTE DE FALLO VIROLÓGICO

Los cambios pueden realizarse suplantando o suprimiendo drogas

A-Cambio a régimen de tres drogas

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.

Cambio a un INSTI:

Esta familia de drogas son actualmente las preferidas por todas las guías de tratamiento antirretroviral. Dolutegravir y bictegravir son de elección habida cuenta de su excelente tolerabilidad, una sola toma diaria, mínimas interacciones medicamentosas y elevada barrera genética.

Cambio a bicitegravir:

- GS-380-1878: en este estudio sujetos con un régimen supresivo con IP potenciado + 2 INTR fueron randomizados a rotar a bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida o se mantuvieron con el mismo esquema (n= 577). A la semana 48 se demostró la no inferioridad del esquema con INSTI (CV suprimida en 89% de las personas que continuaron con IP potenciado vs 92% en los que rotaron a bicitegravir).⁶
- GS-380-1961: en este estudio los sujetos que venían con un esquema antirretroviral supresivo basados en elvitegravir/cobicistat o atazanavir-ritonavir fueron randomizados a continuar con el mismo esquema o rotar a bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (n= 470). A la semana 48 las tasas de supresión virológica fueron similares (95% para los que mantuvieron el esquema primario vs 96% para los que rotaron a la rama con bicitegravir).⁷
- GS-380-4030: los participantes fueron randomizados a permanecer con un esquema basado en dolutegravir (con tenofovir alafenamida-emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina) o rotar a bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida. A la semana 48 la rama con bicitegravir demostró no inferioridad en relación al esquema basal con dolutegravir. Cabe destacar que el 25% de los participantes en este estudio tenían resistencia a INTR y ambas ramas mostraron similar eficacia. Hubo mayor ganancia de peso en individuos que rotaron de tenofovir disoproxil fumarato a tenofovir alafenamida sin diferencias significativas entre bicitegravir y dolutegravir.⁸

Cambio a dolutegravir:

- NEAT022: en este estudio individuos de 50 años o más y con un score de Framingham de 10% o mayor fueron randomizados a permanecer en un régimen supresivo con IPr (más 2 INTR) o rotar a dolutegravir (n= 415). A la semana 48 no hubo diferencias estadísticamente significativas en el control virológico, pero si una importante diferencia en los parámetros lipídicos y el riesgo cardiovascular en favor de la rama dolutegravir. En un análisis posterior se observó un modesto aumento de peso a la semana 48 en la rama que cambió a dolutegravir sin impacto metabólico negativo.^{9,10}
- STRIVING: los participantes de este estudio fueron randomizados a rotar a abacavir-lamivudina-dolutegravir por 48 semanas (rama de rotación precoz) o a permanecer en su régimen supresivo actual por 24 semanas y luego rotar al esquema con dolutegravir (rama de rotación tardía) (n= 553). En el primer análisis de la semana 24 no hubo diferencias significativas en el control virológico. A la semana 48, 83 y 92% de los sujetos estaban con carga viral suprimida en la rama de rotación precoz versus tardía respectivamente. Eventos adversos fueron más frecuentes con abacavir-lamivudina-dolutegravir (66%) en relación a la rama que sostuvo su esquema primario (47%) en semana 24.¹¹

Cambio a un INNTI:

Varios estudios han evaluado la eficacia de cambiar un INNTI a otro de la misma clase de drogas o bien de otras familias de antirretrovirales a INNTI. Cambios de un IP/r a doravirina o rilpivirina se han acompañado de mejoras en el perfil lipídico y efectos adversos gastrointestinales. Cambiar de un régimen con efavirenz a otro con rilpivirina mantiene la supresión virológica con mejoría de los síntomas vinculados al SNC.¹²

Cambio a doravirina:

- DRIVE SHIFT: en este estudio los participantes fueron asignados a permanecer con su esquema supresivo o rotar desde IP/r, elvitegravir/cobicistat u otro INNTI a doravirina. A la semana 24 la supresión virológica fue del 94% entre quienes rotaron a doravirina y del 95% en quienes permanecieron con su esquema basal. A la semana 48 se mantuvo la no inferioridad con mejoría de los parámetros lipídicos en la rama doravirina.¹³

Cambio a rilpivirina:

- GS-366-1160: se randomizaron participantes a permanecer en su esquema basal supresivo con efavirenz/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina o cambiar a un esquema de rilpivirina-tenofovir alafenami-

da-emtricitabina. A la semana 48 el control virológico fue del 90% en la rama que rotó al esquema con rilpivirina versus 92% en los sujetos que mantuvieron su esquema basal. Se observaron mejoras francas en la densidad mineral ósea y en los parámetros de función renal en la rama que cambió a rilpivirina. No se observaron diferencias significativas en los valores lipídicos, probablemente porque el cambio de efavirenz a rilpivirina (descenso de lípidos) se acompañó de un cambio de tenofovir disoproxil fumarato a tenofovir alafenamida (peor perfil lipídico con tenofovir alafenamida).¹⁴

- SPIRIT: se comparó permanecer en un régimen supresivo con IP/r versus rotar a un solo comprimido de rilpivirina-tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina. A la semana 24 el control virológico fue comparable entre las ramas con mejoría ostensible de los valores lipídicos y efectos adversos gastrointestinales en la rama rilpivirina.¹⁵

Cambio de tratamiento dentro de una misma familia de drogas:

El cambio de viejas drogas dentro de la familia de INTI (AZT) a drogas más nuevas (TDF o TAF) reducen la toxicidad. Pasar de ABC a TDF o TAF se recomienda en aquellos casos de riesgo cardiovascular aumentado. Rotar desde TDF a TAF o ABC es una estrategia recomendada en sujetos con disminución de la densidad mineral ósea o con insuficiencia renal. Se debe considerar que el uso de tenofovir alafenamida, especialmente en combinación con dolutegravir o bictegravir, se ha asociado a ganancia de peso.¹⁶⁻¹⁹ En aquellas personas con manifiesta ganancia de peso en un régimen con tenofovir alafenamida podrían beneficiarse con el cambio a tenofovir disoproxil fumarato ya que se ha visto que desempeña un papel como factor protector para el incremento de peso **(CIII)**.

Cambio a tenofovir alafenamida:

- Study 109: 1436 participantes recibiendo tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina en combinación con elvitegravir/cobicistat, atazanavir-ritonavir o efavirenz fueron asignados a permanecer en régimen actual supresivo o rotar a tenofovir alafenamida/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat. Los sujetos que rotaron de esquema no tuvieron menor eficacia virológica y presentaron mejoras en los parámetros de tubulopatía proximal renal y densidad mineral ósea, pero con aumento del colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos.¹⁶ Similares resultados se observaron en el estudio EMERALD y GS-311-1089.^{20,21}

Cambio a abacavir:

- ASSURE: evaluó el cambio de tenofovir disoproxil fumarato a abacavir, ambos con atazanavir-ritonavir. Demostró similar control de carga viral junto con mejoría de marcadores de función renal y ósea a las 24 semanas.²²

Tabla 1: Cambio a un INSTI

Esquema primario	Cambio	Comentarios	Estudio específico
IP/r + 2 INTI	BIC/FTC/TAF	Comprimido único Mejoría de los TG y relación CT:HDL	GS-380-1878
EVGc/FTC/TAF o EVGc/TDF/FTC	BIC/FTC/TAF	Comprimido único Menor riesgo de interacciones medicamentosas	GS-380-1961
IP/r + 2 INTI	DTG + 2 INTI	Mejor perfil lipídico Menor riesgo CV	NEAT022

IP/r + 2 INTI INNTI + 2 INTI INSTI + 2 INTI	ABC/3TC/DTG	Comprimido único	STRIIVING
---	-------------	------------------	-----------

Tabla 2: Cambio a un INNTI

Esquema primario	Cambio	Comentarios	Estudio específico
IP/r o EVG/c o INNTI + 2 INTI	DOR/TDF/3TC	Comprimido único Perfil lipídico (vs IP/r)	DRIVE SHIFT
IP/r + 2 INTI	RPV/TAF/FTC (coformulación con TAF no disponible en Argentina)	Comprimido único Mejor perfil lipídico Mejor tolerancia GI	SPIRIT

Tabla 3: Cambios dentro de una misma familia de ARV

Esquema primario	Cambio	Comentarios	Estudio específico
DTG + TAF/FTC o TDF/FTC	BIC/TAF/FTC o DTG + TAF/FTC	Comprimido único (BIC). Esquemas con TAF mayor ganancia de peso (sin diferencias entre BIC y DTG)	GS-380-4030
EFV/TDF/FTC	DOR/TDF/3TC	Mejor perfil lipídico. Mejor perfil toxicidades de SNC Menor interacciones medicamentosas. Mayor barrera genética.	DRIVE SHIFT
EFV/TDF/FTC	RPV/TAF/FTC (coformulación con TAF no disponible en Argentina)	Mejoría de parámetros de función renal y óseos	GS-366-1160
EVG/c o EFV + TDF/FTC	EVGc/TAF/FTC	Comprimido único. Mejoría de parámetros de función renal y óseos. Peor perfil lipídico. Interacciones medicamentosas. Baja barrera genética.	Study 109

B- Cambio a regímenes de 2 drogas: biterapia

Esta estrategia está recomendada para personas con supresión virológica (CVVIH < 50 copias/mL) durante los últimos 6 meses y solo debe plantearse en los siguientes escenarios:

- a) No haya evidencia de resistencia previa para VIH (ver luego detalles abajo)
- b) Presencia de inmunidad al VHB o en caso no ser inmune, documentar la presencia de vacunación concomitante para este.

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/TAF y como switch preventivo para prevenir toxicidades renales y/u óseas.²³⁻²⁶

Opciones preferidas (respaldadas por grandes ensayos clínicos aleatorizados):

a-Dolutegravir + lamivudina (DTG + 3TC)

Varios ensayos clínicos, entre ellos el más recientemente publicado (estudio TANGO), abierto, de fase 3, el cambio de un régimen basado en TAF (con 3 / 4 drogas) a DTG/3TC demostró una eficacia no inferior al comparador y duradera (144 semanas) en adultos con VIH-I con CV suprimida, con buena seguridad y tolerabilidad, y sin resistencia durante el período del estudio.²⁴

Este régimen no está recomendado para switch en presencia de coinfección con VHB o en personas con riesgo de adquirirla que no sean inmunes, tampoco en presencia de antecedentes de fracaso virológico previo en un régimen conteniendo INSTI o resistencia a esta familia de drogas.

En el caso de resistencia a lamivudina, el estudio prospectivo SOLAR 3D con DTG/3TC no mostró ningún efecto en la evolución de las personas respecto a fallo virológico y desarrollo de resistencia por la presencia de mutaciones archivadas (incluyendo la M184V) a la semana 96.²⁷

De todas maneras, no se recomienda con la evidencia actual el cambio a este régimen en presencia de resistencia documentada a 3TC. Solo se podría considerar como alternativa a otros esquemas bajo circunstancias especiales previa consulta con un experto **(CIII)**.

b-Dolutegravir/rilpivirina (DTG/RPV)

Este régimen está respaldado por 2 estudios idénticos, abiertos, de fase 3 (SWORD 1 Y 2) que muestran la eficacia (criterios de no inferioridad) del switch a 2 drogas (DTG/RPV) versus mantener 3-4 drogas a 3 años.²⁸

No está recomendado para personas con antecedentes de fracaso virológico previo o resistencia antirretroviral a cualquier INNTI o INSTI; o con coinfección por VHB o en riesgo de adquirir VHB que no sean inmunes a este virus.

En presencia de fallo virológico no se observó resistencia a INSTI, aunque la resistencia a los INNTI ocurrió en el 1% de los participantes recibiendo DTG/RPV.

Al momento de este consenso, no se encuentran disponibles en Argentina tanto la formulación fija de DTG/RPV como RPV en monodroga.

Opciones con menor nivel de evidencia:

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

Estos regímenes deben indicarse sólo en personas que no son elegibles para otras combinaciones de tratamientos por intolerancia o resistencia a otros fármacos (evidencia **CI**):

Darunavir/ritonavir - lamivudina (DRV/r + 3TC) :

La biterapia con darunavir/ritonavir y lamivudina demostró en el ensayo abierto, multicéntrico (DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial), una eficacia terapéutica no inferior y una tolerabilidad similar en comparación con una terapia ARV triple (conteniendo darunavir/ritonavir).

No recomendado para sujetos con coinfección por VHB.^{29,30}

Darunavir/cobicistat + rilpivirina (DRV/c + RPV):

El ensayo PROBE 2, abierto, de no inferioridad a las 24 semanas vs terapia triple en personas con CVVIH suprimida mostró que el uso de rilpivirina más darunavir potenciado con cobicistat una vez al día es un régimen efectivo con alta eficacia virológica y con las ventajas potenciales de un esquema ahorrador de INTI y sus toxicidades.³¹ En nuestro país no se encuentran disponibles RPV ni DRV/c como monodrogas.

DRV/r + DTG:

Estudio DUALIS, abierto, fase 3, randomizado, de no inferioridad evidenció que el cambio a dolutegravir + DRV/r fue no inferior a continuar con 3 drogas con CV VIH suprimida en sujetos bajo terapia que incluía DRV/r asociado a 2 INTI.³²

Tabla 4: Estudios de biterapia vs esquemas de 3 drogas

Régimen ensayado de 2 drogas (vs 3 drogas)	Estudios
3TC/DTG	Lamidol /TANGO /SALSA/RUMBA/SOLAR 3D
RPV/DTG ^a	Sword 1 y 2
3TC + DRV/r	DUAL Gesida 8014 Trial
DRV/r + DTG	Dualis
DRV/c + RPV ^a	Probe 2

a. Opciones no disponibles en Argentina

C- Cambio a drogas de acción prolongada y administración parenteral

Cabotegravir + rilpivirina

Cabotegravir (CAB) inyectable de acción prolongada (LA) está indicado, en combinación con rilpivirina (RPV) inyectable de acción prolongada (LA), para el tratamiento de la infección por el virus del VIH-1 en adultos en TARV, que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 <50 copias/ml), sin evidencia actual o previa de resistencia a INNTI e INSTI ni fracaso virológico previo a estas familias de fármacos. La FDA ya aprobó este tratamiento para personas virológicamente suprimidas a partir de los 12 años que pesen más de 35 kg.

En nuestro país tiene la aprobación regulatoria de la ANMAT para adultos mayores de 18 años, para ser aplicada en forma inyectable intramuscular (IM) cada 2 meses con una inducción oral opcional de CAB-RPV por un mes (ver inducción oral).

En el mismo día de la última dosis oral ya sea de la inducción con CAB-RPV o del TARV de base, se comienza con dos inyecciones intramusculares, una de 600 mg CAB (3 mL) y otra de 900 mg RPV (3 mL) (primera dosis de inicio). Al mes se debe administrar la misma combinación (segunda dosis de inicio) con un margen de 7 días antes o después de la fecha programada. Luego de estas dosis intramusculares de inicio se continuará con la dosificación cada dos meses (Tabla 5).

Los fármacos se administran de manera separada en la misma visita, una inyección intramuscular en cada nalga, por un profesional sanitario. En caso de imposibilidad de utilizar ambas nalgas se puede realizar las inyecciones en la misma nalga con una separación de al menos 2 cm. Se deben administrar en la zona ventroglútea (recomendada) o dorsoglútea. Es importante evaluar el índice de masa corporal (IMC) de la persona para asegurar que la aguja sea lo suficientemente larga como para alcanzar el músculo glúteo (en personas con IMC mayor a 30 se recomienda utilizar agujas de 50 mm de largo). No se recomienda la aplicación en personas con implantes o rellenos glúteos o en otras zonas por fuera de la glútea. La correcta aplicación de las inyecciones es de fundamental importancia para el éxito de la adherencia al tratamiento.³³

Inducción oral con CAB-RPV: la ventaja de esta estrategia sería evaluar posibles efectos adversos inmediatos a cualquiera de los dos medicamentos (muy infrecuentes en los ensayos clínicos) y en caso de presentarse poder suspenderlos. Actualmente hay evidencia de inicio de CAB-RPV sin esta inducción oral, por lo cual en varios países incluyendo la Argentina, la misma es optativa.

Cuando se decida realizar inducción oral, se debe tomar un comprimido de 30 mg de cabotegravir con un comprimido de 25 mg de rilpivirina, una vez al día (por al menos 28 días) con una comida. La persona que reciba la pauta oral lo hará a través de un programa para personas, ya que en nuestro medio no se comercializa CAB oral ni RPV oral como monodrogas.

Tabla 5: Administración de CAB-RPV de acción prolongada

	INYECCIONES INICIALES (separadas por un mes)	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN (separadas por dos meses)
Droga	Iniciar las inyecciones en el último día del TARV oral. Un mes más tarde, administrar la segunda de las inyecciones iniciales.	Dos meses después de la última inyección inicial y cada 2 meses en adelante
Cabotegravir	600 mg (3 mL)	600 mg (3 mL)
Rilpivirina	900 mg (3 mL)	900 mg (3 mL)

La eficacia clínica de la combinación de CAB+RPV por vía intramuscular se basa en un ensayo en fase IIb (LATTE-2)^{34,35} y tres ensayos en fase III (FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M).^{36,37,38} En los estudios ATLAS y FLAIR se demostró la no inferioridad de CAB + RPV frente a continuar con el TARV oral efectivo. El ATLAS-2M comparó la administración mensual vs la administración cada 2 meses de CAB+RPV observando la no inferioridad en la semana 152. Recientemente se presentó el estudio SOLAR estudio de fase 3b, aleatorizado (2:1), abierto, multicéntrico, de no inferioridad, que evalúa el cambio de adultos virológicamente suprimidos a CAB + RPV LA cada 2 meses en comparación con continuar BIC/FTC/TAF.³⁹ En el mes 12, CAB + RPV demostró una eficacia no inferior en comparación con BIC/FTC/TAF para la proporción de participantes con RNA de VIH-1 ≥ 50 copias/mL y < 50 copias/mL.

El número de fracasos virológicos confirmados fue escaso en todos los estudios, 19 fracasos (1%) de un total de 1.866 participantes documentados en los estudios FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M y LATTE-2. Entre los factores predictivos de fracaso virológico evaluados en un análisis multivariado en los participantes con fracaso virológico se encuentran: mutaciones archivadas de resistencia a RPV detectadas en el ADN proviral, el subtipo A6/A1 de VIH-1 (más frecuente en Rusia) y un IMC > 30 kg/m². Sólo la combinación de dos o más de estos factores se asoció con mayor riesgo de fallo de tratamiento.⁴⁰

Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron los relacionados con la reacción local en el sitio de inyección: dolor (77%), nódulos (13%), induración local (11%)³³. En general, fueron leves (70%-75%) o moderadas (27% - 36%). El 3-4% de sujetos experimentó reacciones locales en el sitio de inyección graves. La mediana de la duración de los episodios de reacciones locales en el sitio de inyección fue de 3 días. El porcentaje de sujetos que notificaron reacciones en el sitio de inyección disminuyó con el tiempo. Solo el 1% de los sujetos abandonaron el tratamiento con cabotegravir y rilpivirina inyectables a causa de reacciones locales en el sitio de inyección.³³

Al igual que otros inhibidores de integrasa e INNTI se han asociado con efectos adversos neuropsiquiátricos (Ver **capítulo toxicidades**).³³

Las ventajas de estas pautas de tratamiento con una dosificación cada dos meses son la comodidad del mismo, la mejora de la adherencia para algunos sujetos y la disminución de la presión psicológica y el estigma que puede significar la toma diaria de medicación.

Es de fundamental importancia para el éxito de este tratamiento la instrumentación de una estrategia que garantice la aplicación intramuscular por un equipo sanitario entrenado y mantener un estricto control de adherencia, ya que el no cumplimiento con las pautas establecidas en los intervalos en la aplicación podría tener como consecuencia la exposición del virus a concentraciones subóptimas de las drogas, con el consiguiente riesgo de emergencia de mutaciones de resistencia.

2. CAMBIO EN PERSONAS CON CARGA VIRAL SUPRIMIDA Y CON HISTORIA DE FALLO PREVIO

A-Baja resistencia

Algunos datos demuestran la seguridad y eficacia de los cambios dentro de la misma clase de ARV para personas con resistencia subyacente y CV suprimida durante 6 meses o más. Sin embargo, los datos son limitados con respecto a los cambios entre clases en esta población, y el respaldo para tal cambio generalmente depende de los hallazgos extrapolados de estudios que no son de optimización.

El estudio GS 4030 incluyó a 565 personas que estaban establemente suprimidas con DTG más dos INTI. Los participantes fueron aleatorizados para permanecer en su régimen actual o cambiar a BIC/FTC/TAF. Este es un cambio de un fármaco de barrera alta, DTG, a otro fármaco de barrera alta, BIC. Después de 48 semanas, los grupos tenían tasas similares de supresión sostenida. Las tasas de supresión viral fueron similares para aquellos con un historial documentado de resistencia a los INTI (aproximadamente el 25% de los participantes) y aquellos sin antecedentes de resistencia a los INTI. Los resultados de este ensayo brindan apoyo teórico a otras estrategias de optimización que incluyen el cambio de un fármaco de alta barrera a otro en el marco de un pilar de INTI similar. Este estudio también respalda la recomendación de que cuando se usan medicamentos con una alta barrera a la resistencia, uno de los INTI puede no ser activo.⁸

El estudio BRAAVE fue un estudio abierto de optimización para personas de raza negra con VIH y supresión viral ≥ 12 meses en un régimen estándar de dos INTI más un tercer agente (INSTI, INNTI o PI). Los individuos fueron aleatorizados para cambiar a BIC/FTC/TAF o para permanecer en la terapia actual (aunque los individuos en TDF fueron cambiados a TAF). El cambio a la terapia basada en BIC no fue inferior para mantener la supresión viral en comparación con la continuación de la terapia oral actual. Los regímenes de referencia incluyeron 61% INSTI, 31% INNTI y 9% IP. La resistencia inicial no afectó los resultados de la terapia. En particular, la resistencia a los INTI estuvo presente en el 14% de los participantes y el 10% albergaba la mutación M184V/I.⁴¹

El estudio EMERALD fue un estudio multicéntrico, randomizado, abierto, en el que se incluyeron participantes con CV indetectable con un esquema basado en un IP + TDF/FTC. Se incluyeron 763 sujetos a los que se rotó a DRV/COBI/TAF/FTC en una presentación co-formulada (grupo estudio) vs 378 participantes que se mantuvieron con el esquema previo (grupo control). El 58% de los participantes habían recibido previamente al menos 5 ARV y 15% presentaban antecedentes de fallo virológico a INTI, INNTI y/o IP (no a DRV). A las 48 semanas se mantuvo la supresión de la carga viral en 97,5% y 97,9% en el grupo estudio vs el grupo control respectivamente.²⁰

Hay otros estudios que no son de switch para optimización, pero se podrían extrapolar los datos. Tanto en el ensayo DAWNING como en el NADIA, la presencia de resistencia inicial a uno o ambos INTI utilizados en el nuevo régimen no redujo las tasas de supresión viral en comparación con las personas sin resistencia a los INTI. Aunque estos fueron estudios del uso de TARV en el contexto de falla virológica inicial basada en INNTI y no de optimización en personas con supresión viral, los regímenes que son efectivos durante la viremia deberían ser al menos tan efectivos en el contexto de la supresión viral en individuos con resistencia similar a ARV (resistencia a INTI, pero sin resistencia conocida o sospechada a IP o INSTI). Estos estudios respaldan que para la optimización en el contexto de la resistencia existente a los INTI, se deben incluir dos INTI (TAF o TDF más 3TC o FTC) en el régimen con un fármaco de barrera de alta resistencia totalmente activo, como DTG **(AI)**, DRV **(AI)** o BIC **(CIII)**.^{42,43}

DTG más 3TC o FTC está aprobado como estrategia de mantenimiento en personas con supresión virológica y sin antecedentes de resistencia o fracaso virológico previo. El estudio SOLAR-3D evaluó prospectivamente la capacidad de DTG/3TC para mantener la supresión virológica en adultos que cambiaron en el contexto de M184V/I y fallas virológicas múltiples. A lo largo de 96 semanas, SOLAR-3D, el ensayo prospectivo más grande que evalúa el cambio de DTG/3TC en personas con mutaciones previas asociadas a 3TC, confirma que el historial previo o la presencia actual de M184V/I no afecta la eficacia del cambio a DTG/3TC en adultos con supresión virológica y múltiples mutaciones previas.³⁹ Como se mencionó anteriormente solo se podría considerar la utilización de 3TC/DTG en contexto de fallo previo como alternativa a otros esquemas bajo circunstancias especiales previa consulta con un experto.

B- Alta resistencia:

Se refiere a personas con antecedentes de fallos al menos a 2 clases de ARV. Los datos de simplificación en esta población de personas multitratadas son escasos, debido a que habitualmente no son incluidos en los estudios clínicos.

Por tal razón debe hacerse especial hincapié en realizar exhaustiva evaluación de los tratamientos previos, mutaciones asociadas a resistencias acumuladas y en lo posible consultar con un experto, así como evidenciar la respuesta adecuada mediante la realización de CV a las 4 semanas de realizar el cambio de tratamiento.

DRV/COBI/TAF/FTC (coformulado): como se describió anteriormente esta combinación demostró ser no inferior a un esquema basado en IP fue en un estudio multicéntrico, randomizado, abierto, en el que se incluyeron algunos participantes con carga viral suprimida con historia de dos o tres fallos previos pero sin resistencia a DRV.²⁰

TAF/FTC/EVG/COBI + DRV/r: En este estudio se incluyeron 135 participantes 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 800mg. A las 48 semanas se observó superioridad de la combinación TAF/FTC/ EVG/COBI+DRV (94,4% vs 76,1%) cumpliendo los criterios de no inferioridad y superioridad ⁴⁴ En la actualidad no se recomienda la utilización de esquemas basado en EVG en personas experimentadas por su baja barrera genética.

DRV/r + DTG: Esta combinación fue evaluada en un estudio randomizado, multicéntrico abierto que incluyó participantes con CV suprimida al menos durante 6 meses y con antecedentes de fallo. Se documentó mutaciones asociadas a resistencia en ambas ramas con similar frecuencia. Se mantuvo la indetectabilidad de manera similar en el grupo estudio y control, 86.3% y 87.9% respectivamente.³²

En otro estudio multicéntrico, observacional retrospectivo, se evaluaron 87 participantes con antecedentes de fallo y CV suprimida. Más del 80% había recibido IP y 67% inhibidores de la integrasa. A las 24 semanas 93,8% de los sujetos mantenían el control virológico.⁴⁵

Esta combinación ha demostrado ser efectiva en mantener la indetectabilidad en sujetos que acumularon resistencias a 3 clases de ARV.⁴⁶

En la Tabla 6 se presentan estrategias de tratamiento no recomendadas en mono y biterapia.

Tabla 6. Estrategias no recomendadas en monoterapia y biterapia

Droga / Esquema	Resultados
MVC - RAL ⁴⁷	Baja eficacia
MVC - IP/r ⁴⁸	Baja eficacia
IP/r ⁴⁹	Baja eficacia. Viremia de bajo nivel no asociadas a mutaciones de resistencia
DTG ⁵⁰	Baja eficacia. Fallo virológico. Emergencia de mutaciones asociadas a resistencia

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Nachea 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.
- Wirlden M, Soulie C, Valantin MA, et al. Historical HIV-RNA resistance test results are more informative than proviral DNA genotyping in cases of suppressed or residual viraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66(4):709-712.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *HEPATOLOGY*. 2018;67(4):1560-1599.
- 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 randomized, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2016;3(4):e158-165
- Daar E, DeJesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomized, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5:e347-e356.
- Kityo C, Hagins D, Koenig E, et al. Switching to Fixed-Dose Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Active-Controlled, Phase 3, Noninferiority Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;82:321-8.
- Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF, et al. Switching to Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed Adults With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e485-e493.
- Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, et al. Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. *AIDS*. 2017;31:2503-14.
- Waters L, Assoumou L, González-Cordón A, et al. Limited Weight Impact After Switching From Boosted Protease Inhibitors to Dolutegravir in Persons With Human Immunodeficiency Virus With High Cardiovascular Risk: A Post Hoc Analysis of the 96-Week NEAT-022 Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2023;76:861-70.

11. 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;22:295-305.
12. 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;14:216-33.
13. Johnson M, Kumar P, Molina JM, et al. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;81:463-72.
14. Dejesus E, Ramgopal M, Crofoot G, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomized, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV.* 2017;4:e205-e213.
15. Palella FJ Jr, 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.
16. 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 randomized, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:43-52.
17. Kanters S, Renaud F, Rangaraj A, et al. Evidence synthesis evaluating body weight gain among people treating HIV with antiretroviral therapy - a systematic literature review and network meta-analysis. *eClinicalMedicine* 2022;48:101412.
18. Bosch B et al. Weight and metabolic changes after switching from tenofovir alafenamide (TAF)/emtricitabine (FTC)+dolutegravir (DTG), tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/FTC+DTG and TDF/FTC/efavirenz (EFV) to TDF/lamivudine (3TC)/DTG. *Clin Infect Dis* 2022 Dec 15; [e-pub].
19. Palella FJ et al. Weight gain and metabolic effects in persons with HIV who switch to ART regimens containing integrase inhibitors or tenofovir alafenamide. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2023 Jan 1; 92:67.
20. Orkin C, Molina JM, Negredo E, Arribas JR, et al. EMERALD study group. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2018 Jan;5(1):e23-e34.
21. 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 randomized, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV.* 2016:e158-65.
22. Wohl DA, Bhatti L, Small CB, et al. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine + atazanavir. *HIV Med.* 2016;17:106-17.
23. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31834000>
24. Osiyemi O et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine (DTG/3TC) versus continuing a tenofovir alafenamide-based 3- or 4-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults living with HIV-1: results through week 144 from the phase 3, non-inferiority TANGO randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2022;75(6):975-986.
25. Joly V, et al. LAMIDOL Study Group. Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). *J Antimicrob Chemother.* 2019 Mar 1;74(3):739-745.
26. Underwood M, et al. Archived resistance and response to <40 c/mL & TND-DTG/3TC FDC at week 48 in SALSA. *Top Antiv Med.* 2022;30(1 suppl):184
27. Blick G, Cerreta E, Mancini C, et al. Prior M184V/I and multiple prior virological failures have no impact on the efficacy of switching HIV+ adults to DTG/3TC through 96Wks in SOLAR-3D. 12th IAS Conference on HIV Science, Brisbane 2023. Abst OAB0202.
28. van Wyk J, Orkin C, Rubio R, et al. Brief Report: Durable Suppression and Low Rate of Virologic Failure 3 Years After Switch to Dolutegravir + Rilpivirine 2-Drug Regimen: 148-Week Results From the SWORD-1 and SWORD-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020 Nov 1;85(3):325-330.

29. Figueroa MI, Sued OG, Gun AM, et al. DRV/R/3TC FDC for HIV-1 treatment naive patients: week 48 results of the ANDES study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2018. Boston, MA. Disponible en :https://www.croiconference.org/wpcontent/uploads/sites/2/posters/2018/1430_Cahn_489.pdf.
30. Pulido F et al. DUAL-GESIDA-8014-RIS-EST45 Study Group. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2112-2118.
31. Maggiolo F et al. Rilpivirine plus cobicistat-boosted darunavir as a two-drug switch regimen in HIV-infected, virologically suppressed subjects on steady standard three-drug therapy: a randomized, controlled, non-inferiority trial (PROBE2). *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(5):1332-1337.
32. Spinner CD, Kümmerle T, Schneider J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir With Boosted Darunavir in Virologically Suppressed Adults With HIV-1: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3, Noninferiority Trial: The DUALIS Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(9):ofaa356.
33. Informe de Posicionamiento Terapéutico de la combinación de cabotegravir (Vocabria®) y rilpivirina (Rekombys®) inyectables en la infección por VIH. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-086-2023-Vocabria.pdf> Acceso: 18 de agosto de 2023
34. Margolis D.A., Gonzalez-Garcia J., Stellbrink H.J et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomized, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10101):1499-1510.
35. Smith G.H.R., Henry W.K., Podzamczar D., et al. Efficacy, Safety, and Durability of Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine in Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: 5-Year Results From the LATTE-2 Study. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(9):ofab439.
36. Orkin C., Oka S., Philibert P., Brinson, C. et al. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomized, open-label, phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV*. 2021;8:e185-e196.
37. Swindells S., Lutz T., van Zyl L., et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV-1 treatment: ATLAS week 96 results. *AIDS*. 2021.
38. Jaeger H., Overton E.T., Richmond G., et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 96-week results: a randomized, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV*. 2021;8(11):e679-e689.
39. Acosta RK, Willkom M, Andreatta K, et al. Switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) from dolutegravir (DTG)+F/TAF or DTG+F/tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in the presence of pre-existing NRTI resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(3):363-371.
40. Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. *AIDS*. 2021;35(9):1333-1342.
41. Hagins D, Kumar P, Saag M, et al. Switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in Black Americans with HIV-1: a randomized phase 3B, multicenter, open-label study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;88(1):86-95.
42. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(3):253-264.
43. Paton NI, Musaazi J, Kityo C, et al; NADIA Trial Team. Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2022;9(6):e381-e393.
44. 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
45. Pasquau J, García-Vallecillos C, Muñoz L et al. Effectiveness and safety of a dual Therapy with boosted Darunavir and Dolutegravir in patients with an Advanced HIV Infection HIV Drug Therapy, Glasgow 2018 . Glasgow , Scotland Poster P071

46. Vizcarra P, Fontecha M, Monsalvo M et al Efficacy and safety of dolutegravir plus boosted-darunavir dual therapy among highly treatment-experienced patients *Antivir Ther* 2019;24:467-471
47. 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
48. Pett SL, Amin J, Horban A et al. 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(1):122-32
49. Guiguet M, Ghosn J, Duvivier C, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy as 2787 a maintenance strategy: an observational study. *AIDS* 2012;26(18):2345-50 36.
50. Wijting I, Rokx C, Boucher C, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2017;4(12):e547-e554.

Capítulo V

Farmacología de las drogas antirretrovirales

Coordinador:

Ezequiel Córdova

Autores:

Julieta Camporro, Ezequiel Córdova,
Verónica Mingrone, Sergio Sciannameo.

sadi

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se dispone de un elevado número de fármacos antirretrovirales con diferentes características farmacológicas (posología, **vías de administración**, 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 (ARV) (Tablas 1-6)
- Consideraciones ante una interrupción o cambio de TARV
- Manejo del retraso de dosis e interrupción del tratamiento antirretroviral de acción prolongada (**Tabla 8**)
- Recomendaciones para el uso de ARVs en personas con trastornos de deglución (**Tabla 7**)
- El monitoreo terapéutico y los ajustes de dosis en insuficiencia hepática (**Tabla 9**) y en insuficiencia renal (**Tablas 10-11**)
- Las principales interacciones medicamentosas contraindicadas por riesgo elevado de morbilidad según patología (**Tabla 12**)

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

Fármaco	Vida media ^a	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 IH ^b
Emtricitabina	10 hs./>20 hs.	Excreción renal (86%)	Con o sin alimentos	200 mg QD Ajuste de dosis en IR ^c
Lamivudina	5-7 hs./18-22 hs.	Excreción renal (70%)	Con o sin alimentos	150 mg BID 300 mg QD Ajuste de dosis en IR ^c
Tenofovir disoproxil fumarato	17 hs./>60 hs.	Excreción renal	Con o sin alimentos	300 mg QD Ajuste de dosis en IR ^b
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 IR ^b

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

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

^aVida media plasmática / vida media intracelular.

^bAjuste de dosis en insuficiencia hepática. Ver sección correspondiente en este capítulo.

^cAjuste de dosis en insuficiencia renal. Ver sección correspondiente en este capítulo.

Tabla 2. Características de los INNTI ^{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 <i>Lead in:</i> 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: Dosis de carga: RPV 900 mg/3 mL IM una vez al mes por 2 dosis. A partir de ese momento (fase de continuación) RPV 900 mg/3 mL IM cada 2 meses. 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 IP ^{1,2,3}

Fármaco	Vida media	Eliminación/metabolismo	Restricciones alimentarias	Recomendaciones posológicas (adultos)
Darunavir	15 hs. (con RTV) 7 hs. (con COBI)	Sustrato e inhibidor de CYP3A4. Inductor de CYP2C9.	Con alimentos	Personas sin TARV previo o experimentados sin mutaciones de DRV: DRV 800 mg + RTV 100 mg QD o COBI 150 mg QD. Personas 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-MAR, embarazo o personas 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 INSTI ^{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): <ul style="list-style-type: none"> Aplicación mensual: Dosis de carga: CAB 600 mg/3 mL IM × 1 dosis Fase de continuación: CAB 400 mg/2 mL IM una vez por mes. Aplicación cada 2 meses: Dosis de carga: CAB 600 mg/3 mL IM una vez al mes por 2 dosis. A partir de ese momento (fase de continuación) CAB 600 mg/3 mL IM cada 2 meses 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 personas experimentadas con inhibidores de integrasa: con alimentos.	Personas sin uso previo de inhibidores de integrasa: 50 mg QD. Personas sin uso previo de inhibidores de integrasa con uso concomitante de rifampicina o EFV: 50 mg BID. Personas 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	Personas <i>naive</i> o como <i>switch</i> en aquéllos recibiendo RAL 400 mg BID como esquema de 1ra. línea: 1200 QD (2 tabletas de 600 mg). Personas experimentadas 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, unión y cápside ^{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 CYP3A incluyendo IP con o sin inductores del CYP3A: 150 mg BID. Coadministrado con INTI, T20, NVP, RAL, y otras drogas que no son inductoras ni inhibidoras del CYP3A: 300 mg BID. Coadministrado con inductores del CYP3A, incluyendo EFV, ETR, etc. (sin inhibidores del CYP3A): 600 mg BID
Enfuvirtide	3,8 hs.	Metabolismo proteico	----	90 mg (1 mL) subcutáneo BID
Fostemsavir	11 hs	Hidrólisis (esterasas). Sustrato del CYP3A4	Con y sin alimentos	600 mg BID
Lenacapavir (aún no disponible en Argentina)	Oral: 10–12 días SC: 8–12 semanas	Sustrato de CYP3A (menor), UGT1A1 (menor) Inhibidor de CYP3A4 (moderado)	Oral: con y sin alimentos	Inicio: Opción 1 • Día 1: 927 mg SC x 1 dosis + 600 mg VO x 1 dosis • Día 2: 600 mg VO x 1 dosis Opción 2 • Día 1: 600 mg VO x 1 dosis • Día 2: 600 mg VO x 1 dosis • Día 8: 300 mg VO x 1 dosis • Día 15: 927 mg SC x 1 dosis Dosificación de mantenimiento: • 927 mg por inyección SC cada 6 meses a partir de la fecha de la última inyección (+/-2 semanas)

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

Tabla 6. Potenciadores farmacocinéticos ^{I-3,6-B}

Fármaco	Vida media	Eliminación / metabolismo	Restricciones alimentarias	Recomendaciones posológicas (adultos)
Cobicistat	3-4 hs.	Sustrato de CYP3A, y en menor medida de CYP2D6. Inhibidor de CYP3A.	Con alimentos	150 mg QD. Sin actividad antirretroviral. Coformulado con EVG/COBI y DRV/COBI. Con TDF no recomendado en personas 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 PARA LA ADMINISTRACIÓN DE ARV EN PERSONAS CON TRASTORNOS DE LA DEGLUCIÓN

En ciertos escenarios clínicos tales como personas con trastornos de la deglución o deterioro del sensorio se requiere formulaciones parenterales u orales alternativas (jarabes, granulados, dispersables etc). Hasta el momento la disponibilidad de las mismas es muy limitada, por lo que una opción sería la administración de ARV orales por sonda nasointestinal, para lo cual se deberá tener en cuenta si la forma farmacéutica permite o no formular soluciones y otras precauciones para su administración. La alteración de algunas formulaciones orales puede repercutir en la absorción del fármaco.

La siguiente tabla describe las formulaciones para administración enteral disponibles, consideraciones para su administración en personas con trastornos de la deglución y formulaciones alternativas.

Tabla 7. Administración de antirretrovirales en personas con trastornos de la deglución ⁹⁻¹⁵

ARVs	Partir/triturar	Disolver en agua o comida semisólida	Formulaciones alternativas	Observaciones
Abacavir/lamivudina	X	X	Jarabe y comprimidos dispersables.	
Lamivudina	✓	✓	Jarabe	Comprimidos: Pulverizar y dispersar en 20 mL de agua
Emtricitabina/tenofovir fumarato o lamivudina/tenofovir fumarato	✓	✓	X	Pulverizar y dispersar en 10 mL de agua

Tenofovir alafenamida/ emtricitabina	✓ Puede partirse en dos	✗	✗	
Efavirenz	✓ (comprimidos)	✓ con comida	✗	Se puede partir también de las cápsulas. Para ambos pulverizar y dispersar en 20 mL de agua
Efavirenz/tenofovir fumarato/ Emtricitabina	✗	✗	✗	
Rilpivirinal	✗	✗	✓ Rilpivirina para aplicación IM de acción prolongada.	Es insoluble en agua en un amplio rango de pH. Rilpivirina de acción prolongada se utiliza en asociación con cabotegravir.
Doravirina	✗	✗	✗	
Doravirina/ lamivudina/tenofovir fumarato	✗	✗	✗	
Etravirina	✓	✓	✗	Pulverizar y dispersar en 10 mL de agua
Darunavir	✓	✓	✓	
Lopinavir/ritonavir	✗	✗	✓	Se puede utilizar la presentación en jarabe
Darunavir/cobicistat/ tenofovir alafenamida/ emtricitabina	✓ Puede partirse en dos	✗	✗	
Rilpivirina/ Emtricitabina/ tenofovir fumarato	✗	✗	✗	Rilpivirina es insoluble en agua
Dolutegravir	✓	✓	Comprimidos dispersables: dosis 30 mg	
Dolutegravir/ lamivudina				Sin datos
Dolutegravir/ lamivudina/abacavir	✓	✓	✓ formulación dispersable disponible 5/30/60	Debe consumirse inmediatamente.
Raltegravir	✗	✗	✓ Granulado para suspensión oral.	Pulverizar y dispersar en 20 mL de agua. También en presentación de granulado en sobres.
Bictegravir/ emtricitabina/ tenofovir alafenamida	✓ Puede partirse en dos	✗	✗	
Dolutegravir/ Lami- vudina/tenofovir	✗	✗	✗	

Dolutegravir/ emtricitabina/ tenofovir alafenamida/	X	X	X	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/ tenofovir alafenamida	✓ Puede partirse en dos	✓	X	Puede disolverse en 120 mL de agua
Cabotegravir	X	X	✓ Cabotegravir para aplicación IM de acción prolongada.	Cabotegravir de acción prolongada se utiliza en asociación con rilpivirina.

Indicaciones a la hora de administrar antirretrovirales por sonda enteral:

- No añadir directamente el fármaco a la bolsa de nutrición enteral.
- Cada fármaco debe administrarse individualmente, utilizando jeringas distintas en cada administración para evitar interacciones y lavar la sonda con 10-30 mL de agua tras la administración de cada fármaco.
- Procurar administrar las formas farmacéuticas en orden de menor a mayor viscosidad, para evitar la obstrucción de la sonda.

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS ANTE INTERRUPCIÓN O CAMBIO DE ARV

I. 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 personal). 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.^{1,16-19} Por todo lo expuesto, ante la eventual necesidad de interrumpir el TARV se recomienda:

I.a. Personas recibiendo INTI + INNTI: suspender el INNTI (vida media prolongada) y continuar con los INTI 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.: DRV/r) por al menos 4 semanas. Esta estrategia tendría un menor riesgo de aparición de mutaciones de resistencia que la opción previa **(AII)**.

I.b. Personas recibiendo INTI + IP (vidas medias similares): suspender todas las drogas simultáneamente **(AII)**.

I.c. Personas recibiendo INTI + INSTI (vidas medias similares): suspender todas las drogas simultáneamente **(AIII)**.

I.d. Personas 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

I.e. Manejo de dosis perdidas de CAB - RPV de acción prolongada.

CAB y RPV de acción prolongada tienen vidas medias largas (tabla 2 y 4) por lo que puede haber concentraciones detectables durante ≥ 12 meses después de la última dosis (cola farmacocinética).²⁰ Por este motivo las personas que retrasen o interrumpan un tratamiento antirretroviral de acción prolongada sin comenzar un régimen oral podrían tener un mayor riesgo de fracaso virológico con desarrollo de resistencia a las drogas. Las personas deben ser informadas de este riesgo.

Si se prevé un retraso de una visita programada de aplicación cada dos meses por más de 7 días, se debe comenzar una terapia oral puente hasta la siguiente inyección (máximo 2 meses). Si bien la mayor evidencia es con CAB - RPV oral, también se puede usar como puente otros regímenes orales, idealmente basados en INI. Para puentes orales que duren más de dos meses, no se recomienda usar CAB - RPV oral. En el caso de inyecciones perdidas no planificadas (más allá de la ventana de 7 días), se debe considerar la reevaluación para determinar si la persona aún es un candidato adecuado para continuar con el tratamiento de acción prolongada (tabla 8).⁵

Tabla 8. Manejo de dosis perdidas de cabotegravir y rilpivirina de acción prolongada

Inyecciones perdidas planificadas (>7 días)

Comenzar con la terapia oral puente aproximadamente 2 meses después de la última inyección de CAB y RPV y continuar hasta un máximo de 2 meses	Terapia oral puente ≤ 1 mes: reanudar con el esquema de inyecciones cada dos meses el mismo día de la última dosis oral
	Terapia oral puente > 1 mes: reanudar las inyecciones el mismo día de la última dosis oral y al mes siguiente. Luego continuar cada dos meses.

Inyecciones perdidas no planificadas (>7 días)

Reevaluar si la persona sigue siendo candidata adecuada para la terapia inyectable	≤ 1 mes desde la fecha estipulada de la dosis perdida: reanudar con el esquema de inyecciones cada dos meses
	> 1 mes desde la fecha estipulada de la dosis perdida: reanudar tan pronto como sea posible las inyecciones. Aplicar dos meses en forma consecutiva. Luego continuar cada dos meses.

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)**.^{21,22}
- EFV a RPV: los niveles plasmáticos de RPV pueden ser inferiores por al menos 28 días luego del cambio. Sin embargo, en personas con carga viral indetectable se recomienda iniciar con la dosis habitual de RPV **(AIII)**.²³

- 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)**.²⁴
- EFV a MVC: dado que los niveles plasmáticos de MVC pueden disminuir,²⁵ 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 significativos.²⁶ 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 IC₉₀.²⁷ Se recomienda iniciar DTG con la dosis habitual en personas 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.²³ Debido a esto, se recomienda iniciar FTC/TDF/EVG/COBI a dosis habitual **(AII)**.²⁸
- EFV a DOR: Doravirina es un sustrato del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), efavirenz induce CYP3A4. Aunque la exposición a doravirina disminuye transitoriamente después de la interrupción del tratamiento con efavirenz, es posible que no sea necesario ajustar la dosis para mantener las concentraciones terapéuticas de al menos un fármaco durante el cambio en una población con supresión virológica.²⁹
- 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)**.³⁰
- RTV a COBI: se debe tener en cuenta que RTV y COBI tienen diferente acción sobre las diferentes isoenzimas del CYP450 (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 un esquema antirretroviral oral, empezar el mismo no más tarde de dos meses desde la última inyección de CAB - RPV.⁵

MONITOREO TERAPÉUTICO DE DROGAS

Consideraciones generales

El monitoreo terapéutico de drogas (MTD) 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.³¹⁻³³

Esta estrategia puede ser utilizada en personas tratados con IP, INNTI, INSTI y antagonistas del CCR5, ya que estos fármacos cumplen con determinadas características necesarias para la aplicación del monitoreo terapéutico.^{1, 31-37}

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

- 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 INTI 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.³⁸

RECOMENDACIONES

No se recomienda el uso rutinario del monitoreo terapéutico para el manejo del tratamiento antirretroviral en personas 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 interpersonal 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.^{1,31,35-37}

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.²⁹⁻³⁶

El monitoreo terapéutico puede ser de utilidad en situaciones clínicas puntuales **(BIII)**:^{1,11,34-36,39,41,43,44,46-54}

- 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 personas multiexperimentadas en fallo virológico que tengan cepas virales con susceptibilidad reducida a los fármacos disponibles.
- Falta de respuesta virológica esperada en personas adherentes al tratamiento.

Consideraciones para su implementación

El uso del monitoreo terapéutico para el manejo de personas 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 de la persona, 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 MTD es muy limitada.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y ANTIRRETROVIRALES

Consideraciones generales

En las personas 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 glucuronconjugación. Esto hace necesario, en algunos casos, realizar modificaciones en las dosis de los fármacos, para evitar toxicidades derivadas de dosis supraóptimas (Tabla 9).^{1,35}

Tabla 9. Ajuste de dosis de los ARV según función hepática ^{1,5,55,56}

INTI	
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
INNTI	
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	
Darunavir o Darunavir/ COBI	Puntaje Child-Pugh 5-9: no es necesario el ajuste de dosis. Puntaje Child-Pugh > 9: no recomendado.
Lopinavir/ritonavir	No hay recomendaciones, utilizar con precaución en personas con deterioro hepático
INSTI	
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 personas con deterioro hepático
Inhibidores de la unión	
Fostemsavir	No requiere ajuste de dosis
Inhibidores de la cápside	
Lenacapavir	Puntaje Child-Pugh 5-9: no es necesario el ajuste de dosis Puntaje Child-Pugh 10-15: no hay recomendaciones. Usar con precaución

INSUFICIENCIA RENAL Y ANTIRRETROVIRALES

En términos generales los únicos ARV que se ajustan a la función renal son los INTI 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 personas 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 10).

En la Tabla 11 se puede observar el ajuste de dosis de los ARV de acuerdo con la función renal.

Tabla 10. Puntos de corte del CICr para la utilización de esquemas antirretrovirales coformulados.^{1,5,55}

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

Tabla 11. Tabla de ajuste de dosis de ARV en insuficiencia renal.^{1,5,57}

Antirretroviral	Dosis en insuficiencia renal	
INTI		
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)	Dosis
	30-49	200 mg c/48 hs.
	15-29	200 mg c/72 hs.
	<15	200 mg c/96 hs.
	Personas en HD: 200 mg c/96 hs. después de la diálisis	
Lamivudina	CICr (mL/min)	Dosis
	>50	300 mg c/24 hs.
	30-49	150 mg c/24 hs.
	15-29	1 x 150 mg y luego 100 mg c/24 hs.
	5-14	1 x 150 mg y luego 50 mg c/24 hs.
	< a 5 o HD: 1 x 50 mg y luego 25 mg c/24 hs. postdiálisis	

Tenofovir	CICr (mL/min)	Dosis
	30-49	300 mg c/48 hs.
	10-29	300 mg c/72-96 hs. (dos veces por semana)
	<10	No recomendado
	HD	300 mg c/7 días (postdiálisis)
TAF/FTC	CICr (mL/min)	Dosis
	< 30	NO RECOMENDADO
	HD	1 comprimido por día
TDF/FTC	CICr (mL/min)	Dosis
	30-49	1 comprimido c/48 hs.
	<30 o HD	NO RECOMENDADO
TDF/3TC	<50 o HD	NO RECOMENDADO
INNTI		
Doravirina		NRAD. Sin datos en HD
Efavirenz		NRAD
Etravirina		NRAD
Nevirapina		NRAD
Rilpivirina		NRAD
Oral o IM		Precaución en insuficiencia renal grave o HD
IP		
Darunavir		NRAD
DRV/c	CICr < 70	No recomendado si se utiliza con TDF
DRV/c/FTC/TAF	< 30	NO RECOMENDADO
	HD	1 comprimido por día (los días de la HD administrar luego de ésta)
Lopinavir		NRAD. No utilizar QD en HD.
INSTI		
Bictegravir (BIC/FTC/TAF)	CICr < 30	No recomendado (coformulado con FTC/TAF)
Cabotegravir	CICr < 30	NRAD
	HD	Sin datos
Dolutegravir		NRAD
Elvitegravir (EVG/c /FTC/ TAF)	CICr < 30	Con FTC/TAF: no recomendado
	HD	1 comprimido por día (los días de la HD administrar luego de ésta)
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		NRAD
400 mg BID o 1200 mg QD		

Inhibidores de fusión		
Enfuvirtide		NRAD
Antagonistas de CCR5		
Maraviroc	CICr < 30 o HD	NRAD. Bajar dosis a 150 mg BID si hay hipotensión postural. No recomendado cuando se lo utiliza con potentes inhibidores o inductores del CYP450.
Inhibidores de la unión		
Fostemsavir		NRAD
Inhibidores de la cápside		
Lenacapavir		NRAD. Usar con precaución con CrCl < 15

QD: una vez por día; BID: 2 veces por día; CICr: clearance de creatinina; CYP450: citocromo P450; HD: hemodiálisis; NRAD: no requiere ajuste de dosis

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON DROGAS ANTIRRETROVIRALES

Las interacciones medicamentosas que involucran drogas antirretrovirales constituyen un elemento a tener en cuenta en la atención médica de personas con VIH.^{58,59} La mayoría de las drogas antirretrovirales son metabolizadas por el citocromo P450 (CYP450) y a su vez pueden inhibir o inducir diferentes isoenzimas del CYP450 (Tabla 1) por lo que la presencia de interacciones medicamentosas 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 personas con VIH que oscila entre un 23% y un 64%.⁵⁹⁻⁶⁸ Entre los diferentes antirretrovirales, los INNTI (EFV, NVP y ETR), y los antirretrovirales potenciados (IP y EVG/COBI) son los más frecuentemente asociados con IMCS. En Argentina, se reportó una prevalencia de IMCS del 49% en adultos y del 51% en adolescentes viviendo con VIH.^{69,70}

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 12 se enumeran las principales interacciones contraindicadas con fármacos agrupados por patología.**

Recomendaciones para la evaluación y manejo de las IMCS

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 IMCS:
 - 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 cambiar la droga antirretroviral afectada.

Tabla 12. Principales medicaciones contraindicadas en combinación con ARV según patología^{1, 71}.

Nota: 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/

Medicación	Medicaciones contraindicadas	Interacción	Resultado
Enfermedad Cardiovascular			
Amiodarona	DRV/p, EVG/c	Aumento de la concentración amiodarona de por (-) del CYP3A4.	Arritmias
Disopiramida	DRV/p, EVG/c	Aumento de la concentración de disopiramida por (-) del CYP3A4.	Arritmias
Bepridil	DRV/p, EVG/c, EFV	Aumento de la concentración de bepridil por (-) del metabolismo.	Hipotensión severa
Dofetilida	DRV/p, EVG/c DTG	Aumento de la concentración de Dofetilida por (-) del CYP3A4. Aumento de la concentración de dofetilida por (-) OCT2 (renal).	Prolongación del intervalo QT y <i>Torsade de pointes</i>
Simvastatina Lovastatina	DRV/p, EVG/c	Aumento de los niveles de simvastatina y lovastatina por (-) del CYP450.	Rabdomiólisis
Quinidina	DRV/p, EVG/c	Aumento de la concentración de quinidina por (-) del CYP3A4.	Arritmias
Apixaban Rivaroxaban	DRV/p, EVG/c	Aumento de la concentración de apixaban y rivaroxaban por (-) del CYP3A4 y la P-gp.	Hemorragias
Clopidogrel	DRV/p, EVG/c	Dism. de AUC y C _{máx} de clopidogrel por (-) del metabolismo a su forma activa.	Hemorragias
Ticagrelor	DRV/p, EVG/c	Aumento de la exposición a ticagrelor por (-) del CYP3A4.	Hemorragias
Eplerenona	DRV/p, EVG/c	Aumento de la concentración de eplerenona por (-) del CYP3A4.	Hipercalcemia
Sildenafil (HTP)	DRV/p, EVG/c	Aumento de la concentración de sildenafil por (-) del CYP3A4.	Disminución significativa de la tensión arterial.
Enfermedad Respiratoria			
Betametasona oral	CAB-RPV LA IM y VO	Disminución de las concentraciones de RPV por inducción del CYP 450	Fallo virológico/desarrollo de resistencia.

Dexametasona (dosis mayores a 16 mg)	CAB-RPV LA IM RPVVO	Disminución de las concentraciones de RPV por inducción del CYP450.	Fallo virológico/desarrollo de resistencia.
Budesonide Fluticasona Dexametasona Mometasona Triamcinolona	DRV/p, EVG/c	Aumento de la concentración del glucocorticoide por (-) del CYP3A4.	Síndrome de Cushing, supresión adrenal.
Enfermedad Neurológica o Psiquiátrica			
Midazolam oral	DRV/p, EVG/c EFV	Aumento de la concentración de midazolam por (-) del CYP3A4. Competencia a nivel del CYP450	Sedación excesiva
Midazolam iv	EFV	Competencia a nivel del CYP450	Sedación excesiva
Triazolam	DRV/p, EVG/c EFV	Aumento de la concentración de triazolam por (-) del CYP3A4. Competencia a nivel del CYP450.	Sedación excesiva
Lurasidone	DRV/p, EVG/c	Aumento de la concentración de lurasidona por (-) del CYP3A4.	Síndrome extrapiramidal, arritmias, hipotensión severa
Pimozida	DRV/p, EVG/c, EFV	Aumento de las concentraciones de pimozida.	Síndrome extrapiramidal, arritmias
Carbamazepina, Ox-carbazepina	BIC, CAB/RPV LA, CABVO, DRV/p, EVG/c, RPV, DOR, ETR, FTR.	Disminución de la concentración del antirretroviral por (+) del metabolismo.	Pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia
Fenitoína	BIC, CAB/RPV LA, CABVO, DRV/p, EVG/c, RPV, DOR, ETR, FTR.	Disminución de la concentración del antirretroviral por (+) del metabolismo.	Pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia
Fenobarbital	BIC, CAB/RPV LA, CABVO, DRV/p, EVG/c, RPV, DOR, ETR, FTR.	Disminución de la concentración del antirretroviral por (+) del metabolismo.	Pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia
Primidona	BIC, CAB/RPV LA, CABVO, DRV/p, EVG/c, RPV, DOR, ETR, FTR.	Disminución de la concentración del antirretroviral por (+) del metabolismo.	Pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia
Difenilergotamina Ergotamina.	DRV/p, EVG/c, EFV, ETR.	Aumento de los niveles de Ergotamina.	Ergotismo agudo (vasoespasmio periférico e isquemia extremidades y otros tejidos)
Enfermedad Infecciosa			
Rifabutina	CAB/RPV LA, RPV, BIC	Disminución de la concentración de RPV y BIC.	Pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia

Rifampicina Rifapentina	BIC, DRV/p, EVG/c, CAB/RPV LA, CAB VO, RPV VO, DOR, ETR, FTR.	Disminución de las concentraciones del antirretroviral por (-) CYP450.	Pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia
Ketoconazol	EFV	Disminución de los niveles de ketoconazol.	Reducción de eficacia
Griseofulvina	CAB/RPV LA	Disminución de los niveles de CAB y RPV.	Pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia
Flucloxacilina	CAB/RPV LA	Disminución de las concentraciones de CAB y RPV por (+) del CYP3A4.	Pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia
Elbasvir/Grazoprevir	DRV/p, EVG/c, FTR. EFV, ETR.	Aumento de las concentraciones de elbasvir y grazoprevir por (-) del OATPIB. Disminución de las concentraciones de elbasvir y grazoprevir por (+) del CYP3A4.	Aumento de transaminasas Disminución del efecto
Glecaprevir/Pibrentasvir	DRV/p, EVG/c, FTR. EFV, ETR.	Aumento de las concentraciones de glecaprevir/pibrentasvir por (-) del OATPIB. Disminución de las concentraciones de glecaprevir/pibrentasvir por (+) del CYP3A4.	Aumento de transaminasas Disminución del efecto
Enfermedad Digestiva			
Cisaprida	DRV/p, EFV	Aumento de los niveles plasmáticos de cisaprida por (-) CYP450.	Prolongación del intervalo QT, arritmias.
Omeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol	RPV oral	Disminución de los niveles de RPV por aumento de pH gástrico.	Pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia
Sucralfato	BIC	Disminución de la absorción de BIC por quelación por Al en sucralfato.	Pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia
Domperidona	BIC, DRV/p	Aumento de la exposición a domperidona por (-) del CYP450.	Síndrome extrapiramidal, arritmias.

Tabla 13. Asociaciones no recomendadas e interacciones entre ARV ^{1,71-73}

Antirretroviral	Asociación no recomendadas e interacciones
FTC	3TC (asociación contraindicada)
EFV	INNTI (asociación contraindicada) DRV/r 800/100 mg c/24 hs. (utilizar DRV/r 600/100 mg c/12 hs.) DRV/c (asociación contraindicada) LVP/r: considerar LVP/r 500/125 mg c/12 hs. (5 comprimidos de 100/25mg por toma) MVC: utilizar MVC 600 mg c/12 hs. EVG/c (asociación contraindicada) BIC (asociación contraindicada) RAL 1200 mg QD (asociación contraindicada)
NVP	INNTI (asociación contraindicada) DRV/c (asociación contraindicada) EVG/c (asociación contraindicada) RAL 1200 mg QD (asociación contraindicada) BIC (asociación contraindicada)
ETR	INNTI (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	INNTI (asociación contraindicada)
DRV/c o DRV/r	EVG/c (asociación contraindicada)
DTG	ETR o EFV (si no va asociada a IP) utilizar DTG 50 mg c/12 hs. Evitar en personas con resistencia a inhibidores de integrasa. TPV/r (utilizar DTG 50 mg c/12 hs. Evitar en personas con resistencia a inhibidores de integrasa.
EVG/c	Viene combinado con TDF+FTC o TAF+FTC por lo que no debe asociarse a otros ARV que contengan estas drogas u otros potenciadores
MVC	IP (utilizar dosis de MVC 150 mg c/12 hs.)

BIBLIOGRAFÍA

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Mayo 2023. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new>. Acceso 10 de agosto 2023.
2. Ribera E, Tuset M, Martín 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/prescribing_resources/pdfs/000/000/037/original/Food_ARVs_2022_Oct.pdf?1666271575. Acceso 10 de agosto de 2023.
4. Summary of product characteristics for TIVICAY in the EU. Disponible en: <http://www.tivicay.com/EUSmPC.aspx>. Acceso 10 de agosto de 2023.
5. Vocabria. Resumen del producto. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_es.pdf. Acceso 10 de agosto de 2023.
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 10 de agosto de 2023.
8. Ritonavir Mylan. Información del producto. Disponible en : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ritonavir-mylan-epar-product-information_es.pdf. Acceso 01 de agosto de 2023.
9. Antiretroviral Formulations for Swallowing Difficulties. HIV drug interactions 2022. University of Liverpool. Disponible en www.hiv-druginteractions.org/prescribing_resources/hiv-guidance-swallowing. Acceso 30 de julio de 2023.
10. Prospecto de Complera. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul>. Acceso 30 de julio de 2023.
11. Symtuza. Información del producto. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symtuza-epar-product-information_es.pdf. Acceso 30 de julio de 2023.
12. Dovato. Summary of product characteristics in the EU. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dovato-epar-product-information_es.pdf. Acceso 30 de julio de 2023.
13. Prospecto de Tri-Zevuvir. Disponible en: <https://richmondlab.com/ar/productos/infectologia/Tri-Zevuvir/Tri-Zevuvir.pdf>. Acceso 12 de julio de 2023.
14. Prospecto de Genvoya. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>. Acceso 30 de julio de 2023.
15. Vázquez López C, Suárez Santamaría M, Piñeiro Corrales G. Medisonda®. Versión 2.0 [software]. Actualizado 2 noviembre 2023. Servicio de Farmacia. Gerencia de Gestión Integrada de Vigo. Servicio Gallego de Salud. Vigo. Acceso 5 de noviembre de 2023.
16. 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.
17. Taylor S, Boffito M, Khoo S, et al. Stopping antiretroviral therapy. *AIDS* 2007;21:1673–82.
18. 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.
19. 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.

20. Hodge D, Back DJ, Gibbons S, Khoo SH, Marzolini C. Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(7):835-853.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Yee et al. Evaluation of Doravirine Pharmacokinetics When Switching from Efavirenz to Doravirine in Healthy Subjects- *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(2): e01757-16.
30. 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.
31. Liu X, Ma Q, Zhang F. Therapeutic drug monitoring in highly active antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(5):743-58.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Best BM, Goicoechea M, Witt MD, et al. A randomised controlled trial of therapeutic drug monitoring in treatment-naive and -experienced HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:433-42.
45. Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, et al. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007268.
46. Roustin M, Jlaiel M, Leclercq P, et al. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:179-95.
47. Lambert JS, Else LJ, Jackson V, et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ ritonavir in pregnancy. *HIV Med* 2011;12:166-73.
48. 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.
49. Fayet Mello A, Buclin T, Decosterd LA, et al. Successful efavirenz dose reduction guided by therapeutic drug monitoring. *Antivir Ther* 2011;16:189-97.
50. 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.
51. 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.
52. Morse GD, Catanzaro LM, Acosta EP. Clinical pharmacodynamics of HIV-1 protease inhibitors: use of inhibitory quotients to optimise pharmacotherapy. *Lancet Infect Dis* 2006;6:215-25.
53. 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.
54. 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.
55. 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
56. Sunlenca. Resumen del producto. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunlenca-epar-product-information_en.pdf. Acceso 12 de julio de 2023
57. Biktarvy. Resumen del producto. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_gb/document_library/EPAR-Product_Information/human/004449/WC500250892.pdf. Acceso 12 de julio de 2023.

58. 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.
59. Seden K, Back D, Khoo S. Antiretroviral drug interactions: often unrecognized, frequently unavoidable, sometimes unmanageable. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:5-8.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Gibbons S, Marzolini C, Elzi L, et al. Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, 2009, Amsterdam. Abstract P33.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. HIV drug interactions website. <http://www.hiv-druginteractions.org> .Acceso 17 de abril de 2023.
72. Guía de interacciones farmacológicas en VIH. Disponible en: <http://www.interaccionesvih.com>. Acceso 17 de abril de 2021.
73. Drug interaction tables. Immuno deficiency Clinic, Toronto General Hospital. Disponible en: http://www.hivclinic.ca/main/drugs_interact.html .Acceso 17 de abril de 2021

Capítulo VI

Efectos adversos de la terapia antirretroviral

Coordinador:

Jorge Levalle

Autores:

Sergio Scianameo y Graciana Cárdenas

sadi

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 las personas 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.

Dentro de los efectos adversos más frecuentes los trastornos gastrointestinales y del SNC son los más reportados en algunos trabajos.^{3,4}

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA^{2,4,5}

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.⁴

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 las personas.⁶ 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. En pacientes con insuficiencia hepática no deben usarse ni efavirenz y nevirapina.

Hipersensibilidad

Nevirapina: Puede producir un cuadro de hipersensibilidad con hepatotoxicidad y *rash* cutáneo, acompañado de fiebre, mal estado general, mialgias, artralgias, flictenas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, alteración en la función renal, granulocitopenia y linfadenopatías.⁷ 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.⁸ También mejoran cuando se 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.⁹

Doravirina: se reportaron mareos, trastornos en el sueño, alteración del sensorio, depresión, todos con menor frecuencia que con efavirenz.¹⁰ 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 rilpivirina.

Aumento de peso

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

Cardiovascular

EFV puede prolongar el QT. Considerar su reemplazo en personas medicadas con fármacos que puedan producir torcidas de punta.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE INTEGRASA^{2, 5, 11,23,24}

Tejido óseo

Pueden disminuir la DMO.

Lípidos

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

Gastrointestinales

Raltegravir y dolutegravir: náuseas.

Elvitegravir/cobicistat: puede producir náuseas y diarrea.

Bictegravir: diarrea y náuseas

Hígado

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

Hipersensibilidad

Raltegravir: puede producir hipersensibilidad cuando se administra conjuntamente con otros fármacos que podrían tener ese mismo efecto adverso. Si se produce, se deben suspender todos los fármacos ARV.

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

Reacción en el sitio de inyección

Cabotegravir IM: se reportó en más del 80% de las personas reacciones que pueden incluir dolor local, 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 cefalea, insomnio, depresión e ideas suicidas, (<1%) sobre todo en personas con alteraciones psiquiátricas preexistentes. Usar con precaución en personas con antecedentes psiquiátricos.

Rash cutáneo

Todos los inhibidores de la integrasa lo pueden producir.

Riñón y sistema urinario

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

Cobicistat 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

Dolutegravir y probablemente bictegravir, siendo mayor el efecto en mujeres, razas no blanca (raza negra, hispana, otras), recuento de células CD4 e índice de masa corporal menores al inicio.

Otros: se ha descrito pirexia con cabotegravir.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE ENTRADA ^{2, 4, 5, 11,22}

Gastrointestinal

Fostemsavir: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea.

Cardiovascular

Maraviroc: hipotensión postural

Conducción cardíaca

Fostemsavir: se observó prolongación del QT con dosis cuatro veces mayor a la recomendada, por lo que se sugiere usar con precaución en personas con enfermedad cardíaca preexistente o prolongación del QT o que utilicen fármacos que puedan prolongarlo.

Hígado

Maraviroc: puede producir hepatotoxicidad, con o sin *rash*

Fostemsavir: aumento de transaminasas principalmente en personas coinfectadas con VHB o VHC. Elevación transitoria de la bilirrubina.

Sistema nervioso

Fostemsavir: cefalea

Hipersensibilidad

Maraviroc: se ha observado hipersensibilidad asociada a hepatotoxicidad

Piel

Fostemsavir: rash cutáneo

Reacción en el sitio de inyección

Enfuvirtide: se han reportado en casi todas las personas dolor local, hinchazón, nódulos, induración, equimosis y eritema.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIP-TASA INVERSA ^{2, 12-16,25}

Tejido óseo

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

Tenofovir alafenamida (TAF): disminución de la densidad mineral ósea en menor medida 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 personas con antecedentes de riesgo.

Enfermedad cardiovascular

Abacavir: asociado con un mayor riesgo de infarto de miocardio en algunos estudios de cohorte. El riesgo absoluto es mayor en personas con factores de riesgo cardiovasculares tradicionales.

Lípidos

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

Tenofovir disoproxil fumarato: 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.

Gastrointestinal

Zidovudina (en mayor medida que otros INTI): 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 hepatitis grave.

Zidovudina: esteatosis hepática.

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

Abacavir: contraindicado si la persona tiene prueba para 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. Las personas no deben ser expuestas nuevamente a este fármaco si se sospechó hipersensibilidad, independientemente de su estado HLA-B *5701.

Acidosis láctica

Notificada con los INTI 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 ddl, ddC o d4T: neuropatía periférica (puede ser irreversible)

Rash cutáneo

Emtricitabina: hiperpigmentación

Efectos renales / urolitiasis

Tenofovir disoproxil fumarato: 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 durante los primeros meses de su inicio, luego estabilización. Principalmente en personas que cambian de TDF a TAF.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE PROTEASA ^{2, 11, 17-21}

Efectos en la conducción cardíaca

LPV potenciado: 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 colestiasis 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.

Lipodistrofia

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

Rash cutáneo

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.

DRV: Nefrolitiasis.

Síndrome de Stevens-Johnson / necrosis epidérmica

Algunos casos notificados con DRV, LPV/r

Nota: Dado que ATV no se utiliza más no se mencionan sus efectos en agudo, sólo se refieren efectos que pueden relacionarse a un antecedente de toma o que pueden constituir en sí mismos un antecedente en la historia clínica de la personass que lo recibieron.

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. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS). *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV*. Mayo 2023. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new>. Acceso julio 2023.
3. Teklay G, Legesse B, Legesse M. Adverse effects and regimen switch among patients on antiretroviral treatment in a resource limited setting in Ethiopia. *J Pharmacovigilance* 2013,1: 4.
4. Reust C. Common Adverse Effects of Antiretroviral Therapy for HIV Disease. *Am Fam Physician* 2011;83(12):1443-51
5. 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>.
6. Weverling GJ, Weel J, Jurrians S, Lange JMA. Incidence and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2002, vol.186: 23-31.
7. Popovic M, Shenton J, Chen J, et al. 5. Nevirapine Hypersensitivity. *Handb Exp Pharmacol* 2010;(196):437-51.
8. 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.

9. 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.
10. 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.
11. European AIDS Clinical Society. EACS guidelines versión 11.1. Octubre 2022. Disponible en: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf. Acceso julio 2023.
12. 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
13. 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
14. 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, and tenofovir alafenamide single-tablet regimen: a multicentre, open-label, 3b, randomised trial. *Lancet HIV* 2019;6(10):e655-666.
15. 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.
16. Spollet G. Hyperglycemia in HIV/AIDS. *Diabetes Spectrum* 2006;19(3):163-6.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Eche copar-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
21. 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.
22. Fostemsavir proper use. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/fostemsavir-oral-route/proper-use/drg-20490879>. Acceso : 30 de septiembre de 2023.
23. Bourgi K, Jenkins C, Rebeiro P, et al. Weight gain among treatment-naïve 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.
24. Eckard R, McComsey G. Weight gain and integrase inhibitors. *Curr Opin Infect Dis.* 2020; 33(1): 10–19.
25. Venter W, FCP (SA), Moorhouse M, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med* 2019; 381:803-815

Capítulo VII

Resistencia a drogas antirretrovirales y ensayos para su estudio en el laboratorio clínico

Coordinadores:

María Belén Bouzas y Martin Hojman

Autores:

Paula Aulicino, María Belén Bouzas,
Gonzalo Castro, Horacio Salomón,
Inés Zapiola

sadi

INTRODUCCIÓN

La resistencia del VIH 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 millones de viriones al día, es un proceso continuo en las personas no tratadas.^{1,2} 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.^{1,3} Estos virus resistentes se pueden transmitir tanto en la infección perinatal como no perinatal. Muchas de las cepas de VIH 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.^{1,4} De esta manera, los ensayos de resistencia deben ser realizados bajo el esquema actual de tratamiento. Del mismo modo, un estudio de resistencia sólo refleja, 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.^{1,5} Para la detección de resistencia a IP, INTI, INNTI e INSTI se realizan en la actualidad y mayoritariamente ensayos genotípicos. La resistencia a IP, INTI e INNTI, por un lado, y a INSTI por otro, se evalúa en forma individual en la genotipificación.

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 (“*bulk sequencing*”).

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 **la identificación de mutaciones transmitidas en personas *naive*, o el monitoreo de mutaciones seleccionadas durante el tratamiento en 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 personas 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. Es importante considerar que en circunstancias especiales como en personas con infección aguda/reciente, embarazadas, inmunosupresión profunda o enfermedad avanzada 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 ARVs. 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 INNTI 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. IP e INNTI de segunda generación como ETR) 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, y también cambios de nucleótidos característicos de subtipos genéticos de VIH-1, denominados **polimorfismos naturales**.^{1,6}

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 RECall (British Columbia Center for Excellence in HIV/AIDS); este último no es de libre acceso.⁷ 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>).⁸ El programa permite la interpretación de la secuencia de los genes de la transcriptasa reversa, proteasa e integrasa cargada por el usuario, y devuelve un informe respecto 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-USA⁹, que mantienen un listado actualizado también disponible *on line* (http://iasusa.org/resistance_mutations). Estos sistemas, Stanford y ReCall, se diferencian en las categorías en las cuales interpretan los cambios en la sensibilidad para cada una de las drogas. **Para estudios de vigilancia epidemiológica de resistencia viral, se utiliza un listado de mutaciones curado por la OMS (<https://hivdb.stanford.edu/page/who-sdrm-list/>).**

Ensayos de secuenciación de nueva generación (NGS)

La nueva generación de métodos de secuenciación conocidos como *Next Generation Sequencing* (NGS), también globalmente descritos como “*deep sequencing*” o “*ultra deep 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 de la persona, 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 NGS MiSeq (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.^{10,11} **En trabajos posteriores realizados sobre la misma cohorte de mujeres embarazadas, se detectó por NGS la presencia de mutaciones en variantes minoritarias asociadas a resistencia a integrasa, cuando se seleccionaron puntos de corte de sensibilidad menores al 5%. También se logró medir la carga viral mutacional, la cual fue utilizada para evaluar el riesgo de transmisión vertical de las mutaciones asociadas a resistencia a integrasa detectadas en dicho contexto.**^{12,13}

A pesar de su menor abundancia, estas variantes de resistencia minoritarias (VRM) podrían tener un impacto en la eficacia del TARV y emerger o aumentar su representación bajo la presión farmacológica. Queda por definir el umbral crítico en el que los VRM se vuelven clínicamente relevantes.¹⁴⁻¹⁶ En la actualidad existen ensayos de NGS para estudios de resistencia del HIV-1 a los ARVs disponibles comercialmente.

Análisis genotípico de ADN proviral

El ensayo permite detectar mutaciones de resistencia archivadas en personas con carga viral plasmática por debajo del límite de detección o con cargas virales bajas. Para ello se debe utilizar una muestra de sangre entera, siendo la fracción a 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 (conveniencia, interacciones medicamentosas, o toxicidad asociada al uso prolongado de los ARV) y para guiar cambios de tratamiento en personas que presenten un complejo historial de tratamiento antirretroviral y fallo virológico previo. El ensayo puede realizarse tanto por secuenciación directa (poblacional) como por secuenciación NGS. Sin embargo, su utilidad clínica aún no ha sido establecida.¹⁷

ENSAYOS FENOTÍPICOS

Los ensayos fenotípicos proveen una medida directa de la capacidad de las poblaciones virales de la persona para replicarse en presencia de concentraciones variables de cada antirretroviral, determinando la concentración requerida para inhibir la replicación viral al 50% (IC_{50}) o 90% (IC_{90}). 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 IC_{50} 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. Estos estudios, se encuentran incluso automatizados, pero los mismos no están comercialmente disponibles en nuestro país. Respecto de los desarrollos bioinformáticos que permiten predecir el fenotipo de resistencia a partir de la secuencia obtenida mediante un ensayo genotípico, para el “fenotipo virtual” el sistema de interpretación Virco®Type HIV-1 (Virtual Phenotype®) se encuentra discontinuado desde el año 2013.¹⁸

Si bien los ensayos fenotípicos no se encuentran disponibles en nuestro país, se prefieren en conjunto con los genotípicos en pacientes con fallo virológico donde se conocen o sospechan patrones complejos de resistencia **(BIII)**.

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 al tipo de correceptor empleado para su ingreso, denominándose cepas R5 si se unen al correceptor CCR5 (tropismo 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. 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.^{1,19} En la actualidad, el maraviroc es la única droga antagonista de correceptor aprobada para el 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 esta droga, resulta imprescindible establecer si la población viral de un individuo emplea el correceptor CCR5 o CXCR4.^{1,19}

El estudio del tropismo viral puede ser realizado mediante ensayos fenotípicos o genotípicos. Son dos los ensayos fenotípicos validados: Trofile® y Trofile DNA®²⁰, ambos tienen un costo elevado, un tiempo prolongado de devolución de resultados y su realización está acotada a pocos laboratorios en el exterior.¹⁸ 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 personas con carga viral >1.000 copias/ml; 2) ADN proviral (fracción de PMN) de personas 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].²¹ 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).²²

OTROS ESTUDIOS BASADOS EN NUEVAS TERAPIAS ANTIVIRALES

En los últimos años han surgido nuevos ARV con diferente mecanismo de acción para los cuales todavía no existe un algoritmo de interpretación de mutaciones asociadas a resistencia. Entre ellos se encuentran el islatravir, un inhibidor nucleosídico de la translocación de la transcriptasa reversa; el fostemsavir, inhibidor de la interacción entre el virus y el receptor CD4 (*attachment*); el lenacapavir, inhibidor de la cápside y el ibalizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD4.

LIMITACIONES DE LOS ENSAYOS GENOTÍPICOS, FENOTÍPICOS Y DE TROPISMO

- a) Si bien las nuevas metodologías de NGS pueden detectar poblaciones virales que se encuentran en baja proporción (hasta 1%) en comparación con Sanger (10-20%), aún no se conoce cuál es el valor de corte para establecer la significancia clínica de estos nuevos estudios. Esto es importante tenerlo presente frente a un fallo virológico, donde la proporción de ciertas poblaciones virales puede descender 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) Hay una falta de uniformidad en términos de implementación de programas de aseguramiento de la calidad.

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

Condición Clínica / Recomendación	Justificación
<p>ADULTOS Y ADOLESCENTES</p> <p>I. Personas vírgenes de TARV (naive):</p> <p>I.1 Infección aguda/reciente (≤6 meses): el ensayo de resistencia a IP, INTI e INNTI está recomendado siempre en personas con infección aguda/reciente por VIH-I, aun cuando el inicio del TARV se postergue por algún motivo (AII), siendo la genotipificación el ensayo de elección (AIII). Si el tratamiento no es iniciado en ese momento se sugiere considerar repetir el estudio próximo al inicio del tratamiento (CII).</p>	<p>La resistencia primaria o transmisión de cepas resistentes a IPs, INTI e INNTI está muy bien documentada y está asociada a respuesta virológica subóptima al TARV inicial.^{1,17} En Argentina, los estudios disponibles 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 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, también permite determinar si fue transmitida o adquirida durante Prep. En personas con diagnóstico reciente la prevalencia de MAR reportada fue del 7,9%.²³ 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 INSTI no está recomendado en personas con infección aguda/reciente por VIH-I, salvo que exista alta sospecha de resistencia transmitida a INSTI (BIII), está recomendado en personas que hayan adquirido VIH después del uso de cabotegravir como Prep.</p>	<p>El último estudio multicéntrico en nuestro país encontró un 3% de resistencia a INSTI, siendo del 5.7% en población naive.²⁴</p>
<p>I.2 Infección crónica (>6 meses):</p> <p>a. Inicio de TARV con INNTI: el ensayo de resistencia a IP, INTI e INNTI está recomendado en personas con infección crónica por VIH-I antes de iniciar un TARV que incluya INNTI (AII). De no poder realizarse según esta recomendación se sugiere conservar una muestra basal. Si el tratamiento no es iniciado en ese momento se sugiere repetir el estudio cercano al inicio del tratamiento (CIII).</p>	<p>El último estudio multicéntrico en nuestro país reportó una prevalencia global del 27.7%, siendo del 19,6% para INNTI, 6.1% INSTI, 3% INTI y 1,5% IP. La prevalencia de MAR a INNTI resultó mayor que para el anterior periodo de tiempo, siendo la mutación K103N la más frecuente. Por lo tanto, si se decide iniciar TARV incluyendo INNTI se recomienda realizar previamente un ensayo de resistencia.²⁴</p>
<p>b. Inicio de TARV con IPs: el ensayo de resistencia a IP, INTI e INNTI puede ser considerado en personas con infección crónica por VIH-I antes de iniciar un TARV que incluya IP (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 IP reportada en el último estudio multicéntrico fue de 1.5%.²⁵ Si se decide iniciar con IP se debería considerar el ensayo, recomendándose su realización lo más temprano posible debido a la mayor probabilidad de detectar MAR.</p>
<p>c. Inicio de TARV con INSTI: Se recomienda realizar el ensayo de resistencia a INSTI si se sospecha resistencia transmitida a INSTI (BIII) o infección en contexto de uso de cabotegravir IM como PrEP (AIII).</p>	<p>La prevalencia de MAR a INSTI en el estudio multicéntrico de nuestro país arrojó una prevalencia en naive de 5,7%. El 78% se correspondió con las mutaciones G163RK, consideradas no polimórficas en todos los subtipos excepto en el subtipo F. No afectan a DTG ni BIC. Bajo impacto en la susceptibilidad de RAL si no se acompañan de otras MAR²⁴</p>

<p>2. Personas con fracaso virológico:</p> <p>El ensayo de resistencia a IP, INTI e INNTI está recomendado en el caso de fracaso virológico mientras la persona está bajo TARV (A1), siendo la genotipificación el ensayo de elección (AIII).</p> <p>El ensayo de resistencia a IP, INTI e INNTI debería considerarse si la persona 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 IP, INTI e INNTI en personas 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.^{1,17}</p>
<p>El ensayo de resistencia a INSTI está recomendado en aquellas personas 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 personas bajo TARV que incluyeron alguna de las cinco drogas de esta familia aprobadas para uso clínico.⁹ En nuestro país, un estudio evidenció que el subtipo de HIV-1 en el gen de integrasa se asocia con la vía de selección de mutaciones a resistencia a RAL, condicionando la susceptibilidad a INSTI de 2^{da} generación.²⁶</p>
<p>El ensayo de tropismo viral no está recomendado excepto si se considera incluir a-CCR5 en el tratamiento de rescate (A1) o si el esquema actual ya lo contiene (AIII).</p>	
<p>MUJERES EMBARAZADAS</p> <p>1. Personas vírgenes de TARV (naive): El ensayo de resistencia a IP, INTI e INNTI 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% personas <i>naive</i> y 37,3% en personas experimentadas o expuestas.²⁷ Ver “Ensayos de secuenciación de nueva generación (NGS)”</p> <p>Ver Adultos/Adolescentes</p>

NIÑOS

1. Personas vírgenes de TARV (*naive*):

El ensayo de resistencia a IP, INTI e INNTI **está recomendado** en niños con infección aguda/reciente al momento del diagnóstico, en todos los niños *naive* de tratamiento antes de iniciar el TARV **(AII)**, independientemente del esquema antirretroviral elegido. La genotipificación es el ensayo de elección **(AIII)**.

2. Personas con fracaso virológico:

El ensayo de resistencia a IP, INTI e INNTI **está recomendado** en el caso de fracaso virológico mientras la persona está bajo TARV **(AI)**, siendo la genotipificación el ensayo de elección **(AIII)**.

El ensayo de resistencia a IP, INTI e INNTI **debería considerarse** si la persona 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 INSTI **está recomendado** en aquellas personas con fracaso virológico bajo TARV que contenga alguna droga de dicha familia **(AI)**, 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)**.

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.²⁸

En nuestro país, ha sido reportada una prevalencia de resistencia primaria del 17,7% - 19,6% a IP, INTI e INNTI en niños <1 año infectados perinatalmente.

Las estimaciones, en un estudio multicéntrico que incluyó 115 niños <1 año nacidos entre 2007 y 2014, indican una prevalencia de resistencia primaria del 30%, siendo del 22% para INNTI, 12% para INTI, 3,5% para IP, 6% para INTI+INNTI y 1% para IP+INTI+INNTI.^{1,29} En nuestro país, un estudio evidenció que el subtipo de HIV-1 en el gen de integrasa se asocia con la vía de selección de mutaciones a resistencia a RAL, condicionando la susceptibilidad a INSTI de segunda generación.³⁰

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 más 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, 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.

- f) En todos los casos la muestra deberá ir acompañada de una planilla con los datos referidos a tratamientos previos y actuales como así también el valor de la última carga viral plasmática y la fecha de realización de la misma.

CONSIDERACIONES FINALES

- La ausencia de MAR a una determinada droga no garantiza el éxito terapéutico del TARV, 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 inhibidores de integrasa en personas *naive*, si existe una alta sospecha de resistencia transmitida a los inhibidores de la integrasa, 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 no se haya iniciado el tratamiento, es recomendable realizar un nuevo estudio de resistencia cercano al inicio del TARV, ya que la persona puede reinfectarse (superinfección) con virus resistentes entre el momento del diagnóstico y el inicio del tratamiento.
- La genotipificación es el ensayo de elección en el caso de un fracaso virológico y la elección del nuevo TARV debería ser realizada sobre la base no sólo del 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 pudiendo existir la posibilidad de no obtención de un resultado.
- En el caso del ensayo genotípico de tropismo es requisito disponer de datos clínicos adicionales como valores de carga viral, CD4 (valor absoluto y porcentaje) y 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 (IP, INTI e INNTI)	<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 personas adultas que inician TARV con INNTI, en mujeres embarazadas 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 está considerado un antagonista CCR5 como parte del régimen de tratamiento.
Ensayo genotípico (INSTI)	No recomendado, excepto que exista una alta sospecha de resistencia transmitida a INSTI o infección en contexto de uso de cabotegravir IM como PrEP.	Recomendado frente a un fallo bajo drogas de esta familia si se contempla incluirlas en el nuevo esquema.

BIBLIOGRAFÍA

- IV Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. Sociedad Argentina de Infectología, Comisión de SIDA y ETS, 2012. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/55-iv-consenso-argentino-de-terapia-antirretroviral-2012>
- Lloyd SB, Kent SJ, Winnall WR. The high cost of fidelity. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014 Jan;30(1):8-16.
- Capetti A, Rizzardini G. Choosing appropriate pharmacotherapy for drug-resistant HIV. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Apr;20(6):667-678.
- Wang D, Hicks CB, Goswami ND, et al. Evolution of drug-resistant viral populations during interruption of antiretroviral therapy. *J Virol*. 2011 Jul;85(13):6403-15.
- Geretti AM, Blanco JL, Marcelin AG, et al. HIV DNA Sequencing to Detect Archived Antiretroviral Drug Resistance. *Infect Dis Ther*. 2022 Oct;11(5):1793-1803.
- Weber IT, Harrison RW. Decoding HIV resistance: from genotype to therapy. *Future Med Chem*. 2017 Sep;9(13):1529-1538.
- Woods CK, Brumme CJ, Liu TF, et al. Automating HIV drug resistance genotyping with RECall, a freely accessible sequence analysis tool. *J Clin Microbiol*. 2012 Jun;50(6):1936-42.
- Stanford University, HIV drug resistance database. Disponible en: <http://hivdb.stanford.edu>.
- Scarsi KK, Havens JP, Podany AT, et al. HIV-1 Integrase Inhibitors: A Comparative Review of Efficacy and Safety. *Drugs*. 2020 Nov;80(16):1649-1676.
- Sfalcin JA, Gomez AG, Cecchini D, et al. HIV Drug resistance analysis by Next Generation Sequencing among HIV infected pregnant women from Buenos Aires, Argentina. PE050. Amsterdam 2018.
- 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 Aug;34(4):371-375.
- Cecchini D, Sfalcin J, Zapiola I, et al. Resistencia primaria a inhibidores de integrasa en mujeres embarazadas viviendo con VIH en Argentina: estudio de vigilancia basal. 0237-OR. Congreso SADI 2022, Buenos Aires, Argentina.
- Cecchini D, Sfalcin J, Zapiola I, et al. Integrase inhibitors mutational viral load in HIV-infected pregnant women in Argentina. Abstract Supplement HIV Glasgow, October 2022 Journal of the International AIDS Society 2022, 25(S6):e26009.
- Leda AR, Hunter J, Oliveira UC, et al. Insights about minority HIV-1 strains in transmitted drug resistance mutation dynamics and disease progression. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jul 1;73(7):1930-1934.
- Casadellà M, Paredes R. Deep sequencing for HIV-1 clinical management. *Virus Res*. 2017 Jul 15;239:69-81.
- Lee ER, Parkin N, Jennings C, et al. Performance comparison of next generation sequencing analysis pipelines for HIV-1 drug resistance testing. *Sci Rep*. 2020 Jan 31;10(1):1634.

17. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Mayo 2023. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new>. Acceso julio 2023
18. V Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral 2014-2015. Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de SIDA y ETS 2015. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/273-consenso-argentino-de-terapia-antirretroviral-2014-2015>
19. Pérez-Olmeda M, Alcami J. Determination of HIV tropism and its use in clinical practice. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Dec; 11(12):1291-302.
20. Monogram Biosciences. Trofile Assay. Disponible en: <https://monogrambio.labcorp.com/resources/tropism-assays/trofile-dna>
21. Max Planck Institut Informatik, Geno2pheno [coreceptor] 2.5. Disponible en: <https://coreceptor.geno2pheno.org/>
22. Tu E, Swenson LC, Land S, et al. MARCH Laboratory Group and the MARCH Study Group. Results of external quality assessment for proviral DNA testing of HIV tropism in the Maraviroc Switch collaborative study. *J Clin Microbiol*. 2013 Jul; 51(7):2063-71.
23. Rodríguez-Rodríguez 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 Oct 3; 16:18519.
24. Laufer NL, Bouzas MB, Fernandez Giuliano S, et al. Pretreatment HIV Resistance in Argentina: results from the second surveillance study following WHO guidelines (2019-2021). En Revisión.
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 Feb; 72(2):504-510.
26. 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 Jun 1; 75(6):1567-1574.
27. 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.
28. 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://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf>. Acceso 10 de julio de 2023
29. 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 Mar 1; 74(3):722-730.
30. 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 Jun 1; 75(6):1567-1574.

Capítulo VIII

Prevención de la transmisión vertical del vih

Coordinadoras:

Mónica Moyano, María José Rolón

Autores:

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

sadi

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 personas naive, experimentadas con viremia detectable, y en aquellas que reinician TARV tras la suspensión• Serologías: VHB, VHC, sífilis, Chagas, toxoplasmosis.• Antecedente de TARV previos• Necesidad de quimioprofilaxis o tratamientos adicionales.• Testeo de la pareja ^a• 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

a. Si no se conoce el *status* serológico para VIH de la pareja, 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

Los esquemas de tratamiento de elección y alternativos se describen en la **Tabla 2**. La recomendación droga por droga en diferentes escenarios clínicos (inicio, continuación y reinicio de TARV) se describen en la **Tabla 3**.

Tabla 2. Esquemas de inicio de TARV en embarazadas *naive*.³

	Tercera droga	INTI	Comentarios
Regímenes Preferidos	DTG ⁵	3TC o FTC + TDF o TAF ⁴	- TDF y TAF son de elección para tratamiento de VHB en la mujer coinfectada - TAF se asocia con menor frecuencia de eventos adversos maternos y neonatales, posiblemente vinculado a una mayor ganancia de peso durante la gestación
Regímenes Alternativos	RAL (400mg c/12 hs.) DRV/r	ABC/3TC	- ABC/3TC requiere testeo previo de HLA-B*5701. - DRV/r se debe indicar en dosis de DRV 600 mg/RTV 100 mg c/12 hs.

Tabla 3. Recomendaciones droga por droga en diferentes escenarios clínicos

DROGA/s	EMBARAZADA NAIVE	MUJER QUE SE EMBARAZA BAJO TARV BIEN TOLERADO Y CON CARGA VIRAL INDETECTABLE	EMBARAZADA EXPUESTA A TARV EN EL PASADO QUE REINICIA TRATAMIENTO
INI	RECOMENDACIÓN	CONDUCTA	RECOMENDACIÓN
DTG^{5,6}	Recomendado	Continuar	Recomendado
RAL	Alternativo	Continuar	Alternativo
BIC^{7,8}	No recomendado	Continuar	No recomendado
CAB (oral / inyectable)	No recomendado	Información insuficiente: continuar con monitoreo virológico mensual o rotar a régimen de elección	No recomendado
EVG/c	No recomendado	Descenso considerable de concentraciones en 2do y 3er trimestre: continuar con monitoreo virológico mensual o rotar a régimen de elección	No recomendado
IP	RECOMENDACIÓN	CONDUCTA	RECOMENDACIÓN
DRV/r	Alternativo (600/100 mg cada 12 hs) No recomendado (800/100 mg/día)	Continuar (válido tanto para dosis de 600/100 mg cada 12 hs y para dosis 800/100 mg por día)	Alternativo (600/100 mg cada 12 hs) No recomendado (800/100 mg/día)
DRV/c	No recomendado	Descenso considerable de concentraciones en 2do y 3er trimestre: Continuar con monitoreo virológico mensual o rotar a régimen de elección	No recomendado
INNTI	RECOMENDACIÓN	CONDUCTA	RECOMENDACIÓN
EFV	No recomendado	Continuar	No recomendado

RPV oral	No recomendado	Continuar	No recomendado
RPV inyectable	No recomendado	Información insuficiente: continuar con monitoreo virológico mensual o rotar a régimen de elección	No recomendado
DOR	No recomendado	Información insuficiente: continuar con monitoreo virológico mensual o rotar a régimen de elección	No recomendado
ETR	No recomendado	Continuar	No recomendado
INTI	RECOMENDACIÓN	CONDUCTA	RECOMENDACIÓN
ABC	Alternativo (requiere HLA-B *5701)	Continuar	Alternativo (requiere HLA-B *5701)
FTC / 3TC	Recomendado	Continuar	Recomendado
TDF	Recomendado	Continuar	Recomendado
TAF	Recomendado	Continuar	Recomendado
AZT	No recomendado	Continuar	No recomendado
OTRAS DROGAS	RECOMENDACIÓN	CONDUCTA	RECOMENDACIÓN
Fostemsavir, maraviroc, enfuvirtide	No recomendado	Continuar con monitoreo virológico mensual por tratarse de drogas usadas en personas multiexperimentadas	No recomendado excepto personas multiexperimentadas sin otras alternativas
BITERAPIA	RECOMENDACIÓN	CONDUCTA	RECOMENDACIÓN
3TC/DTG	No recomendado	Información insuficiente: continuar con monitoreo virológico mensual o rotar a régimen de elección	No recomendado
CAB/RPV oral o inyectable	Ver drogas individuales	Ver drogas individuales	Ver drogas individuales
TRIPLE TERAPIA EN COMPRIMIDO ÚNICO	RECOMENDACIÓN	CONDUCTA	RECOMENDACIÓN
Basada en INSTI, INNTI, o IP + 2 INTI	Tomar conducta según recomendación para el INSTI, INNTI o IP de la coformulación	Tomar conducta según recomendación para el INSTI, INNTI o IP de la coformulación	Tomar conducta según recomendación para el INSTI, INNTI o IP de la coformulación

ESCENARIOS DE TRATAMIENTO

Las conductas a tomar según la carga viral anteparto se describen en la Tabla 4. En caso de que la embarazada tenga viremia detectable en el tercer trimestre bajo TARV se debe evaluar la adherencia, si el esquema es el adecuado para el trimestre (Tabla 2) y descartar interacciones, solicitar genotipo y adecuar el TARV sin esperar el resultado del mismo en caso de presunción de fallo virológico. En aquellas personas bajo TARV sin inhibidores de integrasa y viremia anteparto detectable, considerar la incorporación de una droga de esta familia ya sea en un nuevo esquema o como estrategia de intensificación agregándolo al esquema en curso

(dolutegravir o raltegravir).

Tabla 4. Escenarios de finalización del embarazo y conducta recomendada

Escenario según riesgo (carga viral preparto)	AZT IV	Cesárea	Recomendación
Bajo riesgo (< 50 copias/mL)	NO	NO	En las personas con carga viral (CV) <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. ^{9,10}
Riesgo medio (> 50 pero < 1000 copias/mL)	SI	SI (Ver texto)	En personas con valores de CV >50 pero <1000 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. ^{11,12}
Riesgo alto (> 1000 copias/mL o carga viral desconocida)	SI	SI	En personas con CV >1.000 copias/mL o sin valores de CV disponibles en semana 34/36 o fecha 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 2/3 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)

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.¹³

En gestante 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 gestantes 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, discutir en forma multidisciplinaria el momento oportuno de la cesárea y la necesidad de la intensificación del TARV.¹⁴⁻¹⁷

Tabla 5. Conducta en el RN¹⁸

Riesgo	Escenario de la gestante	Prueba diagnóstica en RN expuesto	Profilaxis neonatal	Lactancia	Profilaxis P. jiroveci	BCG
Bajo	Gestante con buena adherencia al TARV durante la gestación y con CV <50 copias/mL cercana al parto (semana 34- 36 en adelante)	1°: 14 a 21 días 2°: 6 a 8 semanas 3°: 12 a 16 semanas Opcional: En las 1° 48 horas de vida ^a	Zidovudina 2-4 semanas Pueden utilizarse 2 semanas si el RN es de término y la gestante recibió 10 o más semanas de ARV ²	No recomendada, pero podría evaluarse si cumple el resto de los criterios (ver lactancia)	Opcional	En áreas de alta endemicidad para TB indicar según calendario de vacunación vigente.
Mediano / Alto	Gestante sin TARV efectivo durante el embarazo. Gestante con diagnóstico periparto. Gestante con infección aguda documentada en el embarazo Gestante que no recibió TARV durante embarazo Gestante que solamente recibió TARV intraparto Carga viral detectable cercana al parto.	1°: Entre 48 y 72 hs de vida 2°: 14 a 21 días de vida 3°: 6 a 8 semanas 4°: 12 a 16 semanas.	AZT+3TC+RAL Por 4 - 6 semanas según evaluación de riesgo (Tabla 5) y pruebas diagnósticas del RN. AZT+3TC+NVP ^b	Contraindicada	Iniciar a las 4-6 semanas de vida y hasta completar estudios virológicos (sin infección detectable) TMS-SMX:5 mg/kg/día trisemanal.	Contraindicada hasta completar estudios virológicos (sin infección detectable)

- Dada la situación epidemiológica actual de la transmisión vertical en la Argentina el Ministerio de Salud continúa sugiriendo la realización de una primera prueba antes del alta del recién nacido en todos los neonatos expuestos, independientemente de los escenarios de riesgo, para favorecer el registro y seguimiento de los casos.
- En el caso de tratarse de un RNPT de menos de 37 semanas, con posibilidades de recibir medicación vía oral.

RN Y LACTANTES EXPUESTOS AL VIH MENORES DE 18 MESES DE EDAD

Definiciones de diagnóstico

Las definiciones epidemiológicas son útiles para registrar y reconocer precozmente los casos de niños/as expuestos al VIH, permitir el registro sistemático para garantizar el diagnóstico temprano y el inicio precoz del tratamiento con ARV.¹⁹

Caso expuesto: Todo niño o niña nacido/a de una persona con diagnóstico de VIH o que haya sido amantado por una persona con VIH.

Caso probable: Caso expuesto con una prueba virológica positiva (detectable).

Caso confirmado: Debe haber resultados positivos en dos muestras de sangre diferentes usando técnicas virológicas disponibles (ADN o ARN).

Caso descartado: Niño/a expuesto perinatal de 18 meses de edad o más con una prueba de anticuerpos negativa. O con dos test de anticuerpos negativos separados obtenidos después de los 6 meses de vida.

Infección no detectable: Se considera infección no detectable a niños expuestos que no recibieron lactancia de una persona con VIH y sin ARV cuando tiene dos muestras virológicas negativas realizadas al menos a las 2 y 8 semanas de suspendida la profilaxis.⁹

Es importante tener en cuenta que las determinaciones de RNA plasmático suelen requerir 1 mL de plasma. Si la muestra requiere dilución debido a un volumen bajo, que suele ser el caso de muestras pediátricas, se aumentará el límite inferior de detección (con la correspondiente disminución de sensibilidad del ensayo). Además, cuando la transmisión puede haber ocurrido en el útero y dado que el TARV materno atraviesa la placenta, podría suceder que la determinación de ARN dé como resultado un falso negativo en un lactante infectado. En esta situación, se deberá obtener una nueva muestra para otra prueba de ARN o de DNA proviral.⁹ Es por este aspecto que **una sola muestra negativa de RNA no excluye el diagnóstico en un lactante de cualquier edad.**

En los RN que requirieron profilaxis ampliada se deberán realizar pruebas virológicas después de las 8 semanas de discontinuar la profilaxis, y se tendrá especial cuidado en requerir controles clínicos luego de ese lapso hasta ser un caso descartado, con la finalidad de controlar la aparición de datos clínicos que ameriten solicitar un nuevo diagnóstico virológico, dado que no hay en este momento una recomendación que avale un nuevo estudio virológico en ese lapso.

Tabla 6. Dosis profilaxis / tratamiento neonatal²⁰

Droga	Dosis según edad gestacional (EG) y esquema
<p>AZT Dosis IV: 75% de la dosis oral, manteniendo el mismo intervalo. Presentación: AZT jarabe: 10 mg/mL Dosis tratamiento/profilaxis</p>	<p>≥35 semanas EG: - De 0 a 6 semanas de vida dosis profilaxis: 4 mg/kg/dosis c/12 hs.</p> <p>≥30 a <35 semanas EG: - 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.</p> <p><30 semanas EG: - 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.</p>
<p>3TC Presentación: 3TC jarabe 10 mg/mL</p>	<p>≥ 32 semanas EG: - 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>
<p>RAL Presentación: sobres con gránulos por 100 mg para preparar suspensión.</p>	<p>≥37 semanas EG y mayor de 2 kg - 1° semana de vida: 1.5 mg/kg una vez por día - 2° a 4° semanas de vida: 3 mg/kg/dosis, dos veces por día - 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.²¹</p>

<p>NVP Presentación: NVP jarabe 10 mg/mL</p>	<p>≥ 37 semanas EG - 0 a 6 semanas de vida: 6 mg/kg/dosis c/12 hs.</p> <p>34 a <37 semanas EG: - 0 a 1 semana de vida: 4 mg/kg/dosis c/12 hs. - de 1 a 6 semanas de vida: 6 mg/kg/dosis c/12 hs.</p> <p>32 a <34 semanas EG: - 0 a 2 semanas de vida: 2 mg/kg/dosis c/12 hs. - de 2 a 4 semanas de vida: 4 mg/kg/dosis c/12 hs. - de 4 a 6 semanas de vida: 6 mg/kg/dosis c/12 hs.</p>
---	---

Nevirapina

Actualmente no se encuentran disponibles formulaciones para pacientes pediátricos. Su utilización se encuentra limitada a RNPT < 37 semanas de EG de Alto Riesgo.

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 ende no forma parte de la profilaxis neonatal.

LACTANCIA²²⁻³¹

Aún no hay datos suficientes sobre el riesgo de transmisión del VIH a través de la leche materna en países de altos ingresos.

En entornos de ingresos bajos a medianos, los estudios reportan un riesgo de transmisión del VIH a través de la leche materna cuando las mujeres reciben TARV, del 1% a los 6 meses y 2,9% a los 12 meses.^{32,33} Sin embargo, en estos estudios, las mujeres solo recibieron TARV durante 6 meses y en general amamantaron durante más tiempo.

En el estudio PROMISE, las mujeres recibieron TARV durante todo el período de la lactancia y la tasa de transmisión fue del 0,3% a los 6 meses y 0,6% a los 12 meses.³⁴

Factores que aumentan el riesgo de transmisión del VIH a través de la leche materna³³⁻³⁵

- Carga viral del VIH detectable
- Enfermedad materna avanzada
- Mayor duración de la lactancia
- Infección/inflamación de la mama
- Infección/inflamación de la boca o del intestino del recién nacido (RN)
- Alimentación mixta, en particular alimentos sólidos administrados a lactantes menores de 6 meses

Consejería

La consejería sobre el modo de alimentación del RN debe comenzar antes de la concepción o tan pronto como sea posible en el embarazo. La información y los planes para la alimentación del RN deben revisarse durante el embarazo y nuevamente después del parto. Durante la consejería, se debe informar a los padres que:

- La alimentación con leche de fórmula elimina el riesgo de transmisión del VIH a través de la leche materna.
- Cuando la madre que amamanta está con TARV y tiene una carga viral indetectable sostenida en el tiempo, se estima que la transmisión del VIH por lactancia es <1%.
- No se dispone de evidencia para afirmar que el concepto de “indetectable = intransmisible” aplique a lactancia, por lo que el riesgo no es cero.
- No se recomienda más allá de los 6 meses.

Recomendación

La opción más segura para evitar la transmisión vertical asociada a la lactancia sigue siendo la alimentación con leche de fórmula, por lo que en Argentina **no se recomienda** la lactancia materna en las gestantes VIH+.

Se **contraindica** en aquellas que tuvieron viremia detectable o escasa adherencia al TARV en algún momento de la gestación.

Debe tenerse en cuenta que **existe riesgo de transmisión vertical por lactancia aún en el escenario de supresión viral materna** y esto debe ser claramente informado a los padres.

Asimismo, debe asegurarse el acceso al TARV por el sistema de salud y la adherencia al mismo por parte de la madre

Soporte y asesoramiento

A las mujeres que inician su embarazo estando indetectables y se mantienen virológicamente suprimidas durante el mismo y que, luego de haber sido informadas sobre los riesgos y beneficios eligen amamantar, debe dársele **soporte y asesoramiento**.

El asesoramiento se realizará proveyendo información acerca de medidas preventivas basadas en la evidencia científica, centradas en la persona y manteniendo un diálogo que potencie la capacidad de toma de decisiones autónomas e informadas y evitando juicios de valor.

Se debe dar espacio para la escucha empática de las creencias, valores e intereses de los padres y abordar sus preocupaciones para consensuar el mejor modo de alimentación del RN. Es importante comprender las motivaciones para amamantar (ej., vinculación, beneficios para la salud del bebé y la madre) y las posibles barreras para la alimentación con fórmula (ej. revelación del estado serológico respecto del VIH, valores culturales, etc).

Se debe compartir la información sobre los riesgos de transmisión del VIH durante la lactancia, la importancia de la **supresión viral sostenida** y los desafíos para la **adherencia** al TARV durante el período posparto.

Se debe informar sobre las **estrategias de control clínico y monitoreo** más frecuente de carga viral, y las **situaciones que requerirán la suspensión de la lactancia** en todo este proceso. Se debe informar que **no se recomienda extender la lactancia más allá de los 6 meses**.

Todo esto debe quedar adecuadamente documentado en la historia clínica.

Debe tenerse en cuenta que el antecedente de mala adherencia al TARV o viremia detectable durante la gestación son una contraindicación para la lactancia materna

Enfoque para el manejo práctico³⁶

Si la madre decide amamantar, se deben tomar las medidas necesarias para reducir la posibilidad de transmisión del VIH por lactancia.

El seguimiento de la madre y el bebé debe coordinarse en forma multidisciplinaria antes del parto.

El equipo de salud debe estar entrenado en los nuevos enfoques para la alimentación infantil de los hijos de madres que viven con VIH.

SEGUIMIENTO DE MADRES VIVIENDO CON VIH QUE AMAMANTAN A SUS HIJOS

Mes de lactancia	1	2	3	4	5	6
TARV efectivo ^a	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Carga Viral	✓	✓	✓	✓	✓	✓

TARV efectivo: aquel que mantiene indetectable la carga viral (<50 copias/mL), idealmente el mismo que recibió durante la gestación. Evitar cambios de tratamiento durante la lactancia salvo toxicidad o intolerancia al TARV en curso.

SEGUIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO EXPUESTO A VIH POR LACTANCIA MATERNA

Mes de lactancia	48 a 72 hs	14 a 21 días	6 a 8 semanas	12 a 16 semanas	5 a 6 meses	18 a 24 meses	Comentarios
Profilaxis neonatal^a	✓	✓	✓ ^a				Profilaxis basada en AZT jarabe
Control virológico	✓	✓	✓	✓	✓	Ver comentarios	Al finalizar la lactancia se deben realizar pruebas diagnósticas virológicas a las 4/ 6 semanas, 3 meses y 6 meses
Control serológico						✓	Entre los 18 y 24 meses posteriores al nacimiento

a No se encuentra definida aún la duración de la profilaxis en este contexto (2, 4 o 6 semanas) la utilización de la misma más allá de las 6 semanas , así como la utilización de otros antirretrovirales debería contemplarse sólo dentro de estudios de investigación

Situaciones en las que se recomienda suspender la lactancia

- Mala adherencia materna al TARV durante la lactancia.
- Mastitis, lesiones en el pezón.
- Episodios de viremia detectable (carga viral materna >50 c/mL, sean blips o fallo):
 - se recomienda **(AIII)** suspender la lactancia inmediatamente y pasar a leche de fórmula.
 - no se recomienda reiniciar la lactancia
 - deben realizarse estudios virológicos al recién nacido en el momento que se detecta la viremia materna (*o ni bien se pueda*), a las 2 y 4 semanas y a los 3 y 6 meses posteriores a la suspensión de la lactancia
- Cuadro de diarrea o de infección en RN: definir manejo individualmente, se recomienda suspender la lactancia materna y rotar a leche de fórmula
- Episodios de diarrea o vómitos en la mujer que amamanta: se recomienda suspender la lactancia por el periodo que duren los síntomas; podría utilizarse leche almacenada. En caso de que esto imposibilite la adherencia al TARV, se recomienda suspender la lactancia materna definitivamente

Pautas para la incorporación de fórmulas lácteas y/o semisólidos

- Se recomienda la lactancia exclusiva hasta el 6to mes de vida (se puede extraer y freezar leche materna en este periodo para su utilización posterior) (AIII)
- Al 6to mes de vida, previo a la incorporación de los semisólidos, se sugiere el reemplazo de la leche materna por fórmula láctea durante algunas semanas y luego de esto la incorporación paulatina de los semisólidos
- En caso de requerir complementar el volumen de leche previo a los 6 meses de vida, debería realizarse con leche materna almacenada. Si esto no es posible y se incorpora leche de fórmula, se recomienda la suspensión de la lactancia materna

Situaciones especiales:

Manejo de la lactancia en mujer con diagnóstico de VIH intraparto/puerperio

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 indica suspender 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>. Acceso 31 de enero de 2023
2. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento para el control de las infecciones perinatales por VIH, sífilis, hepatitis B y Chagas Iniciativa ETMI-PLUS 2022. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/algoritmos-de-diagnostico-y-tratamiento-para-el-control-de-las-infecciones-perinatales>. Acceso junio 2023.
3. Eke A, Mirochnick M, Lockman S. Antiretroviral Therapy and Adverse Pregnancy Outcomes in People Living with HIV. *N Engl J Med* 2023;388:344-56.
4. Waitt C, Orrell C, Walimbwa S. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: A randomised trial (DolPHIN-I study). *PLoS Med*. 2019 Sep 20;16(9):e1002895.
5. Zash R, Diseko M, Holmes LB et al. Neural tube defects and major external structural abnormalities by antiretroviral treatment regimen in Botswana: 2014-2022. IAS 2023 Brisbane, Australia. ABSTRACT # LBEPB15
6. Patel K, Huo Y, Jao J et al. Dolutegravir in Pregnancy as Compared with Current HIV Regimens in the United States. *N Engl J Med* 2022;387:799-809.
7. Powis K, Pinilla M, Lauren on behalf of the IMPAACT 2026 Protocol Team et al. Pharmacokinetics and Virologic Outcomes of Bictegravir in Pregnancy and Postpartum. CROI February 2023 | Seattle, Washington. ABSTRACT #783
8. Zhang H, Martin H, Lin L et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in virologically suppressed pregnant women with HIV. IAS 2023 Brisbane, Australia. ABSTRACT # OAB0104
9. 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>.
10. European AIDS Clinical Society (EACS), Guidelines Versión 10.0. Noviembre de 2019 Español. Disponible en: <https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0-spanish.pdf>
11. 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? *Clinical Infectious Diseases* 2013; 57:903-14
12. 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
13. 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;123:975-981
14. Maliakkal A, Tseng A, Walmsley B. Review of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of raltegravir in pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:153-161
15. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2023. Morrisville, NC: Registry Coordinating Center; 2023. Disponible en: URL: www.APRRegistry.com
16. Cecchini D, Martinez M, Morganti M et al. Antiretroviral therapy containing raltegravir to prevent mother-to-child transmission of HIV in infected pregnant women. *Infectious Disease Reports* 2017; volume 9:7017.
17. 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
18. Panel on antiretroviral therapy and medical management of children living with HIV. Recommendations for the Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/whats-new>. Acceso 11 de abril de 2023.

19. Ministerio de Salud. Instrucciones para la notificación de casos de VIH, VIH en embarazo y VIH expuesto perinatal en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud SNVS 2.0. Disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-05/instrucciones-para-notificacion-vih-en-embarazo-y-expuesto-perinatal.pdf>
20. Clarke DF, Acosta EP, 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(1):70-77.
21. Diana F. Clarke, Edward P. et al. Raltegravir Pharmacokinetics in Neonates Following Maternal Dosing. *Clinical Trials (IMPAACT) P1097 Study Team JAIDS* 2014;67:310-15
22. Aebi-Popp K, Kahlert CR, Crisinel PA, et al. Transfer of antiretroviral drugs into breastmilk: a prospective study from the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(12):3436-3442.
23. Becquet R, Bland R, Leroy V, et al. Duration, pattern of breastfeeding and postnatal transmission of HIV: pooled analysis of individual data from West and South African cohorts. *PLoS One*. 2009; 4:e7397
24. Beste S, Essajee S, Siberry G, et al. Optimal Antiretroviral Prophylaxis in Infants at High Risk of Acquiring HIV: A Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(2):169-175.
25. Chakhtoura N, Kapogiannis BG. The Road to Zero Perinatal HIV Transmission in the United States. *Pediatrics*. 2023;151:e2022060209
26. Coovadia HM, Brown ER, Fowler MG, et al. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;379:221-228
27. European AIDS Clinical Society. EACS guidelines version 11.1. Octubre 2022. Disponible en: <https://eacs.sanfordguide.com/art/pregnancy-and-hiv>. Acceso 22 de mayo de 2023.
28. Gilleece Y, Byrne L, Bamford L, et al. Interim BHIVA position statement on HIV and mixed infant feeding. December 2022. Disponible en: <https://www.bhiva.org/file/639b0a86a19c7/BHIVA-position-statement-on-HIV-and-mixed-infant-feeding.pdf>. Acceso 23 de mayo de 2023.
29. Gross MS, Taylor HA, Tomori C, Coleman JS. Breastfeeding with HIV: An Evidence-Based Case for New Policy. *J Law Med Ethics*. 2019;47(1):152-160.
30. Waitt C, Low N, Van de Perre P, et al. Does U=U for breastfeeding mothers and infants? Breastfeeding by mothers on effective treatment for HIV infection in high-income settings. *Lancet HIV*. 2018; 5:e531–e536
31. Penazzato M, Kasirye I, Ruel T, et al. Antiretroviral postnatal prophylaxis to prevent HIV vertical transmission: present and future strategies. *J Int AIDS Soc*. 2023;26:e26032.
32. Bispo S, Chikhungu L, Rollins N, Siegfried N, Newell ML. Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2017; 20:21251.
33. HIV transmission through breastfeeding. The Ontario HIV treatment Network. Feb. 2019. Disponible en: <https://www.ohtn.on.ca/hiv-transmission-through-breastfeeding/>. Acceso 22 de mayo de 2023.
34. Flynn P, Taha T, Cababasay 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;77:383–392
35. Rutagwera DG, Molès JP, Kankasa C, et al. Prevalence and determinants of HIV shedding in breast milk during continued breastfeeding among Zambian mothers not on antiretroviral treatment (ART): A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e17383.
36. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Department of Health and Human Services. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal>. Acceso 22 de mayo de 2023.

Capítulo IX

Profilaxis preexposición

Coordinadores:

Javier Ricart, Vanesa Fridman

Autores:

José Barletta, Sergio Maulen, Alejandra
Sofía Cuello, Natalia A. Díaz

sadi

INTRODUCCIÓN

La OMS ha recomendado la implementación de Programas de Prevención Combinada que incluyan la provisión de PrEP desde el año 2015 con especial énfasis en los grupos de varones cis que tienen sexo con otros varones cis (HSH), personas transgénero, usuarios de drogas inyectables y trabajadoras/es sexuales (entre otras poblaciones clave cuya definición debería adaptarse localmente) a los efectos de disminuir hasta en más de un 99% la posibilidad de adquirir VIH por transmisión sexual en tratamientos sostenidos.¹ Hacia fines de 2019 seis países de Latinoamérica iniciaron estrategias al respecto las cuales fueron incrementándose y en 2019 Argentina diseñó las propias, adaptadas principalmente a la accesibilidad al diagnóstico descentralizado y considerando realidad nacional y local según la información epidemiológica disponible.²

Los programas de Prevención Combinada plantean un conjunto 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 combinada²⁻⁵

Intervenciones biomédicas	<ul style="list-style-type: none">○ Distribución de preservativos y lubricantes○ Acceso a la prueba del VIH○ Testeo de otras ITS○ Tratamiento como prevención a través del acceso al TARV para todas las PVIH○ Prevención de la transmisión vertical○ Provisión de profilaxis preexposición (PrEP) a personas elegibles (en riesgo sustancial)○ Provisión de profilaxis postexposición (PPE)○ Circuncisión masculina voluntaria
Intervenciones comportamentales	<ul style="list-style-type: none">○ Asesoramiento sobre reducción y manejo del riesgo○ Educación sexual integral○ Programas de educación entre pares○ Campañas de <i>marketing</i> social○ Intervenciones para optimizar la adherencia y la retención en el cuidado○ Reducción de daños entre usuarios/as de drogas
Intervenciones estructurales	<ul style="list-style-type: none">○ Promoción de un ambiente propicio○ Descriminalización de la transmisión y de los grupos de población clave y otras poblaciones afectadas y en riesgo.○ Abordaje de género y contra la violencia de género○ Promulgar leyes para proteger derechos y las intervenciones para la reducción del estigma y la discriminación

EFICACIA DE LA PREP

La eficacia del uso de agentes antirretrovirales orales como PrEP (TDF/FTC, TAF/FTC) ha sido ampliamente establecida mediante ensayos clínicos en mujeres transgénero (MTG), hombres que tienen sexo con hombres (HSH), población heterosexual y usuarios de drogas intravenosas (Tabla 1).⁶⁻¹⁸ 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 entre otros: EE.UU., Canadá, Francia, Sudáfrica, Kenia, Argentina, Brasil, Chile, México, la Comunidad Europea (a través de EMEA) y Australia (<https://www.prepwatch.org>)

Tabla I. 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 ⁶	HSH	2499	América del Norte y del Sur, Tailandia, Sudáfrica	TDF/FTC diario	44 (15-63)	92 (40-99)
TDF2 ⁷	Hombres y mujeres heterosexuales	1200	Botswana	TDF/FTC diario	62 (22-83)	85 (NS)
Partners PrEP ⁸	Parejas heterosexuales serodiscordantes	4758	Botswana, Kenya, 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 ⁹	Mujeres heterosexuales	1951	Kenia, Sudáfrica, Tanzania	TDF/FTC diario	6 (52-41)	No informado
VOICE ¹⁰	Mujeres heterosexuales	5029	Uganda, Sudáfrica, Zimbabue	TDF diario, TDF/FTC diario, TDF gel tópico diario	6.7 (4.7-8.3)	No informado
Bangkok TDF Study (BTS) ¹¹	Usuarios de drogas inyectables	2413	Tailandia	TDF oral, diario	49 (10-72)	74 (2-91)
PROUD ¹²	HSH y mujeres trans	544	Inglaterra	TDF/FTC diario/inmediato o diferido	86 (58-96)	No informado
IPER-GAY ^{13,14}	HSH y mujeres trans	414	Francia/Canadá	TDF/FTC a demanda vs placebo	86 (40-99)	No informado
ADAPT ¹⁵	Mujeres heterosexuales	178	Sudáfrica	TDF/FTC diario, intermitente o a demanda	Diario: 75 Intermitente: 59 A demanda: 52	--
Prévenir ¹⁶	HSH	3059	Francia	TDF/FTC a demanda vs. diario	99 (13-74) para ambos esquemas	No informado
DISCOVER ^{17,18}	HSH, mujeres transgénero	5387	Países de Europa y EE.UU.	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 podrían facilitar la adherencia están siendo estudiadas. En este sentido un nuevo INSTI formulado como inyectable y de vida media prolongada, el cabotegravir (CAB-LA), (aún no aprobado en nuestro país para uso como PrEP) ha demostrado ser superior al régimen oral diario de TDF/FTC para reducir la incidencia de transmisión sexual del VIH entre HSH y MTG con alto riesgo de infección. Además, fue bien tolerado a pesar de las reacciones en el sitio de inyección.¹⁹ Los mismos resultados alentadores se han presentado recientemente para mujeres adultas cisgénero, en quienes la diferencia en la eficacia versus TDF/FTC oral fue muy superior a la de HSH y MTG.²⁰ Se encuentra en estudio la administración de cabotegravir mediante un dispositivo implantable que podría liberar la droga durante varios meses pensado para mejorar adherencia, proteger la privacidad en caso que la persona no desee ser vista consumiendo medicación y favoreciendo poblaciones de bajos ingresos y/o con dificultades para acceder al sistema de salud.²¹ Asimismo, islatravir, un inhibidor de la translocación de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (INTTI), se está evaluando en forma de dispositivo implantable.

EFICACIA DE LA PREP EN MUJERES CIS

Al día de la fecha hay dos regímenes de PrEP que han demostrado eficacia para prevenir la adquisición del VIH en mujeres cisgénero y personas que puedan tener sexo vaginal receptivo:

- TDF/FTC vía oral administrado diariamente
- Cabotegravir intramuscular cada 8 semanas

En el análisis de las 1.785 mujeres cis que participaron del estudio Partners PrEP⁸, la eficacia en prevenir la infección por VIH por vía sexual fue del 66% con TDF/FTC y 71% con TDF. Fue buena y de similar magnitud con ambos esquemas, incluso en mujeres cis jóvenes <30 años (72% y 77%, respectivamente). Sin embargo, en el estudio TDF2 la eficacia para el subgrupo de mujeres cis fue del 49%.⁷ En los estudios FEM-PrEP y VOICE^{9,10} no se logró demostrar la eficacia de la administración diaria de TDF/FTC o TDF, con eficacias menores al 50%. La pobre adherencia pareció explicar el fracaso en estos dos estudios (adherencias menores al 30%). Para la exposición percutánea en usuarios de drogas inyectables, el estudio Bangkok reportó una buena eficacia para el grupo de mujeres cis participantes (79%).¹¹

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 (equivalente a un 75%), la estrategia fue relativamente eficaz (RR=0.39, IC95% 0.25 a 0.60), aunque menor a la observada en estudios similares realizados en poblaciones de HSH y MTG.²³

El estudio ADAPT conducido en Sudáfrica en mujeres heterosexuales (n=178), mostró que tuvieron mejor adherencia y mayores concentraciones de la droga en sangre con un régimen de administración diaria que en forma intermitente.¹⁵

El estudio HPTN 084 evaluó la seguridad y eficacia de cabotegravir inyectable (CAB LA) comparado con la administración diaria de TDF/FTC en mujeres cis, VIH negativo de África Subsahariana. Las participantes de una rama recibieron 5 semanas de CAB 30 mg/día vía oral + TDF/FTC placebo, seguido de 600 mg de CAB LA intramuscular en las semanas 5 y 9 y luego cada 8 semanas + TDF/FTC placebo. En la otra rama, recibieron TDF/FTC 300/200 mg vía oral + cabotegravir vía oral placebo por 5 semanas, seguido de TDF/FTC 300/200 mg diario + inyecciones intramusculares placebo. A lo largo del estudio hubo 40 infecciones por VIH sobre 6626 personas/año de seguimiento: 4 en el grupo de CAB LA (incidencia de 0,2 casos por cada 100 personas/año [IC 95% 0,06-0,52]) y 36 en el grupo de TDF/FTC (incidencia de 1,85 casos por cada 100 personas/año [IC 95% 1,3-2,57]). Las participantes en el grupo CAB LA tuvieron un riesgo 88% menor de adquirir VIH que las del grupo de TDF/FTC (HR: 0,12 [0,05-0,31]); p<0,0001. La mayoría de los casos de infección por VIH en el grupo de TDF/FTC se debieron a falta de adherencia (<2 dosis a la semana).²⁴

Con la evidencia disponible al día de hoy, se ha postulado que la adherencia podría tener mayor impacto sobre la eficacia de la PrEP en las mujeres cis para el régimen de PrEP con TDF/FTC vía oral, dado que las concentraciones cervico-vaginales del TDF son 100 veces menores que las rectales.²⁵ Esto explicaría la necesidad de

un régimen de dosificación diario de TDF/FTC en personas con exposición vaginal al VIH.²⁶ Las alteraciones en la microbiota vaginal y la vaginosis bacteriana, cuyas tasas son elevadas en zonas con alta prevalencia de VIH, incrementa hasta en un 30% el riesgo de adquirir VIH.²⁷ Se ha postulado que esta disbacteriosis podría impactar en la absorción de microbicidas locales y en la degradación local de fármacos.²⁸ Sin embargo, en un análisis post-hoc del estudio Partners PrEP, no se observó disminución del efecto protector del régimen de PrEP diario con TDF/FTC en mujeres con disbacteriosis o vaginosis bacteriana.²⁹ El régimen de PrEP vía oral basado en TDF, incluso demostró ser seguro durante el embarazo y lactancia.³⁰ **Aún no hay datos de eficacia de TAF/FTC en mujeres por lo cual no está indicado su uso en esta población.**

PrEP tópica

El uso de TDF en gel tópico fue evaluado en diferentes estudios mostrando baja efectividad tanto en uso diario como pericoital.^{31,32}

Dentro de las últimas estrategias de PrEP en forma tópica evaluadas se encuentra la utilización de un anillo vaginal con antivirales de liberación sostenida. La dapivirina, ha sido estudiada en este escenario en los estudios ASPIRE y RING,^{33,34} y sus ensayos de fase abierta (HOPE y DREAM, respectivamente).^{35,36} 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. Esta estrategia 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 y ha sido aprobada en países africanos. Aún no se encuentra disponible en Argentina.

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 PrEP y los que recibieron placebo. Se observaron diferencias en las elevaciones de la creatinina sérica, pero la mayoría de éstas fueron leves y reversibles.³⁷ Dada la evidencia actual, se puede indicar TDF/FTC en personas con un clearance de creatinina >60 mL/min. La función renal se debe controlar semestralmente, aunque en personas mayores de 40 años, clearance de creatinina basal <90 mL/min o presencia de comorbilidades (hipertensión, diabetes o uso de drogas nefrotóxicas) se recomienda un control más frecuente.^{2,38}

En relación con el metabolismo óseo, si bien los estudios no mostraron un impacto clínico visible medido por la incidencia de fracturas, los períodos de seguimiento de éstos pueden haber sido insuficientes para evaluar efectos a largo plazo.³⁷

La PrEP es segura durante la concepción, embarazo, lactancia y si se la utiliza con anticonceptivos o terapia de reemplazo hormonal. Mediante la revisión sistemática de 17 estudios, no se halló 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.^{29,30,39,40}

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, adquieran la infección por

VIH. Sin embargo, la evidencia surgida de los estudios mostró que el desarrollo de resistencia ha sido excepcional.⁴¹ La mayoría de los sujetos que desarrollaron resistencia, estaban cursando una infección aguda por VIH que no fue advertida cuando comenzaron a recibir la PrEP. Por ello, se considera muy importante maximizar los esfuerzos para descartar la infección por VIH antes de iniciar la PrEP y durante el seguimiento, y desde el punto de vista programático asegurar el monitoreo continuo de la resistencia en la escala poblacional. 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.⁴² 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 reducir la eficacia de la PrEP y en caso de infección por VIH la emergencia de virus resistentes.⁴³

RECOMENDACIONES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE PREP

Basados en la sólida 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 en el nivel individual, y de su impacto en la escala poblacional en términos de reducción de la incidencia de VIH en las poblaciones clave, y siguiendo las recomendaciones de la OMS, el Ministerio de Salud de la Nación y de otros organismos, este consenso considera que **se debería ofrecer la PrEP en forma sistemática a las personas que pertenezcan a poblaciones en riesgo sustancial de adquirir infección por VIH, definidas como aquellas con una incidencia esperada igual o superior a 2-3 por 100 personas año (AI).**^{1,44}

La estrategia de selección debe incluir a personas en las que se ha descartado razonablemente la infección por VIH, que se encuentran en riesgo sustancial de adquirirla y a las cuales se les realizó una minuciosa evaluación, destinada a definir en conjunto con la persona si la PrEP resulta una estrategia adicional apropiada para reducir su riesgo de contraer VIH.

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. 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, TDF/FTC o TDF/3TC.

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 o insertivo 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. En términos generales, la solicitud de PrEP en forma activa por parte de una persona debería ser considerada un subrogante de riesgo sustancial, y no hay motivos para restringir el uso de PrEP en personas sin una contraindicación clínicamente establecida y fundada para recibirla.

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 bacterianas (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 (en particular durante las relaciones sexuales o con patrón *chemsex*)
- Uso reiterado de PPE no ocupacional
- Trabajo sexual
- Número elevado de parejas sexuales
- Parejas serodiscordantes en las que la persona con VIH haya iniciado el TARV recientemente, tenga brechas en su adherencia o no logre mantener la supresión virológica.
- **Solicitud de PrEP en forma activa**

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.
- Parejas serodiscordantes en las que la persona con VIH haya iniciado el TARV recientemente, tenga brechas en su adherencia o no logre mantener la supresión virológica.
- Trabajo sexual
- **Solicitud de PrEP en forma activa**

Cuadro 4. Criterios de elegibilidad para indicar PrEP en sujetos usuarios de drogas inyectables 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.
- **Solicitud de PrEP en forma activa**

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

- Personas con capacidad de gestar con pareja sexual VIH positiva que desean concebir, cuando ésta no ha alcanzado la supresión viral o ese estado sea desconocido.

- Personas cursando embarazo o puerperio que refieran actividad sexual sin uso de preservativo con una pareja sexual con infección por VIH y viremia detectable o adherencia inconsistente al TARV o VIH desconocido.

En base a la evidencia científica descrita, el esquema sugerido en la mayoría de los escenarios 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 que 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.⁴⁵

Para HSH exclusivamente, se podría utilizar la estrategia “a demanda”, utilizando doble dosis (2 comprimidos) de TDF/FTC 24 a 2 hs. antes de la exposición de riesgo, seguido de 1 comprimido 24 hs. y otro comprimido 48 hs después de los dos comprimidos iniciales (2+1+1). La formulación de **TAF/FTC no se recomienda en la estrategia a demanda** (2+1+1) por carecer de estudios de eficacia.

En personas 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, continuando la PrEP durante el embarazo si se considera que el riesgo de transmisión continúa más allá de la concepción.⁴⁶

Personas que desean concebir en los escenarios descritos previamente: uso diario de TDF/FTC comenzando 20 días antes y hasta 20 días después del intento de concepción, continuando la PrEP durante el embarazo si se considera que el riesgo de transmisión continúa más allá de la concepción.⁴⁶

IMPLEMENTACIÓN

La implementación de PrEP requiere de servicios de salud preparados para recibir a las poblaciones objetivo y con personal capacitado para evaluar el riesgo de diferentes prácticas sexuales y de uso de drogas. Los Servicios de Prevención Combinada pretenden ser el modelo ideal para la dispensa de PrEP, ya que son centros donde cualquier persona que se considere en riesgo puede acceder a pruebas diagnósticas para VIH y otras ITS, puede acceder a vacunas, preservativos, medicación preventiva o terapéutica. La práctica central de un Servicio de Prevención Combinada es el asesoramiento, habitualmente antes o después del test de VIH; durante el mismo se realiza la evaluación de riesgo que orientará las recomendaciones futuras tanto si el test de VIH es negativo como si es positivo.²

Estos servicios deben ofrecer el testeo para VIH individualizando la frecuencia en función del contexto clínico y de las prácticas, 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 asesoramiento, testeo periódico con una frecuencia individualizada, 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.

En nuestro país, la nueva ley de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis y Tuberculosis garantiza el acceso gratuito a los insumos preventivos, incluyendo PrEP y el acceso a pruebas diagnósticas para VIH y otras ITS en los tres subsistemas. La Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis y Tuberculosis provee desde el año 2021 al subsistema público de todo el país y desde el año 2023 la Superintendencia de Servicios de Salud instruyó a su subsector acerca de los procedimientos para cumplir con las obligaciones que impone la ley.

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

- las concepciones moralizantes que algunos profesionales tienen acerca de la 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
- la reorganización de los equipos de salud

Aunque la disponibilidad de pruebas rápidas para el diagnóstico de VIH y otras ITS es un escenario ideal, no resulta un requisito imprescindible mientras pueda asegurarse un circuito de laboratorio para el tamizaje y confirmación diagnóstica de VIH y otras ITS.

Es importante articular la disponibilidad de otras herramientas de la prevención combinada incluyendo el 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 implementan PrEP se encuentren en hospitales o centros de salud de mayor complejidad, aunque sí 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.**

Tabla 2. Distintos escenarios para la prescripción y dispensa de PrEP.²

<p>Escenario de mínima</p> <p>Testeo para VIH (utilizando pruebas rápidas o articulando circuito de laboratorio que permita obtener el resultado en <72 horas). Incluye circuito para la confirmación de tests positivos. Provisión de preservativos y geles lubricantes. Personal entrenado en asesoramiento y valoración del riesgo (incluyendo elegibilidad para PrEP y PPE). Prescripción y dispensa de PrEP. Seguimiento de personas en PrEP. Testeo y tratamiento para sífilis (en el mismo momento y lugar del diagnóstico o la consulta clínica). Diagnóstico sindrómico y tratamiento de las ITS (en el mismo momento y lugar de la consulta clínica).</p>
<p>Escenario intermedio</p> <p>Todos los servicios descritos para el escenario de mínima y además:</p> <p>Articulación con organizaciones de la sociedad civil. Provisión de anticonceptivos. Atención y seguimiento de personas con VIH. Diagnóstico etiológico de personas con ITS sintomáticas. Provisión de hormonización para personas trans. Inmunizaciones.</p>
<p>Escenario ideal</p> <p>Todos los servicios descriptos para los escenarios de mínima e intermedio y además:</p> <p>Tamizaje de clamidia y gonococo en usuarios/as de PrEP asintomáticos/as. Atención y seguimiento de personas con hepatitis virales. Interrupción voluntaria del embarazo. Salud anal.</p>

EVALUACIÓN Y CONSULTA INICIAL

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

Evaluación del riesgo para considerar la indicación de PrEP

Existen cuestionarios validados para determinar el nivel de riesgo en HSH, requieren entrenamiento para su utilización. Se mencionan algunos, 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://smartsexresource.com/resources/hiv-incidence-risk-index-for-msm-hiri-msm/>
- JHU: <https://ictrweb.johnshopkins.edu/ictr/utility/prep.cfm>
- SexPro: <https://mysexpro.org/es/sexpro-3/?=>

Algunas personas pueden sentirse incómodas describiendo su riesgo sexual, por lo tanto, ni estos cuestionarios ni la historia de conductas de riesgo deben considerarse excluyentes si la persona se encuentra motivada y solicita PrEP. Siempre debe considerarse la posibilidad de que la persona se encuentre en riesgo alto y no quiera discutirlo con el proveedor. En este sentido, la discusión del uso de PrEP en contexto de la solicitud en forma activa por parte de las personas usuarias puede considerarse una valoración del riesgo abreviada.

Asesoramiento 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, el conocimiento de las herramientas de prevención, las expectativas en relación al uso de PrEP y el lugar que el riesgo autopercebido o la preocupación en torno a la posibilidad de contraer VIH ocupa en la vida sexual y en la realidad de las personas. El concepto de *gerenciamiento del riesgo* considera que las personas que tienen la capacidad de comprender y están en condiciones de tomar decisiones autónomas sobre su salud sexual, basadas en sus intereses, su contexto y sus prácticas siempre que cuenten con la información completa, adecuada, basada en evidencias y libre de prejuicios y preconceptos moralizantes.

Discusión sobre las expectativas y motivaciones para iniciar y sostener la PrEP: debe procurarse evaluar el nivel de comprensión del usuario/a del rol de la PrEP en el marco de la prevención combinada, la importancia cardinal de una adherencia efectiva adecuada, y su nulo efecto preventivo sobre otras ITS. **En este sentido, es importante la discusión sobre sus expectativas en relación al uso de PrEP, los factores que inciden sobre su eficacia y las implicancias de la intervención en términos de necesidad de controles clínicos y testeo periódico para VIH, entre otros factores.**

Evaluación de la necesidad de comenzar profilaxis postexposición y solapamiento del uso de PPE y PrEP: 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 y asegurar su provisión en forma urgente. Las personas que requieren PPE en la consulta inicial pueden hacer la transición a PrEP luego de completar 4 semanas de PPE y habiendo descartado de manera razonable la infección por VIH, **esto es habitualmente posible adelantando al día 21 el testeo para VIH de fin de la PPE cabalgando el inicio de la PrEP con el fin de la PPE y repitiendo el test de VIH a las 4-6 semanas de iniciada la PrEP continuando luego con el algoritmo de seguimiento habitual (ver más adelante). No es necesario y no está recomendado esperar para iniciar la PrEP luego de finalizar la PPE excepto si existe preocupación clínicamente fundada sobre la posibilidad de una seroconversión (ej: síndrome retroviral agudo), y deben maximizarse los esfuerzos para una vinculación precoz a servicios de provisión de PrEP a aquellas personas que a quienes se les prescriba PPE y que por su valoración de riesgo (ej: exposiciones frecuentes) sean candidatas a recibir PrEP.**

Prueba de VIH: debe descartarse razonablemente **la infección por VIH** para recibir PrEP. En ausencia de síntomas que sugieran infección aguda (ej: síndrome retroviral agudo), la infección por VIH puede habi-

tualmente descartarse realizando una prueba rápida (idealmente que incluya detección de anticuerpos anti HIV-1/2 y antígeno p24) realizada en el día, y/o una prueba de laboratorio de cuarta generación de la última semana. En personas con exposiciones frecuentes que están en “ventana continua”, es razonable repetir el test de VIH al mes de iniciada la PrEP luego del test basal negativo.

Diagnóstico y tratamiento oportuno de otras ITS y hepatitis virales: todos los individuos deben realizarse una prueba de sífilis y recibir tratamiento oportuno estándar si se realiza el diagnóstico.⁴⁷ Garantizar el acceso al tratamiento de la sífilis y otras infecciones de transmisión sexual en el mismo momento y lugar del diagnóstico o la consulta clínica debe considerarse un objetivo de mínima.

Debe realizarse diagnóstico con las pruebas disponibles y eventualmente tratamiento de *Chlamydia* sp. y gonococo. Idealmente se deberían utilizar técnicas de biología molecular.

Debe ofrecerse a las personas candidatas a PrEP pruebas de tamizaje para hepatitis B y C, y cuando sea posible IgG para hepatitis A para guiar la indicación de vacunación. La vacunación para hepatitis A y B está recomendada en forma universal en las personas candidatas a recibir PrEP. Cuando no sea posible conocer el estatus previo, está recomendada la vacunación en sucio.

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. Aunque es deseable contar con el resultado de las pruebas para ITS, ninguna de ellas es un requisito para iniciar la PrEP.

Evaluación de la función renal, enzimas hepáticas, interacciones y riesgo de fracturas: las personas candidatas a PrEP deben realizarse un dosaje basal de creatinina para calcular la depuración renal, y dosaje de enzimas hepáticas, así como test de embarazo en personas con capacidad de gestar. En personas jóvenes, sin factores de riesgo para enfermedad renal, puede no ser necesario realizar la prueba, o realizarla durante el primer mes de uso de PrEP. Aquellos que tienen un CICr calculado < 60 mL/min no son candidatos para recibir TDF/FTC o TDF/3TC, y aquellos que tienen un CICr calculado < 30 mL/min no son candidatos a recibir TAF/FTC. En personas <50 años sin antecedentes clínicos que sugieran un riesgo aumentado de patología renal, no es necesario esperar el resultado de las pruebas de función renal antes de iniciar la PrEP con TDF/FTC, TDF/3TC o TAF/FTC.

Las personas sin historia de osteoporosis o fracturas patológicas no requieren otro tipo de evaluaciones para iniciar PrEP. Debe documentarse si la persona recibe otros fármacos y evaluar interacciones potenciales.

SEGUNDA CONSULTA

Idealmente la prescripción de PrEP en personas elegibles debería ocurrir en el mismo día y momento de la consulta inicial. Una adecuada valoración del riesgo, una evaluación clínica y descartar la infección por VIH son los únicos requisitos indispensables requeridos antes de iniciar la PrEP. En ausencia de síntomas sugestivos de seroconversión, la infección por VIH puede en general descartarse razonablemente con una prueba rápida realizada en el día o un inmunoensayo de laboratorio de cuarta generación de la última semana. Es esperable que la mayoría de las personas en riesgo sustancial tengan exposiciones frecuentes y puedan estar en período de ventana en el momento de la consulta inicial; en este caso se sugiere repetir el test de VIH al mes del inicio de la PrEP pero no diferirla si el test de VIH basal es negativo.

Aunque disponer del resultado de las pruebas para función renal es deseable antes de empezar la PrEP, si no surgen de la entrevista clínica motivos razonables para sospechar patología renal preexistente, no es necesario esperar los resultados de la creatinina sérica antes de iniciar la PrEP.

Cuando por algún motivo puntual (ej: no está disponible el resultado de la prueba de VIH) la prescripción de PrEP no pueda realizarse en la primera consulta y deba diferirse, debería realizarse idealmente dentro de la primera semana y no más allá de las 4 semanas de la consulta inicial, con el objetivo de:

- Evaluar el resultado de los estudios solicitados.
- Si pasó más de una semana desde la última prueba de VIH, repetirla empleando idealmente pruebas rápidas de cuarta generación.
- Reevaluar la indicación y motivación para iniciar la PrEP.
- Enfatizar la necesidad de maximizar la adherencia efectiva para lograr la eficacia buscada, e informar acerca de efectos adversos.
- **Prescribir y dispensar por 90 días el esquema recomendado (de ser posible).**

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. En personas que ya habían recibido PrEP previamente, cuando no haya pruebas de laboratorio pendientes y cuando no se considere necesario repetir el test de VIH al mes, la primera consulta de seguimiento puede hacerse directamente a los 90 días de la basal. Las consultas ulteriores deberían realizarse con un intervalo no mayor a 90 días. **Cuando sea factible y aceptable, emplear telemedicina para las consultas de seguimiento puede ser una opción apropiada y que facilite el acceso de las personas a la PrEP.**

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.
- Evaluar adherencia y tolerancia.
- 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 90 días.
- Repetir la evaluación de función renal, así como la historia de fracturas patológicas u osteoporosis, en forma anual. En personas con clearance de creatinina basal estimado <90 mL/min, mayores de 50 años o con factores de riesgo puntuales para enfermedad renal, considerar repetirlo con mayor frecuencia (ej semestral o trimestral).
- 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/uretra/recto o primer chorro de orina, según corresponda a la práctica sexual desarrollada. El tratamiento sintomático de las personas con ITS sintomáticas en el mismo momento y lugar de la consulta es un objetivo de mínima.
- En personas con capacidad de gestar: evaluar la posibilidad de embarazo.

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

	Inicial	Segunda consulta	Seguimiento I (4ta. semana de semana de PreP)	Seguimiento trimestral	Seguimiento Semestral	Seguimiento Anual
Evaluación clínica y del riesgo	X	X	X	X		
Asesoramiento y gerenciamiento del riesgo	X	X	X	X		
Evaluar indicación 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 Chlamydia 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		X		X		
Evaluar interacciones medicamentosas		X		X		
Evaluación de eventos adversos			X	X		

SUSPENSIÓN DE LA PREP

Debe suspenderse la estrategia frente a las siguientes situaciones:

- Infección por VIH documentada.

- Efectos adversos limitantes. En el caso de personas que reciban TDF/FTC en quienes se plantee la suspensión ante un descenso del clearance de creatinina por debajo de 60 mL/min y por encima de 30 mL/min, considerar rotar a TAF/FTC.
- Deseo de la persona.
- Disminución significativa, objetiva 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 ofrecerse una nueva prueba diagnóstica para VIH a las 4 semanas de suspendida la PrEP.

Las personas que adquieren el VIH mientras reciben PrEP pueden presentar una infección aguda solapada y oligosintomática, con posibilidad de selección de variantes resistentes. Antes del inicio de TARV se debe solicitar una prueba de resistencia genotípica e iniciar tratamiento con un esquema de alta barrera genética compuesto por tres fármacos (ver capítulo **Con que iniciar la terapia antirretroviral**).

BIBLIOGRAFÍA

1. Herramienta de la OMS para la implementación de profilaxis previa a la exposición del VIH. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/vihsida/herramienta-oms-para-implementacion-profilaxis-previa-exposicion-al-vih>. Acceso julio de 2023
2. Uso de PrEP como parte de estrategia de prevención combinada. Recomendaciones y directrices clínica para equipos de salud. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina, mayo 2022. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-08/Guia_Uso_de_PrEP_como_parte_estrategia_prevenccion_combinada.pdf. Acceso mayo 2023
3. Dirección de Respuesta VIH, ITS, Hepatitis Virales y TBC, Ministerio de Salud de la Nación. Boletín nro. 39 Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina. Buenos Aires, Argentina, 2022. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-boletin-ndeg-39-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina>. Acceso agosto de 2023.
4. ONUSIDA. Acción Acelerada Para La Prevención Combinada 2015. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2766_Fasttracking_combination_prevention_es.pdf. 3. The Alliance. Advancing Combination HIV Prevention 2016. www.aidsalliance.org.
5. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y TBC. Boletín nro. 38 Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina. Buenos Aires, Argentina, 2021. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-12/Boletin-38-Respuesta-al-VIH-ITS-Argentina.pdf>. Acceso mayo 2023
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Pons-Faudoa FP, Sizovs A, Di Trani N, et al. Farmacocinética mejorada con 2- hidroxipropil - β -ciclodextrina de cabotegravir a partir de un implante de nanofluidos para la profilaxis previa a la exposición al VIH. *J Control Release* 2019; 306: 89–96.
22. Barrett SE, Teller RS, Forster SP, et al. Implante liberador de MK-8591 de duración extendida como candidato para el tratamiento y la prevención del VIH. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(10):e01058-18
23. 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 OALC01LB03.
24. Delany-Moretlwe S, Hughes J, Bock P, et al. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *Lancet* 2022; 399(10337), 1779–1789.
25. 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.
26. Cottrell ML, Yang KH, Prince HM, et al. A Translational Pharmacology Approach to Predicting Outcomes of Preexposure Prophylaxis Against HIV in Men and Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate with or Without Emtricitabine. *J Infect Dis* 2016; 214(1), 55–64.
27. Low N, Chersich MF, Schmidlin K, et al. Intravaginal practices, bacterial vaginosis, and HIV infection in women: Individual participant data meta-analysis. *PLoS Med* 2011; 8(2):e1000416
28. Klatt NR, Cheu R, Kenzie Birse, et al. Vaginal bacteria modify HIV tenofovir microbicide efficacy in African women. *Science* 2017; 356(6341):938-945

29. Heffron R, McClelland RS, Balkus JE, et al. Efficacy of oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV among women with abnormal vaginal microbiota: a post-hoc analysis of the randomised, placebo-controlled Partners PrEP Study. *Lancet HIV* 2017; 4(10), e449–e456.
30. Mofenson LM, Baggaley RC, & Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. *AIDS* 2017;31:213-32.
31. Karim QA, Salim Sa, Frohlich JA, et al. Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. *Science* 2010; 329(5996):1168-74
32. Delany-Moretlwe S, Lombard C, Baron D, et al. Tenofovir 1% vaginal gel for prevention of HIV-1 infection in women in South Africa (FACTS-001): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 11: 1241–1250.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Volk JE, Nguyen DP, Hare CB, et al. HIV Infection and Drug Resistance with Unsupervised Use of HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2018;34:329-30.
44. Proyecto piloto de implementación de centros de Prevención combinada y PrEP en la República Argentina. disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001670cnt-proyecto-creacion-centros-prevencion-profilaxis-pre-exposicion-arg.pdf>. Acceso en 2021.
45. Mujugira A, Baeten JM, Mameletzis-Hodges I. Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is an Appropriate PrEP regimen. *Drugs* 2020; 80 (18): 1881-1888.

46. 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. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586310/>. Acceso febrero de 2021.
47. Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de las infecciones de Transmisión Sexual. Año 2020. Sociedad Argentina de Infectología, Comisión de VIH e ITS. Disponible en: <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>. Acceso julio 2023
48. Differentiated and simplified pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: update to WHO implementation guidance. World Health Organization. Publicado en Julio de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240053694>. Acceso: 10 de noviembre de 2023

Capítulo X

Profilaxis posexposición ocupacional y no ocupacional

Coordinadores:

Cristina Freuler, José Barletta

Autores:

Iael Altclas, Alejandra Cuello, Mónica Davaro, Mara Huberman, Sergio Maulen, Stella Maris Oliva, Marisa Sánchez

sadi

INTRODUCCIÓN

La profilaxis posexposición (PPE) es la utilización de medicación antirretroviral para la prevención de la transmisión del VIH luego de una exposición de riesgo. Desde el punto de vista práctico, la PPE puede dividirse en ocupacional (habitualmente accidentes punzocortantes) y no ocupacional (habitualmente exposiciones por vía sexual). La PPE debe iniciarse dentro de las 72 horas de la exposición y extenderse durante 28 días; considerando que la precocidad en la instauración tiene impacto directo en su eficacia.¹⁻⁴

La indicación de PPE no ocupacional va más allá del carácter consentido o no de una práctica sexual y debe estar guiada por el riesgo de transmisión. En personas que solicitan en reiteradas oportunidades PPE, es importante realizar una valoración de riesgo para definir su elegibilidad para PrEP (ver capítulo **PrEP**).

Se considera exposición de riesgo a todo contacto de piel no intacta o mucosa con materiales infectantes o potencialmente infectantes (ver **Tabla I**):

Tabla I. Exposición de riesgo

De	Piel no intacta	Injuria percutánea	Con	Materiales infectantes	Sangre	
					Tejidos	
Mucosa intacta o no	Herida abierta				Fluidos visiblemente sanguinolentos	
					Secreciones vaginales/rectales	
	Salpicadura					Semen o líquido preseminal
						LCR
						Líquido pleural
						Líquido ascítico
	Relación sexual					Líquido amniótico
						Líquido sinovial

NO se consideran materiales infectantes: 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 y luego lavar con agua y jabón. 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.
-------------------------------	--

Cuando sea posible, estudiar a la persona fuente para VIH con una prueba rápida o ELISA (idealmente de cuarta generación) según disponibilidad ya que puede ayudar a guiar la indicación de PPE. Es importante tener en cuenta la posibilidad de que la persona fuente esté en período de ventana, en particular si pertenece a una población clave. Si la fuente fuera un recién nacido de una madre con VIH, se podría considerar realizar una PCR cualitativa (no carga viral). No debe esperarse en ningún caso el resultado de las pruebas solicitadas a la fuente ni a la persona expuesta para iniciar la PPE si la exposición es considerada de riesgo.

CLASIFICACIÓN DEL RIESGO E INDICACIÓN DE PROFILAXIS SEGÚN TIPO DE EXPOSICIÓN

La Tabla 1 resume la probabilidad estimada de transmisión del VIH en escenarios seleccionados. En términos generales, en función de la epidemiología local ⁵ y del tipo de prácticas se consideran de mayor riesgo las situaciones que involucren a:

1. Personas pertenecientes a las poblaciones clave: hombres que tienen sexo con hombres, mujeres trans y trabajadores/as sexuales.
2. Usuarios de drogas inyectables.
3. Situaciones de violencia sexual.
4. Personas con antecedentes de privación de la libertad.

Tabla 2. Probabilidad estimada de adquirir infección por VIH de una fuente infectada según tipo de exposición ³

Tipo de exposición		Riesgo estimado de transmisión	Recomendación de PPE
Contacto con mucosa o piel lesionada	Volumen escaso o tiempo corto	< 0.009%	No recomendada
	Gran volumen o tiempo prolongado	0.009%	Recomendada
Injuria percutánea	Aguja maciza, rasguño superficial ^a	< 0.3%	Recomendada
	Aguja hueca, corte profundo ^a	0.3 - 0.5%	Recomendada
	Mordedura ^b	<0.0001%	No recomendada
Sexual (con persona con VIH y sin profiláctico)	Vaginal receptiva ^c	0.1 – 0.2%	Recomendada
	Vaginal insertiva ^c	0.05%	Recomendada
	Anal receptiva ^c	0.5 - 3%	Recomendada
	Anal insertiva ^c	0.1%	Recomendada
	Oral con o sin eyaculación	<0.0001%	No recomendada

	Salpicadura de semen en mucosa ocular	<0.0001%	No recomendada
	Anilingus o cunnilingus	<0.0001%	No recomendado
Usuarios/as de drogas inyectables	Intercambio inmediato de jeringa y/o aguja.	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 una persona con VIH)

Notas: ^a No se recomienda la PPE ante exposiciones percutáneas con elementos punzocortantes perdidos en la comunidad. ^b La PPE no está recomendada en general en caso de mordeduras. Podría considerarse si el/la agresor/a tiene infección documentada por VIH sin tratamiento, si la saliva es visiblemente sanguinolenta Y si la mordedura produjo una lesión extensa o profunda. ^c Si la persona fuente tiene infección conocida por VIH con CV indetectable documentada, 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.^{6,7} Cuando existan dudas fundadas sobre la adherencia, si el TARV fue iniciado hace menos de seis meses o si no hubo controles recientes (en los últimos seis meses) de CV, se recomienda iniciar PPE. Si el status de HIV de la fuente es desconocido y no puede estudiarse se evaluará caso por caso sin demorar el inicio de la PPE mientras se completa la evaluación.²

PROFILAXIS RECOMENDADA

La PPE es una **urgencia**. Debe iniciarse lo antes posible, idealmente dentro de las 2 horas y hasta un máximo de 72 horas de la exposición.^{1,4} Si se descarta VIH en la fuente (por ejemplo, una prueba de VIH negativa sin dudas razonables sobre la posibilidad de que se encuentre en período de ventana), la PPE puede suspenderse. Las Tablas 3 y 4 resumen los esquemas recomendados en adolescentes/adultos y niños respectivamente.

Tabla 3. Esquemas recomendados para profilaxis posexposición en adolescentes y adultos/as

Esquema	Dosis y posología	Observaciones
Esquemas de elección		
DTG + TDF/XTC	1 comprimido cada 24 horas + 1 comprimido cada 24 horas	Buena tolerancia. Usar cuando esté disponible coformulación en un único comprimido.
DRV/r (800/100mg) + TDF/XTC	1 comprimido cada 24 horas + 1 comprimido cada 24 horas	Buena tolerancia. Tener en cuenta interacciones relevantes incluyendo anticoncepción de emergencia.
Esquemas alternativos		
RAL 400 mg o 600 mg + TDF/XTC	1 comprimido cada 12 horas si se emplea RAL 400 mg o 2 comprimidos juntos una vez al día si se emplea RAL 600 mg. + 1 comprimido cada 24 horas	Posología incómoda. Considerar como alternativo en personas que reciban fármacos que contraindiquen el uso de DTG o DRV/r

BIC/TAF/FTC	1 comprimido cada 24 horas	Posología cómoda. Evidencia limitada.
Tercera droga (DTG, RAL, DRV/R) + AZT/3TC en vez de TDF/XTC	Tercera droga + 1 comprimido cada 12 horas	Peor posología y mayores efectos adversos.
<p>Notas: considerar esquemas alternativos sólo si no hubiera otra opción. Tener en cuenta que los esquemas que incluyan AZT tienen peor tolerabilidad, peor posología y mayor frecuencia de efectos adversos. Por la alta frecuencia de efectos adversos, menor potencia y alta frecuencia de resistencia primaria NO se recomienda emplear esquemas que incluyan efavirenz. Ante enfermedad renal (clearance de creatinina calculado <60 mL/min y >30 mL/min) reemplazar TDF/XTC por TAF/FTC 1 comprimido cada 24 horas o alternativamente AZT/3TC 1 comprimido cada 12 horas.</p>		

Duración de la profilaxis: 4 semanas.

Toda instancia en la que se indique PPE es una oportunidad ineludible para evaluar la elegibilidad para PrEP y para ofrecer el test para detección de otras ITS tanto en el inicio como en el seguimiento de la persona, asimismo es una oportunidad para completar esquemas de vacunación como hepatitis B (indicada en forma universal), hepatitis A (indicada en forma universal a poblaciones clave susceptibles), doble adultos (indicada en forma universal) y VPH (indicada en forma universal en mujeres nacidas a partir del año 2000 y hombres a partir del 2007, con beneficio demostrado en poblaciones clave hasta los 45 años) ^{8,9}

No olvidar profilaxis adicional contra tétanos, hepatitis B u otras ITS según tipo de exposición. Estas medidas están fuertemente recomendadas en contexto de violencia sexual, no tanto en relaciones sexuales consentidas.

Tabla 4. Esquemas recomendados para profilaxis posexposición en pediatría¹⁰⁻¹²

Edad	Esquema preferido	Esquemas alternativos
0 - 4 semanas	RAL + AZT/3TC	LPV/r (a partir de los 14 días)+ AZT/3TC
4 semanas - 3 años	DTG + AZT/3TC	RAL + AZT/3TC LPV/r + AZT/3TC
3 - 6 años	DTG (en niños de más de 20 kg de peso 1 comp de DTG 50mg) ¹³ + AZT/3TC o TDF/3TC	RAL + TDF/XTC o AZT/3TC LPV/r + TDF/XTC o AZT/3TC
Mayor de 6 años	DTG + TDF/3TC o AZT/3TC	DRV/r 800/100 mg/día (con más de 40 kg) + TDF/XTC RAL + TDF/XTC
Mayor de 12 años	DTG + TDF/XTC	DRV/r 800/100 mg/día (con más de 40 kg) +TDF/XTC RAL + TDF/XTC

SITUACIONES ESPECIALES

Escenario	Recomendación
Persona fuente con VIH con TARV, pero progresión clínica o fallo	Ofrecer esquema considerando resistencia posible. Ante dudas: ofrecer esquemas de primera línea y enviar al especialista
Situaciones de violencia sexual con penetración	Indicar PPE siempre que no hayan pasado más de 72 horas. Recordar profilaxis para otras ITS y evaluación de la vacunación para VHB y VPH. Las situaciones de violencia sexual requieren en todos los casos de un abordaje interdisciplinario. ¹⁴
Situaciones de violencia sexual de carácter prolongado o crónico.	Requiere estudio y evaluación caso por caso previo a la indicación de PPE, que en general no está recomendada. ¹⁴
Personas gestantes	Igual criterio que con la población no gestante.
Personas que amamantan	Igual criterio que con la población general. Se recomienda interrumpir la lactancia hasta completar la PPE y descartar seroconversión.
Pinchazos accidentales (plazas, vía pública)	La PPE no está recomendada.
Mordeduras	En general no se recomienda la PPE. Podría considerarse si el/la agresor/a tiene infección documentada por VIH sin tratamiento, si la saliva es visiblemente sanguinolenta y la mordedura produjo una lesión extensa o profunda
Menores de 16 años	Esquemas similares adaptados a la edad. (Ver capítulo de Tratamiento antirretroviral en niños y niñas)
Personas con uso recurrente de PPE por exposiciones sexuales	Evaluar elegibilidad para PrEP.

PROFILAXIS ADICIONAL RECOMENDADA PARA INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

La profilaxis de otras ITS se recomienda únicamente para exposiciones no ocupacionales por vía sexual. Si existe preocupación por la posibilidad de intolerancia gastrointestinal asociada a los antibióticos indicados para la profilaxis de ITS, su inicio podría diferirse 24-48 horas para priorizar la tolerabilidad a la PPE para VIH cuya adherencia es prioritaria.

La profilaxis post exposición para ITS en general no está recomendada en personas con exposiciones recurrentes.

Ceftriaxona 500 mg IM (dosis única) + azitromicina 1 g (dosis única)+ metronidazol 2 g (dosis única)

o como alternativa

Cefixime 400 mg VO (dosis única) + azitromicina 1 g (dosis única) o doxiciclina 100 mg VO cada 12 horas por 14 días + metronidazol 2 g (dosis única)

Se prefiere ceftriaxona en lugar de cefixime para profilaxis de gonorrea ya que este 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* spp. dado que es activa frente a gonococo con susceptibilidad disminuida a cefalosporinas, además la dosificación favorece la adherencia (monodosis vs 14 días) y la tolerancia.

Actualmente, hay estudios en hombres que tienen sexo con hombres y mujeres trans que avalan la utilización de doxiciclina 200mg única dosis dentro de las 48-72hs de la práctica sexual sin preservativo para la prevención de sífilis, infección por *Chlamydia trachomatis* y, en menor medida, gonorrea. Los efectos sobre la resistencia antimicrobiana y cambios en la microbiota intestinal, entre otros factores, son aspectos a tener en cuenta si se plantea la posibilidad de indicar esta intervención. Se necesitan más estudios para definir la recomendación de su uso, aunque es una estrategia que podría plantearse en personas que pertenecen a poblaciones con muy alta prevalencia.¹⁵⁻¹⁸

SEGUIMIENTO DE LA PERSONA EXPUESTA

Es importante enmarcar la PPE en una estrategia de prevención combinada, en particular en el caso de exposiciones sexuales. Esto posibilita una valoración de riesgo adecuada, lo que permite el rápido inicio de, por ejemplo, PrEP, en personas con riesgo aumentado para la infección por VIH.¹⁹ En el caso de víctimas de violencia sexual, es importante el abordaje desde una perspectiva integral, sin revictimización y con un acompañamiento adecuado.¹⁴ En todos los casos, reforzar la importancia del uso de métodos de barrera hasta finalizada la PPE y descartada la seroconversión. La Tabla 5 resume el esquema de controles clínicos y estudios de seguimiento recomendados.

Tabla 5. Controles clínicos y estudios de seguimiento

Visita inicial (prescripción de PPE)	Día 0	Serología VIH, VHB (HBsAg y HBcAc o HBsAc según antecedentes de vacunación) y VHC. VDRL / TPHA o TPPA en caso de exposición sexual. Hepatograma, creatinina, test de embarazo (en personas con capacidad de gestar).
Control PPE	Semana 2	Control clínico. Evaluar tolerabilidad y eventos adversos. Revisar resultado de serologías basales. Si el hepatograma y la función renal basal son normales (ClCr >90 mL/min), no es necesario repetirlos. Si se inició un esquema que incluya AZT, realizar hemograma control. Vinculación si es una persona elegible para PrEP
VIH	Semana 6	Serología VIH más VDRL si corresponde.
	Mes 3 - 4	Serología VIH (si se dispone de ELISA de cuarta generación, EIA o tests rápidos se realiza en el mes 4 y sirve como último control).
	Mes 6	Serología VIH (solo en caso de ELISA de 3ra 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. En caso de no poder realizar esta prueba controlar anticuerpos a los 6 meses. ²⁰

CONSIDERACIONES PARA LA IMPLEMENTACIÓN Y EL ACCESO A LA PPE

La nueva ley de VIH, ITS, Hepatitis y Tuberculosis aprobada en el año 2022 explicita la obligación de proveer

de PPE a los tres subsistemas, eliminando la zona gris en la que se encontraba esta práctica anteriormente.²¹ Por lo tanto, todos los subsistemas deben tener claras indicaciones de cómo proceder en estos casos para que los prestadores puedan actuar con la celeridad que corresponde a estas indicaciones.

La necesidad de iniciar PPE en forma urgente luego de una exposición plantea desafíos específicos para su implementación. Es prioritario garantizar la disponibilidad a la PPE las 24 horas del día y los 7 días de la semana en efectores que resulten accesibles a las poblaciones destinatarias.²²

Pero la accesibilidad al PPE va más allá de la disponibilidad de la medicación, e incluye una serie de condiciones que deben tomarse en cuenta a la hora de planificar los servicios que la provean:

- Equipos de salud capacitados en todas sus indicaciones y sensibilizados con las poblaciones más afectadas. Particularmente, en la exposición en relaciones sexuales consentidas sigue habiendo rechazo a la prescripción ya sea por desconocimiento o prejuicios.
- Entornos amigables para las poblaciones claves con horarios que faciliten la consulta.
- Red de derivaciones con turnos protegidos en caso de que no puedan brindarse todas las prestaciones en el mismo lugar (vacunas, antibióticos, anticoncepción hormonal de emergencia, estudios de laboratorio basales y de seguimiento).
- Asesoría y evaluación de riesgos que incluya no solo la situación actual de exposición sino uso previo de PPE o patrones de riesgo que permita identificar candidatos para PrEP.
- Asesoría y red de derivaciones en casos de violencia sexual.
- Oferta de preservativos y lubricantes.
- Turnos protegidos para seguimiento de quienes están bajo PPE sino se realiza en el mismo lugar
- Derivación con turnos protegidos para los casos que dan positivos al VIH en el control basal

En los casos de exposiciones ocupacionales, verificar que se cumplan con las normas de bioseguridad; en los casos de violencia sexual o violación las personas deben ser vinculadas con los servicios especializados y, en casos de sexo consentido, reforzar información sobre las vías de transmisión sexual y formas de cuidado.

Los servicios que ofrecen PPE no deben estar separados de los servicios de Prevención Combinada, y junto con las guardias deberían ser los lugares naturales donde se realice la consulta y se garantice su acceso.

Es importante brindar información acerca de la disponibilidad de PPE y PrEP como estrategias de prevención del VIH en las personas que consultan por prevención, diagnóstico o tratamiento de otras ITS.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Julio 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1357089/retrieve>. Acceso agosto 2023
2. Dirección de SIDA y ETS - Ministerio de Salud de la Nación. Profilaxis Post-Exposición para el VIH en personas adultas. Recomendaciones abreviadas para el equipo de salud. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001561cnt-2019_profilaxis-post-exposicion-para-el-vih-personas-adultas.pdf. Acceso agosto 2023

3. Cresswell F, Asanati K, Bhagani S, et al. UK guideline for the use of HIV post-exposure prophylaxis 2021. *HIV Med.* 2022;23(5):494-545.
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 non-occupational exposure to HIV—United States. Abril 2016. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38856>. Acceso 26 de julio de 2023
5. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y TBC. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín nro 39 Respuesta al VIH y Las ITS en la Argentina. Buenos Aires, Argentina, 2022. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-11/Boletin_N_39_Respuesta_al_VIH_y_las_ITS_en_Argentina_2.pdf. Acceso 1 de diciembre de 2022.
6. Rodger AJ, 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(2):171-181.
7. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *The Lancet.* 2019;393(10189):2428-2438.
8. Ministerio de Salud de la Nación. Calendario Nacional de Vacunación. 2020, Buenos Aires, Argentina. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/calendario-nacional-vacunacion.pdf>. Acceso 24 de junio de 2020
9. Public Health England. Human papillomavirus (HPV) vaccination for Men who have sex with Men (MSM) | 2016/17 Pilot evaluation. Febrero 2018. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/678987/HPV_msm_year1_evaluation_report.pdf. Acceso 3 de marzo del 2022
10. GeSIDA. Documento de Consenso sobre profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH, VHB y VHC en adultos y niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(2):121.e1-121.e15.
11. McGowan, Joseph P, Fine, Steven M, Vail, Rona, et al. Post-Exposure Prophylaxis (PEP) to Prevent HIV Infection. Abril 2023. Disponible en: https://cdn.hivguidelines.org/wp-content/uploads/20230417131815/NYSDOH-AI-PEP-to-Prevent-HIV-Infection_4-17-2023_HG.pdf. Acceso 29 de julio de 2023
12. Muller WJ, Chadwick EG. Pediatric Considerations for Postexposure Human Immunodeficiency Virus Prophylaxis. *Infectious disease clinics of North America.* 2018;32(1):91-101.
13. Duggan JM, Akpanudo B, Shukla V, Gutterson G, Eitniear L, Sahloff EG. Alternative antiretroviral therapy formulations for patients unable to swallow solid oral dosage forms. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(18):1555-1565.
14. Ministerio de Salud de la Nación. Protocolo para la atención integral de personas víctimas de violaciones sexuales. 4a edición, 2021. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-05/Protocolo_Atencion_Personas_Victimas_Violaciones_Sexuales_2021_5.pdf. Acceso 1 de julio de 2021
15. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):308-317.
16. Grant JS, Stafylis C, Celum C, et al. Doxycycline Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infections. *Clin Infect Dis.* 2020;70(6):1247-1253.
17. Bolan RK, Beymer MR, Weiss RE, Flynn RP, Leibowitz AA, Klausner JD. Doxycycline prophylaxis to reduce incident syphilis among HIV-infected men who have sex with men who continue to engage in high-risk sex: a randomized, controlled pilot study. *Sex Transm Dis.* 2015;42(2):98-103.

18. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, et al. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterially Transmitted Infections. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(14):1296-1306.
19. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV, viral hepatitis and STI prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240052390>. Acceso 16 de agosto de 2022
20. Moorman AC. Testing and Clinical Management of Health Care Personnel Potentially Exposed to Hepatitis C Virus — CDC Guidance, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69.
21. VIH, hepatitis virales, otras infecciones de transmisión sexual y tuberculosis - Ley 27.675. Argentina.gob.ar. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/justicia/derechofacil/leysimple/salud/vih-hepatitis-virales-otras-infecciones-de-transmision-sexual>. Acceso 28 de julio de 2023
22. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y TBC. Ministerio de Salud de la Nación. Prevención Combinada del VIH y las ITS - Recomendaciones para la implementación. Edición 2022. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-08/Prevencion_combinada_del_VIH_y_las_ITS.pdf. Acceso julio de 2023

Capítulo XI

Terapia antirretroviral en niños, niñas y adolescentes

Coordinadoras:

Mara Maydana, Moira Taicz

Autores:

Martin Brizuela, Mónica Moyano, Mara
Maydana, Moira Taicz

sadi

INICIO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL¹⁻¹⁰

Se recomienda el inicio precoz del tratamiento antirretroviral (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 del 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+ *naive* 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 del TARV es la tuberculosis y la meningitis criptocócica, donde se sugiere esperar al menos 2-8 semanas desde el inicio del tratamiento de la infección oportunista. Sin embargo, en contextos donde sea factible una estrecha vigilancia de las posibles toxicidades y complicaciones neurológicas se podría iniciar el TARV en forma más temprana, especialmente en personas con CD4 <50/mm³.^{1,10}

Es fundamental tener en cuenta, además de la situación clínica de la persona, 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.^{1,11}

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, PPD y radiografía de tórax) y especializado (carga viral, recuento de células CD4+, prueba de resistencia, test de HLA-B*5701) para decidir esquema el ARV inicial y controlar la seguridad del tratamiento. También deben realizarse estudios serológicos (hepatitis B y C, CMV, varicela, toxoplasmosis, sífilis, enfermedad de Chagas).^{1,12}

Recomendaciones en púberes y adolescentes¹

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.

Regímenes recomendados para iniciar la terapia ^{1, 9, 10}

La elección debe basarse en la edad, eficacia de la droga, toxicidad, resistencia y adherencia con contención de la familia. NO deben esperarse los resultados del test de genotipo viral (resistencia) para el inicio del tratamiento. **(AIII)**

Se recomienda el inicio de un esquema que contenga dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) asociados a una tercera droga de alguna de las siguientes familias: inhibidores de la integrasa (INSTI) de primera elección; o inhibidores de la proteasa (IP) o inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI) como alternativos **(Tabla I)**. **(AI)**

Tabla I. Tercera droga: esquemas ARV preferidos y alternativos ^{1, 9, 10}

Edad	Esquema preferido	Esquema Alternativo
0 - 4 semanas	RAL + 2 INTI (>37 semanas de EG y >2 Kg de peso)	LPV/r (>14 días de vida, >42 semanas postconcepcionales) NVP
	INTI: AZT/3TC	INTI: ABC/3TC
4 semanas - 3 años	DTG + 2 INTI (>4 semanas de vida y >3 Kg de peso)	RAL LPV/r
	INTI: ABC/3TC	INTI: AZT/3TC TDF + 3TC
3 - 6 años	DTG + 2 INTI	RAL LPV/r
	INTI: ABC/3TC	INTI: TDF + XTC AZT + XTC
6 - 12 años	DTG + 2 INTI BIC + 2 INTI	DRV/r RAL
	INTI: ABC + 3TC TAF + XTC	INTI: TDF + XTC
> 12 años (tanner I a 3)	DTG + 2 INTI BIC + 2 INTI	DRV/r DRV/c RAL
	INTI: ABC + 3TC TAF + XTC	INTI: TDF + XTC

XTC: emtricitabina o lamivudina

Consideraciones especiales de los inhibidores de la integrasa (INSTI)

Raltegravir ¹³⁻¹⁸

- Inhibidor de la integrasa de primera generación.
- Baja barrera genética.
- Presentación: sobres granulados de 100 mg, comprimidos masticables de 25 y 100 mg, comprimidos duros de 400 y 600 mg. Debe ser administrado cada 12 horas, por el momento no está autorizado su uso una vez al día en pediatría.
- Aprobado y disponible para su uso desde el nacimiento con al menos 37 semanas de edad gestacional (EG) y 2 Kg de peso.
- Pocas interacciones medicamentosas. Si se asocia a tratamiento de tuberculosis con rifampicina es necesario duplicar la dosis de raltegravir.

Dolutegravir ¹⁹⁻²⁴

- Es un inhibidor de la integrasa de segunda generación.
- Tiene una alta barrera genética para la aparición de mutaciones de resistencia.
- Presentaciones disponibles en nuestro país, comprimidos dispersables de 5 mg y 10 mg, comprimidos de 25 y 50 mg. Es posible utilizar el comprimido de 50 mg en personas a partir de los 20 Kg de peso.
- 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.
- Aprobado y disponible para su uso a partir de las 4 semanas de vida con al menos 3 Kg de peso.
- Pocas interacciones medicamentosas. Debe duplicarse la dosis de dolutegravir cuando se combina con tratamiento con rifampicina y otros inductores enzimáticos (ver capítulo: **Farmacología de las drogas antirretrovirales**)

Bictegravir: ²⁵⁻²⁷

- Inhibidor de la integrasa de segunda generación.
- Tiene una alta barrera genética para la aparición de mutaciones de resistencia.
- Se encuentra sólo disponible en tabletas de dosis fijas, con una sola dosis diaria combinada con TAF/FTC.
- Aprobado por la FDA para su uso en ≥ 2 años y ≥ 14 kg (presentación actualmente no disponible en nuestro país).
- Aprobado por la FDA y ANMAT para uso a partir de los 6 años de edad y ≥ 25 kg en combinaciones fijas (BIC 50 mg/FTC 200 mg/TAF 25 mg).
- No se recomienda asociado a tratamiento de tuberculosis con rifampicina debido a que los niveles de bictegravir plasmático disminuyen por interacción con rifampicina.

Consideraciones especiales de los inhibidores de la proteasa (IP)

Las ventajas de los regímenes basados en IP incluyen una excelente potencia virológica y una alta barrera genética (porque se requieren múltiples mutaciones para que una persona desarrolle resistencia). Sin embargo, debido a que los IP se metabolizan a través de las enzimas hepáticas, estos fármacos tienen el potencial de múltiples interacciones farmacológicas. También pueden estar asociados con complicaciones metabólicas, como dislipidemia, lipodistrofia y resistencia a la insulina.

Lopinavir/ritonavir²⁸

- LPV/r está aprobado para tratar la infección por VIH en bebés y niños con una edad gestacional ≥ 42 semanas y una edad posnatal ≥ 14 días.
- Se encuentra disponible en comprimidos pediátricos y suspensión oral, pero su escasa palatabilidad suele producir bajos niveles de adherencia.

Darunavir²⁹

- En nuestro país contamos con presentaciones de 600 y 800 mg asociadas con un potenciador, ritonavir o cobicistat (con la presentación de darunavir 800 mg).
- En personas sin mutaciones a DRV se puede utilizar una dosis diaria: 600mg + ritonavir 100 mg con peso de 15-34 kg u 800 mg + ritonavir 100mg con peso > 35 kg. Es importante considerar esta opción especialmente para mejorar la adherencia, en nuestro país que tenemos el co-formulado de DRV/r.^{67,71}
- En personas de 12 años o mayores naive o experimentados sin mutaciones a DRV se puede utilizar la dosis de 800 mg + cobinavir en una vez por día.

Consideraciones especiales de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI)

En la actualidad, gracias a la amplia disponibilidad de presentaciones pediátricas de ARV con alta barrera genética, pocas interacciones medicamentosas y buena tolerancia, los INNTI tiene un rol extremadamente limitado en el inicio de TARV de niños y niñas *naïve*.

Por otro lado, debido a que en nuestro medio hay una alta prevalencia de resistencia basal a INNTI, no se recomienda el inicio de esta clase de drogas sin un test de genotipo previo.³⁰

Nevirapina^{28,31}

- Actualmente no se encuentran disponibles formulaciones para tratamiento de pacientes pediátricos.
- Su utilización se encuentra limitada a escasos escenarios clínicos: RNT ≤ 14 días de vida o RNPT (< 37 semanas) con diagnóstico positivo (situaciones muy poco frecuentes).

Efavirenz³²

- Debido al perfil de efectos adversos y la baja barrera genética, es un fármaco alternativo a los esquemas iniciales.
- Si bien se encuentra aprobado por la FDA y ANMAT para uso a partir de los 3 meses de edad y $\geq 3,5$ kg, no se recomienda la utilización de EFV en menores de 3 años por su biodisponibilidad altamente variable.
- Se encuentra disponible en comprimidos de 600 mg y tabletas fijas con TDF/FTC.

Rilpivirina³³⁻³⁵

- La FDA y la ANMAT recomiendan su uso en niños mayores de 12 años \geq 35 kg.
- No se debe utilizar con una carga viral \geq 100.000 copias/mL debido a que presentó inferioridad con respecto a otras drogas en personas con CV $>$ 100.000 copias/mL. En el estudio PAIN'T realizado en adolescentes naïve con CV $<$ 100.000 copias/mL, se observaron perfiles de seguridad, farmacocinética y resistencias similares a los observados en adultos.
- Se encuentra disponible en comprimidos de dosis fijas que contienen RPV/TDF/FTC o RPV/TAF/FTC, este último no disponible en Argentina.

Doravirina³⁶

- Aprobada para su uso a partir de los 35 Kg.
- Se encuentra disponible en una tableta de dosis fija junto con TDF/3TC o en un comprimido como única droga.
- Tiene una eficacia no inferior a regímenes a base de EFV o de DRV/r.
- Presenta mejor barrera genética y tolerancia con menos eventos adversos que EFV

Consideraciones especiales de los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI)

En los esquemas de dos INTI que se enlistan en el recuadro, 3TC y FTC son intercambiables. Tanto 3TC como FTC se toleran bien y tienen pocos efectos adversos. FTC es similar a 3TC y puede sustituirse por 3TC como un componente dual preferido. Tanto 3TC como FTC seleccionan la mutación de resistencia M184V, que está asociada con un alto nivel de resistencia a ambos fármacos, una modesta disminución de la susceptibilidad a ABC y una mayor susceptibilidad a AZT y TDF como resultado de un menor fitness viral.

Zidovudina³⁷

- AZT está disponible en forma de jarabe y comprimidos (en combinación con 3TC) y también está disponible en preparaciones intravenosas. Aprobado para el tratamiento del VIH en niños y para la profilaxis en recién nacidos.

Abacavir³⁸⁻⁴⁰

- ABC **NO** se debe indicar a personas con HLA-B*5701 positivo.
- En CV VIH $>$ 100.000 copias/mL no debe combinarse ABC + 3TC con EFV como tercer agente.
- Se encuentra en suspensión oral, comprimidos dispersables y comprimidos de dosis fijas. Las tabletas de adultos (ABC/3TC 600/300) pueden utilizarse a partir de los 25 kg.
- Generalmente no se recomienda el inicio con ABC de suspensión oral una vez al día. Si los niños se encuentran clínicamente estables con cargas virales indetectables y recuentos estables de linfocitos T CD4+ mientras reciben la suspensión oral de ABC dos veces al día, la dosis de ABC se puede cambiar de dos veces al día a una vez al día con las formulaciones líquidas o en comprimidos.
- En niños mayores, en cambio, que pueden ser tratados con formulaciones en comprimidos, la terapia puede iniciarse con una administración una vez al día.

Tenofovir ^{41,42}

- El tenofovir disoproxil fumarato (TDF) está aprobado por la FDA para su uso en niños y adolescentes de ≥ 2 años. Las personas que reciben TDF podrían presentar disminuciones en la densidad mineral ósea (DMO), por lo que no es de primera línea en menores de 12 años.
- El tenofovir alafenamida (TAF) es una prodroga de tenofovir y tiene menores efectos adversos que TDF sobre la DMO y la función renal.
- TAF está aprobada por la FDA y ANMAT para su uso en niños y adolescentes de ≥ 6 años y ≥ 25 kg, asociado a INSTI o INNTI.
- La coadministración de TAF con IP potenciados, en cambio, puede utilizarse a partir de 35 kg.

No recomendado

- Monoterapia antirretroviral
- Darunavir no potenciado
- Esquemas solamente con INTI
- Esquemas conteniendo 3 clases diferentes de ARV
- Biterapia para inicio (cualquiera de los esquemas recomendados para adultos carece de evidencia en pediatría)

Consideraciones especiales respecto a la biterapia: ⁴³⁻⁴⁵

En la actualidad, la biterapia constituye una opción para el TARV de adultos. Las biterapias autorizadas hasta el momento en >18 años, son DTG/3TC (inicio y cambio de TARV) y CAB/RPV inyectable cada 2 meses (cambio de TARV). Se están realizando estudios con DTG/3TC y CAB/RPV en adolescentes de 12 a 18 años. Sin embargo, en la actualidad no hay evidencia suficiente que avale su uso en población pediátrica.

CAMBIO DE TARV ¹

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 (Tabla 2), 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 una persona, se deberá considerar detenidamente los regímenes anteriores de la persona, los episodios anteriores de fracaso del TARV, los resultados anteriores de las pruebas de resistencia a los medicamentos, el costo de los medicamentos y la capacidad de la persona 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)**

Tabla 2. Cambio de TARV en niños con supresión virológica sostenida ^{1,25, 29, 30}

Droga que recibe	Edad y peso	Nueva droga	Comentarios
NVP o EFV	Desde las 4 semanas de vida.	DTG	Presentaciones disponibles en nuestro país, comprimidos dispersables de 5 mg y 10 mg, y comprimidos de 25 y 50 mg. Es posible utilizar el comprimido de 50 mg en personas a partir de los 20 Kg de peso. Disponible también en comprimidos combinados con ABC/3TC. Ambos se pueden dosificar una vez al día si no se han registrado mutaciones de resistencia a INSTI. DTG + FTC/TDF se puede utilizar en niños que pesen entre 20 Kg y <25 Kg. Tiene mayor barrera a la resistencia, lo que lo convierte en una buena opción para personas que tienen mala adherencia. Puede mejorar los niveles de lípidos.
	Peso de ≥25 Kg	BIC	Se administra una vez por día. Sólo disponible coformulado con TAF/FTC en tableta de dosis fija.
	Peso de >25 Kg	EVG/c	Se administra una vez al día. Sólo disponible coformulado con TAF/ FTC y cobicistat como potenciador. Debe tomarse con alimentos.
	Más de 35 Kg	DOR	
LPV/r	Cualquier edad con > 2 kg de peso	RAL	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.
	Con más de 4 semanas de vida y más de 3 Kg de peso	DTG	
	Edad de ≥12 años y peso de ≥40 kg	DRV/r DRV/c	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. En Argentina no existen formulaciones para niños de menor edad y peso.
	Peso de ≥25 kg	BIC	Una vez por día. BIC está disponible coformulado con TAF/ FTC
	Peso de ≥25 kg	EVG/c	Una vez por día. En comprimido combinado como EVG/c/ FTC/TAF

RAL	Con más de 4 semanas de vida y más de 3 Kg de peso	DTG	
Lamivudina 2 veces x día	Más de 3 años Cualquier edad y peso	Lamivudina 1 vez al día FTC 1 vez al día	
AZT	Más de 3 meses	ABC	Generalmente no se recomienda el inicio con ABC de suspensión oral una vez al día. Si los niños se encuentran clínicamente estables con cargas virales indetectables y recuentos estables de linfocitos CD4 mientras reciben la suspensión oral de ABC dos veces al día, la dosis de ABC se puede cambiar de dos veces al día a una vez al día con las formulaciones líquidas o en comprimidos. En niños mayores, en cambio, que pueden ser tratados con formulaciones en comprimidos, la terapia puede iniciarse con una administración una vez al día. De iniciarse ABC contar con el resultado de HLA-B *5701 negativo.
	17-25 Kg	TDF	Una vez x día
	Más de 6 años y más de 25 Kg	TAF FTC/TAF	Asociado a INSTI o INNTI.
Personas que reciben esquemas con múltiples pastillas	Más de 14 Kg	ABC/3TC/ DTG FTC/TAF/ DTG EVG/c/ TAF/FTC	Una vez x día
	Más de 6 años y más de 25 Kg	BIC/FTC/ TAF	Una vez x día
	Más de 35 Kg	DOR/3TC/ TDF	Una vez x día
	Más de 12 años y más de 35 Kg	DRV/c/ FTC/TAF	Una vez x día
	Más de 12 años, más de 35 Kg	CAB y RPV	Es un régimen completo de ARV inyectable de acción prolongada que requiere dos inyecciones IM cada 2 meses como alternativa a los regímenes ARV orales diarios. Aprobado por ANMAT para mayores de 18 años
	Edad de ≥ 12 años y peso de ≥ 40 Kg	Biterapia: INSTI + DRV/r	Este régimen fue no inferior virológicamente y muestra un perfil de seguridad similar al tratamiento estándar continuado. No hubo ocurrencia de mutaciones genotípicas importantes de IP o INSTI en los participantes que fallaron, lo que sugiere que este régimen es sólido.

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)**.

I. 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 utilizados. ¹

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.

Ante un fallo virológico con IP podría considerarse el cambio a regímenes alternativos que puedan administrarse una vez al día (ej inhibidores de integrasa) con el objetivo de mejorar la adherencia. Si bien RAL se utiliza desde hace más tiempo en pediatría, DTG o BIC pueden utilizarse una vez al día, facilitando la adherencia a la medicación además de tener alta barrera genética, a diferencia de RAL, por lo cual son preferidos.⁶³

Un ensayo randomizado realizado en África sobre un total de 919 niños de 3 a 15 años demostró la superioridad de TAF/FTC+DTG versus ABC o ZDV/lamivudina e IP, respectivamente.⁷²

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 de la persona y la posibilidad de adherencia.

En este caso la decisión del cambio de fármaco se tomará en función del estudio de resistencia realizado. Si no se dispone de INSTI, podrá evaluarse el cambio a un IP. En el caso de presentar resistencia a EFV/NVP puede considerarse el cambio a doravirina en adolescentes que pesen más de 35 Kg. La doravirina es un INNTI que puede ser activo incluso en presencia de mutaciones para EFV y NVP. ³⁶ Aunque la evidencia de la eficacia de DOR en este contexto es muy limitada.

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

b) Fallo virológico temprano: es el que ocurre en la persona 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 ≥ 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 (ver capítulo: **Fallo al TARV**)

c) Fallo virológico avanzado: es el que ocurre en la persona 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 TARV¹

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.

a) 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.

No se recomienda añadir un único ARV activo en una persona en fallo ya que esto conducirá rápidamente a la selección de nuevas mutaciones de resistencia, y no rescatará a la persona 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. Las personas 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 ponderoestatural 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 la persona 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.
- 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:

- Alteración del crecimiento expresada como reducción de la velocidad de progresión de peso y altura en personas con adecuado soporte nutricional sin otras causas que lo justifiquen.
- Malnutrición
- Manifestaciones clínicas de daño orgánico previo: cerebro (ej. Accidentes cerebrovasculares, vasculopatía, empeoramiento del retraso en el desarrollo neurológico), pulmones (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 3. TARV previo y esquema recomendado para fallo

Esquema anterior	Esquema recomendado
2 INTI + INNNTI	2 INTI + IP/r 2 INTI + INSTI
2 INTI + IP	2 INTI ^a + INSTI (de elección DTG de ser posible) 2 INTI ^a + IP/r alternativo ^a 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 con o sin INTI. Considerar adicionar MVC (previa realización de test de tropismo viral) si se requieren drogas adicionales activas. En este escenario, se deberá hacer consulta con expertos.

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

Fostemsavir^{1,64}

Fostemsavir (FTR) es un nuevo fármaco antirretroviral inhibidor del acoplamiento del VIH. Su mecanismo de acción consiste en la unión a la subunidad gp120 de la envoltura viral, produciendo la inhibición selectiva de la interacción entre el virus y el receptor celular CD4, evitando así la entrada a las células huésped. FTR fue aprobado para su uso, en combinación con otros fármacos, en adultos con VIH-I multirresistente que no poseen otras alternativas de tratamiento supresor. FTR aún no fue aprobado en niños, pero se está llevando a cabo un estudio de farmacocinética y seguridad en niños y adolescentes ≥ 20 kg (Shield study, PENTA 22: NCT 04648280).

PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN EN ADOLESCENTES

Según datos del Ministerio de Salud de la Nación, se estima que en Argentina, alrededor de 140 mil personas viven con VIH. De estas, 2.500 tienen entre 10 y 19 años de edad. Por otro lado, 160 de los 4.500 nuevos diagnósticos en el año 2021 fueron en adolescentes, con una incidencia de 3 a 4.5%. Más del 98% de las nuevas infecciones por el VIH se contraen por relaciones sexuales no protegidas.⁶⁸

Es importante destacar que los nuevos casos se distribuyen principalmente en las “poblaciones clave” constituidas por el grupo de hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), las mujeres trans y los/as trabajadores/as sexuales.⁶⁸

La profilaxis preexposición (PrEP) consiste en la administración de fármacos antirretrovirales a personas que no viven con VIH pero que tienen un riesgo aumentado para adquirir la infección.

Las indicaciones actuales de PrEP son:⁶⁸

- HSH que reporte uso inconsistente de preservativo durante las relaciones sexuales anales (receptivas o insertivas) y/o hayan tenido diagnóstico clínico de una ITS bacteriana en los últimos 6 meses y/o hayan solicitado o recibido PPE en más de una oportunidad

- parejas serodiscordantes en las que la persona VIH positiva no mantenga una carga viral indetectable en forma sostenida y que reporten uso inconsistente de preservativo en las relaciones sexuales
- los trabajadores y trabajadoras sexuales con uso inconsistente de preservativo
- los usuarios/as de drogas que en los últimos seis meses hayan compartido agujas u otros implementos

Estudios realizados en población adolescente reportan la seguridad y la eficacia de la PrEP con la utilización de un esquema constituido por TDF o TAF asociado a 3TC o FTC. Su efectividad está directamente asociada a la adherencia, debiendo ser esta del 100%.^{69,70}

El esquema recomendado en nuestro país es la pauta de administración diaria de 1 comprimido de dosis fija de TDF/3TC o TAF/FTC. Los controles y el seguimiento clínico y de laboratorio son los mismos que los realizados en la población adulta.⁶⁸

Desde el punto de vista legal, el acceso a este servicio está asegurado sin la necesidad de un adulto responsable a partir de los 13 años. Sin embargo, debemos destacar que resulta necesario y conveniente el acompañamiento por un adulto que permita alcanzar un alto compromiso del adolescente al esquema indicado.

DOSIS PEDIÁTRICAS DE DROGAS ANTIRRETROVIRALES

Se puede utilizar el calculador: **WH-HIV PD Portal (paedsarvdosing.org)**

INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

ZIDOVUDINA (AZT)	
Presentación	Dosis
<ul style="list-style-type: none"> • Jarabe: 10 mg/mL. • Cápsulas: 100 y 250 mg • Ampollas: 200 mg/20 mL <p>Combos: ≥30 kg: c/12 hs. a) AZT 300 mg + 3TC 150 mg.</p>	<p>Neonatos: Dosis según la edad gestacional</p> <p><30 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 4 semanas: 2 mg/kg/dosis c/12 hs. - 4 a 8 semanas: 3 mg/kg/dosis c/12 hs. - > 8 semanas: 12 mg/kg/dosis c/12 hs. (sólo incrementar la dosis si se confirma la infección) <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. (sólo incrementar la dosis si se confirma la infección)

≥35 semanas:

- De 0 a 4 semanas: 4 mg/kg/dosis c/12 hs.
- > 4 semanas: 12 mg/kg/dosis c/12 hs (sólo incrementar la dosis si se confirma la infección)

No tolerancia oral: administrar IV el 75% de la dosis correspondiente a VO, con los mismos intervalos

Lactantes > 4-6 semanas y niños:

- Según superficie corporal: 180-240 mg/m²/dosis c/12 hs
- Según peso:
 - 4-9 kg: 12 mg/kg/dosis c/12 hs.
 - 9-30 kg: 9 mg/kg/dosis c/12 hs.

Adolescentes (>30 kg)/adultos: 300 mg cada 12 hs.

ABACAVIR (ABC)

Presentación	Dosis
<ul style="list-style-type: none"> • Jarabe: 20 mg/mL. • Comprimidos: 300 mg. <p>Combos: Comprimidos dispersables: ABC/3TC 120/60 mg</p> <p>≥25 kg: c/24 hs. a) ABC 600 mg + 3TC 300 mg. b) ABC 600 mg + 3TC 300 mg + DTG 50 mg</p>	<p>Neonatos ≥ 37 semanas ≥ 2 kg 2 mg/kg/dosis cada 12 horas (IMPAACT P 1106) (WHO Guidelines)</p> <p>Lactantes entre 1 y 3 meses: 4 mg/kg/dosis cada 12 horas (IMPAACT P 1106)</p> <p>Lactantes ≥3 meses: 8 mg/kg/dosis c/12 hs. Comprimidos Dispersables según peso: <ul style="list-style-type: none"> - 3-5,9 kg: ½ comprimido cada 12 hs. - 6-9,9 kg: ½ comprimido AM- 1 comprimido PM - 10- 13,9 kg: 1 comprimido cada 12 hs. - 14-19,9 kg: 1 comprimido AM- 1 ½ comprimido PM. - 20.24,9 kg: 1 1/2 comprimido AM- 1 ½ comprimido PM. Comprimidos Recubiertos según peso: <ul style="list-style-type: none"> - 14-20 kg: 150 mg c/12 h o 300 mg c/24 hs. - 20-25 kg: 150 mg AM- 300 mg PM 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos recubiertos • Se recomienda iniciar las formulaciones líquidas cada 12 hs y rotar a su administración una vez al día en personas con buena adherencia, supresión viral y CD4+ estables en los últimos 6 meses de tratamiento.

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO (TDF)

Presentación	Dosis
<p>Comprimido de 300 mg</p> <p>Combos: ≥35 kg: c/24 hs: a) TDF 300 mg + FTC 200 mg b) TDF 300 mg + 3TC 300 mg c) TDF 300 mg + FTC 200 mg + EFV 600 mg d) 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>

TENOFOVIR ALAFENAMIDA (TAF)

Presentación	Dosis
<p>Combos: >25 kg: c/24 hs: a) TAF 25 mg + FTC 200 mg + BIC 50 mg b) TAF 10 mg + FTC 200 mg + EVG 150 mg + cob 150 mg c) TAF 25 mg + FTC 200 mg d) TAF 10 mg + FTC 200 mg</p> <p>>40 kg: c/24 hs: a) TAF 10 mg + FTC 200 mg + DRV 800 mg + cob 150 mg</p>	<p>Niños/as <2 años: No aprobado</p> <p>Niños/as > 6 años y >25 kg, adolescentes/adultos: En combinación con INSTI o INNTI - TAF/FTC/BIC: 1 vez/ día - EVG/Cobicistat/TAF/FTC: 1 vez/ día. En esta asociación TAF tiene dosis de 10 mg - TAF/FTC: 1 vez/ día - Niños/as > 12 años y >40 kg, adolescentes/adultos: En combinación con IP - TAF/FTC/DRV/c 1 vez/ día</p>

LAMIVUDINA (3TC)

Presentación	Dosis
<ul style="list-style-type: none"> Solución oral: 10 mg/mL. Comprimidos: 150 mg y 300 mg. <p>Combos: Comprimidos dispersables: ABC/3TC 120/60 mg</p> <p>≥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.: Abacavir 600 mg + Lamivudina 300 mg + Dolutegravir 50 mg</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 personas estables puede cambiarse desde pauta cada 12 hs. a dosis diaria única con seguridad, manteniendo dosis de 3TC: 8-10 mg/kg/día.</p>

EMTRICITABINA (FTC)

Presentación	Dosis
En nuestro país sólo se presenta en combos	Combos: ≥25 kg: c/24 hs. <ul style="list-style-type: none">- TDF 300 mg / FTC 200 mg.- TAF / FTC- Elvitegravir/cobicistat/FTC /TAF- BIC/TAF/FTC ≥40 kg: c/24 hs. <ul style="list-style-type: none">- TDF 300 mg /FTC 200 mg /Efavirenz 600 mg- TAF/FTC/DRV/c

INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

NEVIRAPINA (NVP)

Presentación	Dosis
<ul style="list-style-type: none">• Solución oral: 10 mg/mL• Comprimidos: 200 mg Combo: AZT 300 mg + 3TC 150 mg + NVP 200 mg Actualmente no disponible	Neonatos ≤14 días: Prevención de la transmisión perinatal: Dosis profilaxis o tratamiento: 32 a <34 semanas EG: <ul style="list-style-type: none">- 0 a 2 semanas de vida: 2 mg/kg/dosis c/12 hs.- de 2 a 4 semanas de vida: 4 mg/kg/dosis c/12 hs.- de 4 a 6 semanas de vida: 6 mg/kg/dosis c/12 hs. > 6 semanas: 200 mg/m ² /dosis c/12 hs. Solo se incrementa con infección por VIH confirmada 34 a <37 semanas EG: <ul style="list-style-type: none">- 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. > 4 semanas: 200 mg/m ² /dosis c/12 hs. Solo se incrementa con infección por VIH confirmada ≥ 37 semanas EG <ul style="list-style-type: none">- 0 a 4 semanas de vida: 6 mg/kg/dosis c/12 hs. > 4 semanas: 200 mg/m ² /dosis c/12 hs. Solo se incrementa con infección por VIH confirmada Tratamiento de la infección VIH: <ul style="list-style-type: none">• Niños/as ≥1 mes, pero < 8 años: 200 mg/m²/dosis c/24 hs. primeras 2 semanas. 200 mg/m²/dosis c/12 hs. en adelante.• Niños/as (> 8 años) y adolescentes: 120-150 mg/m²/dosis c/24 hs. primeras 2 semanas. 120-150 mg/m²/dosis c/12 hs. en adelante.

EFAVIRENZ (EFV)

Presentación	Dosis
Comprimidos: 600 mg. Combos: ≥40 kg c/24 hs. TDF 300 mg + FTC 200 mg + EFV 600 mg.	Neonatos y lactantes <3 meses: no aprobado. Lactantes ≥3 meses y niños/as < 3 años: no aprobado Niños (≥3 años y ≥10 kg) y adolescentes: Dosis según peso (1 dosis cada 24 hs.): <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.

ETRAVIRINA (ETR)

Presentación	Dosis
Comprimidos: 200 mg.	Niños/as ≥2 años a 18 años y > 10 kg Dosis <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

RILPIVIRINA (RPV)

Presentación	Dosis
Comprimidos: 25 mg. Combos ≥ 12 años ≥ 35 kg : c/24 hs. b) TAF 25 mg+ FTC 200 mg + Rilpivirina 25 mg b) TDF 300 mg + FTC 200 mg + Rilpivirina 25 mg.	Niños/as < 12 años: no aprobado Adolescentes y adultos (≥12 años y ≥35 kg): Autorizado exclusivamente en personas <i>naive</i> con carga viral ≤100.000 copias/mL o supresión viral Dosis: 25 mg/dosis c/24 hs.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA

LOPINA VIR/RITONAVIR (LPV/r)

Presentación	Dosis
Solución oral: 80 mg/20 mg/mL. Comprimidos: <ul style="list-style-type: none">• 100 mg/25 mg• 200 mg/50 mg.	Neonatos < 14 días y < 42 semanas edad gestacional corregida: No aprobado. Neonatos ≥14 días y ≥ 42 semanas, lactantes hasta 12 meses: Según superficie corporal: 300 mg/75 mg/m ² /dosis c/12 hs.

Niños > 12 meses a 18 años:

Dosis habitual: 300 mg/75 mg/m²/dosis c/12 horas.

(Personas *naïve* ≥ 1 año de edad: puede utilizarse 230 mg/57,5 mg/m²/dosis c/12 horas)

Adolescentes 18 años: 400/100 mg c/12 hs. u 800/200 mg c/24 hs.

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.

DARUNAVIR (DRV)

Presentación	Dosis
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.

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INSTI)**RALTEGRAVIR (RAL)**

Presentación	Dosis
<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos masticables: 25 y 100 mg. • Comprimidos duros: 400 mg y 600 mg • Suspensión oral granulada: sobres conteniendo 100 mg de RAL a diluir en 10 mL de agua (concentración final de 10 mg / mL). El sobrante de la medicación preparada debe ser descartada. 	<p>Dosis neonatal: No hay información de dosis para bebés prematuros o RN de bajo peso.</p> <p>Profilaxis perinatal: ≥37 semanas EG y mayor de 2 kg 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</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • Lactantes de 2 a 4 semanas: 3 mg / kg / dosis cada 12 hs 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 • Lactantes de 5 a 6 semanas: 6 mg / kg / dosis cada 12 hs 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

Tratamiento:**Suspensión oral granulada:**

- **Lactantes \geq 4 semanas (\geq 3 kg <20 kg)**

- 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

Tabletas masticables:**Niños/as de más de 3 kg:**

Peso (kg)	Dosis	Núm. comp.
3-6	25 mg/dosis c/12 hs.	1 x 25 mg
6-10	50 mg/dosis c/12 hs.	2 x 25 mg
10-14	75 mg/dosis c/12 hs.	3 x 25 mg
14-20	100 mg/dosis c/12 hs.	1 x 100 mg
20-28	150 mg/dosis c/12hs.	1,5 x 100 mg
28-40	200 mg/dosis c/12 hs.	2 de 100 g

>25 kg

Comprimidos duros 400 mg/dosis cada 12 horas.

Adolescentes y adultos >40 kg:

1200 mg una vez al día (2 comprimidos de 600 mg)

ELVITEGRAVIR (EVG)**Presentación****Dosis**

Combo tableta de dosis fija
 \geq 12 años y \geq 25 kg: cada 24 hs.
 TAF 10 mg + FTC 200 mg +
 EVG 150 mg + COBI 150 mg

\geq 12 años y \geq 25 kg: 1 comprimido de dosis fija cada 24 hs.

DOLUTEGRAVIR (DTG)**Presentación****Dosis**

Comprimidos dispersables 5 y 10 mg (deben seguirse las instrucciones del fabricante para su preparación)
 Comprimidos: 10, 25 y 50 mg.

Combo
 \geq 25 kg: C/24 hs.
 ABC 600 mg + 3TC 300 mg + DTG 50 mg
 \geq 35 kg: C/24 hs.
 TDF 300 mg + 3TC 300 mg + DTG 50 mg

- **Neonatos:** No aprobado para su uso
- **Niños > 4 sem y > 3 Kg de peso:**

DTG dispersables:

- 3 a <6 Kg: 5 mg cada 24 hs
- 6 a <10 Kg: 15 mg cada 24 hs
- 10 a <14 Kg: 20 mg cada 24 hs
- 14 a <20 Kg: 25 mg cada 24 hs
- >20 Kg: 30 mg cada 24 hs

- **Niños de > 3 años y > 14 kg de peso:**

DTG comprimidos:

Peso corporal (kg)	Dosis
14 a 20 kg	40 mg una vez al día
>20 kg	50 mg una vez x día

- **Adolescentes \geq 12 años:**

Dosis habitual: 50 mg cada 24 hs.

BICTEGRAVIR (BIC)

Presentación	Dosis
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.

POTENCIADORES

COBICISTAT (COBI)

Presentación	Dosis
Comprimidos: 150 mg. Combos ≥ 18 años : cada 24 hs. DRV 800 mg + COBI 150 mg. ≥ 12 años y > 35 kg : - TAF 10 mg + FTC 200 mg + EVG 150 mg + COBI 150 mg. - TDF 300 mg + FTC 200 mg + Elvitegravir 150 mg + COBI 150 mg.	Se utiliza en combinación para aumentar los niveles de otros fármacos antirretrovirales (inhibidores de la proteasa y elvitegravir). <u>Niños/as ≥12 años y ≥35 kg, adolescentes/adultos:</u> <u>Dosis:</u> 150 mg /día

INHIBIDORES DE LA FUSIÓN

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

Presentación	Dosis															
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 <u>Dosis pediátrica:</u> 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. <u>Dosis según otros fármacos en la combinación:</u> <table border="1"><thead><tr><th colspan="3">Inhibidores potentes del CYP3A: IP (salvo Tipranavir/ritonavir)</th></tr><tr><th></th><th>Niños</th><th>Adolescentes y adultos</th></tr></thead><tbody><tr><td>10-20 kg</td><td>50 mg</td><td rowspan="4">150 mg</td></tr><tr><td>20-30 kg</td><td>75mg</td></tr><tr><td>30-40 kg</td><td>100 mg</td></tr><tr><td>>40 kg</td><td>150 mg</td></tr></tbody></table>	Inhibidores potentes del CYP3A: IP (salvo Tipranavir/ritonavir)				Niños	Adolescentes y adultos	10-20 kg	50 mg	150 mg	20-30 kg	75mg	30-40 kg	100 mg	>40 kg	150 mg
Inhibidores potentes del CYP3A: IP (salvo Tipranavir/ritonavir)																
	Niños	Adolescentes y adultos														
10-20 kg	50 mg	150 mg														
20-30 kg	75mg															
30-40 kg	100 mg															
>40 kg	150 mg															

No inhibidores ni inductores de CYP3A: INTR, NVP,T20,TPV/r, RAL		
	Niños	Adolescentes y adultos
10-20 kg	No recomendado	300 mg
20-30 kg	No recomendado	
30-40 kg	300 mg	
>40 kg	300 mg	
Inductores potentes del CYP3A: EFV y ETV. 600 mg c/ 12 hs.		
	Niños	Adolescentes y adultos
No recomendado	600 mg	

BIBLIOGRAFÍA

1. 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://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf>. Acceso 23 de julio de 2023
2. Violari A, Paed F, Cotton M, et al for the CHER Study Team. Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. *N Engl J Med* 2008;359:2233-44.
3. Shiao 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Garcia-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
8. Lundgren J, Borges A, Neaton J. Serious non-AIDS conditions in HIV: benefit of early ART. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018;15:162-71
9. European AIDS Clinical Society Guidelines (EACS) versión 11.1 Parte VII. Pediatric HIV treatment. Año 2022. Disponible en : https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf. Acceso junio 2023.
10. Panel de expertos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y del Plan Nacional sobre el SIDA (PNS). Documento de consenso sobre tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el VIH. 2022.
11. Maydana M, Moyano M, Taicz M. Infecciones oportunistas en niños. Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en población con VIH. 1° edición. Ciudad de Buenos Aires. pág 237- 242 y 263- 264
12. Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de VIH e ITS. Recomendaciones de diagnóstico y seguimiento de la infección por VIH. Tratamiento de los efectos adversos del tratamiento antirretroviral. Manejo de las comorbilidades. Evaluación inicial y seguimiento en pediatría. Pág 52- 82

13. 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
14. 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.
15. 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
16. Nachman S, Alvero C, Teppler 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
17. 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 HIV and receiving rifampin for tuberculosis. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2021;10:201-204
18. Meyers T, Samson P, Acosta E et al. Pharmacokinetics and safety of a raltegravir-containing regimen in HIV-infected children aged 2-12 years on rifampicin for tuberculosis. *AIDS* 2019;14:2197-2203
19. 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.
20. Amuge P, Lugemwa A, Wynne B et al. Once daily dolutegravir based antiretroviral therapy in infants and children living with HIV from age 4 weeks: results from the below 14 Kg cohort in the randomized ODYSSEY trial. *Lancet HIV* 2022;9:e638-648
21. Turkova A, Waalewijn H, Chan M et al. Dolutegravir twice daily dosing in children with HIV associated tuberculosis: a pharmacokinetic and safety study within the open label, multicentre, randomized, non inferiority ODYSSEY trial. *Lancet HIV* 2022;9:e627-637
22. 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.
23. Gaur A, Cotton M, Rodríguez C et al. Fixed dose combination bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide in adolescents and children with HIV: week 48 results of a single arm, open label, multicentre, phase 2/ 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;9:642-651
24. Rodríguez C, Chokephaibulkit K, Liberty A et al. Safety, PK, and efficacy of low dose B/F/TAF in children >2 years old living with HIV. Presentado en CROI 2020.
25. Rodríguez C, Strehlau R, Chokephaibulkit K, et al. One year outcome of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in virologically suppressed children >2 years old weighing 14 to <25 Kg. Presentado en 24th International AIDS Conference 2022
26. Gaur A, Cotton M, Rodríguez C et al. Fixed dose combination bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide in adolescents and children with HIV: week 48 results of a single arm, open label, multicentre, phase 2/ 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;9:642-651
27. Rodríguez C, Chokephaibulkit K, Liberty A et al. Safety, PK, and efficacy of low dose B/F/TAF in children >2 years old living with HIV. Presentado en CROI 2020.
28. Violari A, Lindsey J, Hughes M et al. Nevirapine versus ritonavir boosted lopinavir for HIV infected children. *N Engl J Med* 2012;25:2380-2389
29. 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.
30. Aulicino P, 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;3:722-730
31. Kuhn L, Coovadia A, Strehlau R, et al. Switching children previously exposed to nevirapine to nevirapine based treatment after initial suppression with a protease inhibitor based regimen: long term follow up for a randomized, open label trial. *Lancet Infect Dis* 2012;7:521-530

32. Murnane P, Strehlau R, Shiao S, et al. Switching to efavirenz versus remaining on ritonavir boosted lopinavir in HIV infected children exposed to nevirapine: long term outcomes of a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2017;65:477-485
33. Lombaard J, Bunupuradah T, Flynn P, et al. Rilpivirine as a treatment for HIV infected antiretroviral naive adolescents: week 48 safety, efficacy, virology and pharmacokinetics. *Pediatr Infect Dis J* 2016;11:1215-1221
34. Falcón Neyra L, Palladino C, Navarro Gómez ML, et al. Off-label use of rilpivirine in combination with emtricitabine and tenofovir in HIV infected pediatric patients. A multicenter study. *Medicine* 2016;95:e3843
35. Phongsamart W, Jantarabenjakul W, Chantaratin S, et al. Switching efavirenz to rilpivirine in virologically suppressed adolescents with HIV: a multicenter 48 weeks efficacy and safety study in Thailand. *J AIDS Soc* 2022;25:e25862
36. Melvin A, Yee K, Gray K, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and safety of doravirine and doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate fixed dose combination tablets in adolescents living with HIV: week 24 results from IMPAACT 2014. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2023 Feb 1;92(2):153-161
37. Mulenga V, Mussime V, Kekitiinwa A, et al. Abacavir, zidovudine, or stavudine as pediatric tablets for African HIV infected children (CHAPAS-3): an open label, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2016;2:169-179
38. 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.
39. 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.
40. Bekker A, Capparelli E, Violary A, et al. Abacavir dosing in neonates from birth to 3 months of life: a population pharmacokinetic modelling and simulation study. *Lancet HIV* 2022;1:e24-31
41. Waalewijn H, Szubert A, Wasmann R, et al. First pharmacokinetic data of TAF and tenofovir with dolutegravir or boosted protease inhibitor in African children: a substudy of the CHAPAS-4 trial. *Clin Infect Dis* 2023
42. O' Rourke J, Townsend C, Milanzi E, et al. Effectiveness and safety of tenofovir alafenamide in children and adolescents living with HIV: a systematic review. *J Internat AIDS Soc* 2023;26:e26037
43. Lowenthal E, Chapman J, Calabrese K, et al. Adolescent and parent experiences with long-acting injectables in the MOCHA study. Presented en: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2022. Virtual Conference. Disponible en: <https://www.croiconference.org/abstract/adolescent-and-parent-experiences-with-longacting-injectables-in-the-mocha-study>.
44. Moore CB, Capparelli E, Calabrese K, et al. Safety and PK of long-acting cabotegravir and rilpivirine in adolescents. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2022. Virtual Conference. Disponible en: <https://www.croiconference.org/abstract/safety-and-pk-of-long-acting-cabotegravir-andrilpivirine-in-adolescents>
45. Puthanakit T, Aurpibul L, López M, et al. Efficacy and safety of dolutegravir/ lamivudine (DTG/3TC) in antiretroviral therapy (ARTV) naive adolescents living with HIV I: DANCE study week 96 results. Presented en 12th Conference on HIV Science. IAS 2023
46. Kakuda T, Brochot A, Green B, et al. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/ pharmacodynamic relationships of etravirine in HIV-1-infected treatment-experienced children and adolescents in PIANO. *J Clin Pharmacol* 2016;11:1395-405
47. 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.
48. Gandhi RT, Deeks SG. Plasma HIV-1 RNA levels during antiretroviral therapy: how low is low enough? *Clin Infect Dis* 2012;54:729-37.
49. 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
50. 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. 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.

51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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
63. Turkova A, White E, Mujuru H et al. Dolutegravir as first- or second-line treatment for HIV-1 infection in children. *N Engl J Med* 2021; 385:2531-2543
64. Safety and pharmacokinetics evaluation of fostemsavir + (OBT) in HIV 1 infected children and adolescents who are failing their cART and have a dual or triple class antiretroviral resistance. Accesible en <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04648280?cond=HIV&term=Children&intr=Fostemsavir&rank=1>. Último ingreso 30 de julio de 2023.
65. Failla M, Pasquali E, Galli L, et al. Integrase strand inhibitor use in children with perinatal HIV 1 infection: a narrative review. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2023;39: 263-284
66. Ryom L, De Miguel R, Cotter A, et al. Major revision version 11.0 of the European AIDS Clinical Society Guidelines 2021. *HIV Med* 2022;23:849–858
67. Compagnucci A, Chan M, Saïdi Y, et al. Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor sparing regimen with once daily integrase inhibitor plus boosted darunavir is non-inferior to standard of care in virologically suppressed children and adolescents living with HIV – Week 48 results of the randomised SMILE Penta-17-ANRS 152 clinical trial. *eClinicalMedicine* 2023;60: 102025
68. Dirección de respuesta al VIH, ITS, hepatitis virales y tuberculosis. Ministerio de Salud de la Nación. Recomendaciones y directrices clínicas para equipos de salud. 2022 Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/vih-its>
69. Hosek S, Landovitz R, Kapogiannis B et al. Safety and feasibility of antiretroviral preexposure prophylaxis for adolescent men who have sex with men aged 15 to 17 years in the United States. *JAMA Pediatr* 2017; 111:1063-1071

70. Hosek S, Rudy B, Landovitz R et al. An HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) demonstration project and safety study for young MSM. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74:21-29
71. PENTA Guidelines - Antiretroviral / HIV Drug Dosing for Children and Adolescents 2022-23. Imperial College Healthcare NHS Trust. Disponible en: <https://penta-id.org/wp-content/uploads/2022/09/ICH-Paed-HIV-Dosing-2022-v7-FINAL-external-distribution.pdf>. Acceso septiembre 2023.
72. Musiime V, Szubert A, et al. Increasing second-line antiretroviral therapy options for children with HIV in Africa: week-96 efficacy and safety results of the CHAPAS-4 randomised trial. IAS 2023. Disponible en: <https://programme.ias2023.org/Abstract/Abstract/?abstractid=5764>. Acceso 1 de noviembre de 2023.

Capítulo XII

Acceso al tratamiento antirretroviral y estrategias de prevención del VIH

Coordinadoras:

Adriana Basombrío, Romina Mauas

Autores:

José Barletta, Adriana Basombrío, Romina Mauas

sadi

En nuestro país, la atención integral y el objetivo de trabajar en un modelo de atención y respuesta al VIH libre de estigma y discriminación surgió muy tempranamente, bajo el marco normativo de la Ley 23.798 sancionada y promulgada en el año 1990, y su Decreto reglamentario N° 1244/91. La misma garantizaba el acceso a pruebas diagnósticas, drogas antirretrovirales existentes en ese momento, estudios y consulta clínicas para el seguimiento de todas las personas con VIH (PVVIH) asistidas en los tres subsistemas de salud: público, obras sociales y empresas de medicina prepaga. Posteriormente, la Ley 24.455, promulgada el 08 de marzo de 1995 obligó a las Obras Sociales a la cobertura de las mismas prestaciones, mientras que la Ley 24.754, promulgada el 02 de enero de 1997 incorporó estos ítems para la Medicina Prepaga.¹⁻³ Desde entonces, el acceso a la asistencia integral del VIH/sida ha transitado distintas etapas relacionadas con la evolución de la epidemia a nivel global y con los diferentes escenarios político-económicos.

A partir del año 2011, la evidencia creciente acerca del tratamiento antirretroviral (TARV) como prevención marcó un antes y un después en este sentido, al dejar en claro que el acceso universal e inmediato al mismo podría no sólo mejorar la calidad y expectativa de vida de las PVVIH sino también evitar la transmisión sexual del VIH a nivel individual (Indetectable = Intransmisible) y reducir la incidencia de VIH en la escala poblacional.⁴⁻⁷ Con ello, el surgimiento del concepto de la estrategia de “prevención combinada”, que incluye las intervenciones biomédicas (incluyendo el TARV para todos/as, la PPE y PrEP), estructurales y comportamentales tendientes a responder a la epidemia del VIH de forma integral, a reducir su incidencia y definitivamente poner fin a la epidemia.⁸

Surgió así la necesidad de actualizar nuestra legislación con el objetivo primordial de cambiar el pasado enfoque biomédico por uno integral con perspectiva de género y derechos humanos. Finalmente, en junio de 2022 luego de un largo proceso de discusión y revisión nacional, interdisciplinaria e interinstitucional liderado por la Sociedad Civil, fue sancionada la Ley Nacional 27.675 de Respuesta Integral al VIH, otras Infecciones de Transmisión Sexual, Hepatitis Virales y Tuberculosis fue promulgada y publicada en el Boletín Oficial el 18/07/2022.⁹

Según recientes estimaciones del Ministerio de Salud de la Nación (MSN) en el país viven aproximadamente 140.800 personas con VIH/sida, 13% de las cuales ignoran su diagnóstico.¹⁰ Este porcentaje ha ido decreciendo con el tiempo, reflejando en parte la mejora en los sistemas de vigilancia y manejo de la información, y fundamentalmente la ampliación del acceso al diagnóstico tanto en espacios de salud como en espacios extramuros y en actividades masivas, manteniendo los principios básicos de confidencialidad y voluntariedad y fomentando conocer la situación de salud frente al VIH.

En Argentina, más del 98% de los casos notificados corresponden a personas que han adquirido su infección a través de relaciones sexuales y el 65% de las personas que conoce su diagnóstico se atiende en el subsistema público de salud. Durante el año 2021 se notificaron 5300 nuevas infecciones (estable en los últimos años) y la epidemia sigue siendo concentrada: mayor prevalencia de la infección en las poblaciones clave como los hombres jóvenes que tienen sexo con hombres y las mujeres transgénero. Un tercio de los nuevos casos notificados se realizan en forma tardía (con un recuento de CD4 < 200 células/mm³ y/o síntomas sugestivos de patologías vinculadas al VIH/sida).¹⁰

La cobertura de tratamiento en el país es de las más altas en América Latina, satisfaciendo (según datos de 2017) la demanda de alrededor del 80% de las personas diagnosticadas. Aún en un contexto de disponibilidad gratuita de pruebas diagnósticas y drogas antirretrovirales, existen en la Argentina limitaciones en el acceso al testeo y al tratamiento según se infiere de las estimaciones de personas que desconocen su diagnóstico, la relativa estabilidad en la proporción de los diagnósticos tardíos y las tasas de transmisión vertical por encima de los objetivos propuestos por la estrategia ETMI plus.^{10,11} Adicionalmente, algunos de los logros se vieron amenazados durante la pandemia de COVID-19.

Dicha pandemia ha representado la peor crisis combinada de salud, social y económica de este siglo a nivel mundial y una catástrofe en todos los niveles. Inicialmente durante el año 2020, el direccionamiento de recursos humanos y materiales hacia la misma pospuso lo planificado previamente por las Direcciones y Programas de Salud. En este caso, se vio afectada toda la cadena de cuidados de las PVVIH, desde la capacidad de los laboratorios para realizar el diagnóstico de VIH, la atención médica de las PVVIH hasta los procesos de compras y distribución de antirretrovirales. En este sentido, en los últimos años el mecanismo de compras de forma directa por parte del MSN a través del fondo rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud absorbió la mayor parte del volumen de medicamentos ARV (también para el tratamiento de TB y VHC). Esto demuestra la necesidad de apertura de las licitaciones públicas a fin de permitir la compulsa de precios y favorecer la adquisición de genéricos. Priorizar la utilización de estos mecanismos por parte del Estado, maximizan la transparencia y permiten acceder a mejores precios, favoreciendo la sostenibilidad de los tratamientos y contribuyendo a garantizar la respuesta integral al derecho a la salud.⁸

En relación con la dispensa de los medicamentos otorgados a través del Estado Nacional, lamentablemente la posibilidad de entrega de éstos por un período de 3 meses durante el confinamiento se vio afectada por cuestiones logísticas y de disponibilidad de stock en la mayoría los efectores públicos. Aunque hubo experiencias exitosas en el uso de sistemas de telemedicina para el seguimiento de PVVIH, su implementación fue heterogénea a nivel nacional y en los distintos subsistemas.^{12,13} La implementación de la estrategia de Prevención Combinada también se vio afectada, como discutiremos más adelante.

La información sobre el impacto de estas disrupciones en la morbimortalidad asociada al VIH y la incidencia de nuevas infecciones es todavía muy limitada.¹⁴ 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.¹⁵ Asimismo, la disminución en el acceso de las personas a servicios de testeo, las barreras al inicio oportuno del TARV y las brechas en el mantenimiento de la supresión virológica de las personas bajo terapia antirretroviral presentan problemas adicionales para alcanzar las metas de eliminación. En conjunto, estas situaciones contribuyen no solo a un aumento de la morbimortalidad 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 post exposición (PPE) y profilaxis pre-exposición (PrEP), así como se han resentido la atención a otros problemas de salud “no COVID.”

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

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.¹⁶ El segundo modelo está vigente en países de economías de altos ingresos 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.¹⁷ 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 una amplia variedad 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 entre uno u otro modelo no han arrojado diferencias sustanciales 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.^{16,17}

La conveniencia de un modelo sobre otro o la coexistencia de ambos son consideradas por los programas de cada nación de acuerdo con los recursos disponibles y necesidades no cubiertas de la población afectada. La brecha en el acceso a los mejores tratamientos entre uno u otro modelo puede en ocasiones abreviarse con la utilización de genéricos que representan una sustancial reducción en los costos asociados a la medicación.

Argentina ha adherido a la Estrategia mundial contra el sida 2021-2026 de ONUSIDA y los objetivos 95-95-95 propuestos por ONUSIDA para el 2026, que establece por primera vez la necesidad de poner a las comunidades en el centro de la respuesta al VIH y reducir las inequidades en el camino hacia una respuesta integral y efectiva a la epidemia.⁸ Estos objetivos implican diagnosticar el 95% de las personas con VIH, vincular al sistema de salud y tratar al 95% de ellas y alcanzar un 95% de supresión virológica entre las personas que acceden al TARV. La Estrategia Mundial contra el sida 2021-2026 incorpora por primera vez, además, objetivos ambiciosos en términos de acceso a servicios de salud sexual y reproductiva en forma universal, de servicios de prevención combinada para las personas sin VIH, pero en riesgo sustancial y cobertura de servicios para eliminar la transmisión materno-infantil. Además, se propone eliminar las leyes que criminalizan a las PVVIH y a las poblaciones clave, terminar con el estigma y la discriminación y las inequidades que ocurren como resultado de la violencia hacia las mujeres y las poblaciones clave.⁸

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. La Estrategia Mundial contra el sida pone foco, entonces, no sólo en el rol del TARV como estrategia biomédica para mejorar la calidad y expectativa de vida de las PVVIH y la transmisión a escala poblacional, sino también de integrar su oferta universal a una respuesta integral que aborde los componentes estructurales de la epidemia en todo el mundo, con especial énfasis en las desigualdades que afectan a las mujeres, a las PVVIH y a las poblaciones clave.

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 INTI,¹⁸ en lo posible coformulados en presentaciones de un solo comprimido diario, pero muchos de los prestadores de salud establecen restricciones al acceso de estas coformulaciones. En el subsector público, Argentina inició en 2018 un proceso de transición hacia el uso de esquemas basados en dolutegravir (DTG) como tratamiento de elección, y se estima que a fines de 2021 cerca de un 40% de las PVVIH recibían DTG (en comparación con menos del 5% en 2019),¹⁹ aunque razones de disponibilidad y costo limitan el acceso a coformulaciones de otros INSTI como bictegravir. Existen a su vez restricciones impuestas al acceso a los INSTI 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 todos los INSTI coformulados.²⁰ 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 INSTI ha iniciado una nueva era en el TARV, no solo por su robusta potencia antiviral, seguridad y tolerabilidad, sino también por la resistencia a perder eficacia frente a variantes resistentes del VIH.²¹ Es de notar que en un contexto local de niveles de resistencia primaria a los INTI superiores al 10% como el nuestro,²² las opciones para el inicio de tratamiento que excluyen los INSTI estarían restringidas a la elección de los IP/r (darunavir potenciado con ritonavir o cobicistat) en combinación con dos INTI. En diversos estudios, estos últimos esquemas demostraron mayor complejidad posológica y potenciales interacciones, menor eficacia, menor tolerancia y mayor riesgo de eventos adversos en comparación con los INSTI.^{23,24}

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 particular por la potencial toxicidad renal y ósea asociada

al TDF y el aumento del riesgo cardiovascular asociado al ABC.¹⁸ La evidencia muestra que el TAF permite alcanzar una eficacia comparable al TDF con una reducción significativa de la toxicidad renal y ósea, y a una mayor frecuencia de aumento de peso y posiblemente un mayor impacto metabólico.^{25,26} En nuestro país, TAF se encuentra disponible en asociación con FTC para ser empleado en asociación con una tercera droga ARV, o como régimen de un único comprimido (BIC/TAF/FTC, DTG/TAF/FTC y DRV/COBI/TAF/FTC).

Existen a la fecha múltiples coformulaciones de un comprimido diario en nuestro país: EFV/FTC/TDF, RPV/FTC/TDF, DOR/3TC/TDF, DTG/ABC/3TC, DTG/3TC, DTG/TDF/3TC, DTG/TAF/FTC, EVG/COBI/TAF/FTC, EVG/COBI/TDF/FTC, BIC/FTC/TAF y DRV/COBI/FTC/TAF. La disponibilidad de estos esquemas varía en los distintos subsistemas y coberturas.

En el continuo o “cascada” de la atención de las PVVIH, debe también considerarse que la mayor sobrevida se acompaña a menudo de un mayor número y frecuencia de complicaciones metabólicas, cardiovasculares y oncológicas en quienes envejecen con VIH.⁸ En este contexto, mientras se simplifica y amplía el acceso a los ARV, **es necesario expandir la cobertura y el acceso a servicios y medicación para el tratamiento y prevención de aquellas enfermedades no comunicables que afectan a PVVIH.**

Sabemos que, ante un diagnóstico de infección por VIH, es importante para la persona en esta situación acceder a un asesoramiento adecuado inmediato. La angustia que genera esta primera etapa es determinante y se hace necesario acompañar lo más eficiente y empáticamente posible y de acuerdo con la singularidad de cada persona. En resumen, el acceso con calidad de atención para las PVVIH 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 individuos asistidos en los diferentes subsistemas de atención.**

Queda claro que han sido muchos los avances en los conocimientos para prevenir nuevas infecciones, mejorar las técnicas diagnósticas y las investigaciones en cuanto a nuevos tratamientos antirretrovirales con mejor posología y menores efectos adversos.

El acceso a los mismos continúa siendo un problema para resolver. No han cesado las dificultades administrativas presentadas por diferentes Obras Sociales y Medicinas Prepagas, con la reiteración del llenado de formularios antiguos y repetitivos que llevan gran parte de la consulta, la cual debería estar primordialmente dedicada a la atención integral de la salud.

Estas situaciones que continúan observándose, sumado a un habitual maltrato hacia las PVVIH cuando recurren al sistema de salud que no está especializado en su atención perpetúan la discriminación y estigmatización, favoreciendo a las barreras de acceso a los servicios de prevención, diagnóstico y tratamiento.

Acceso a antirretrovirales de acción prolongada

Los ARV llamados de acción prolongada o “long-acting” son fármacos de liberación ampliada en el tiempo que pueden administrarse cada 1-2 meses en forma inyectable intramuscular en PVVIH como estrategia de cambio o “switch” en individuos con carga viral indetectable.^{27,28} Los mismos son el cabotegravir, un Inhibidor de la integrasa con alta barrera genética que aún no se comercializa en Argentina y la rilpivirina, un INNTI, ya aprobado en su presentación combinada con otros medicamentos por vía oral.

El otro uso a destacar es la utilización de cabotegravir como PreP, ya que se ha demostrado su eficacia en la prevención de nuevas infecciones en hombres que tienen sexo con hombres, mujeres transgénero y mujeres cis cuando se administra por vía intramuscular.^{29,30}

El fundamento de estas nuevas estrategias se basa en la comodidad y la aceptación general de recibir una medicación cada 1-2 meses según la situación, en lugar de tomar comprimidos diariamente.²⁷

Las reacciones adversas más frecuentes están relacionadas con el dolor y eritema en el sitio de inyección, que disminuyen con el tiempo. Ésta representa una nueva alternativa para las PVVIH o las poblaciones clave que requieren de la prevención combinada.

Desde el punto de vista programático, el uso de terapias antirretrovirales de acción prolongada representa desafíos únicos. Por un lado, más allá de los múltiples ensayos clínicos que muestran la eficacia y seguridad de estas estrategias tanto para tratamiento como para prevención, son necesarios estudios de costo/efectividad para evaluar su implementación en los programas de VIH.³¹ Por otro lado, la necesidad de descartar la coinfección con hepatitis B, los requerimientos de cadena de frío para el transporte y almacenamiento y de personal capacitado para su administración, el switch a formulaciones orales en caso de viaje o visitas de inyección perdidas y la necesidad de ajustar el tratamiento en presencia de coinfección con tuberculosis, entre otros, son desafíos programáticos adicionales que deben ser tenidos en cuenta en el momento de planificar la implementación de estas terapias para el tratamiento de PcVIH.³² En el caso de la PrEP, adicionalmente, debería considerarse la necesidad de adecuar los algoritmos de testeo para VIH en quienes reciben cabotegravir como PrEP (habitualmente empleando biología molecular) y balancear sus costos con la posibilidad de un aumento significativo en la resistencia poblacional a INSTI.³¹

Acceso a la PPE, PrEP y otros componentes de la prevención combinada

Existe amplia evidencia sobre la efectividad de la oferta de servicios de prevención combinada (incluyendo la provisión de PrEP y PPE) como herramientas para reducir el riesgo de VIH en el nivel individual y su incidencia a escala poblacional. La incorporación de la PrEP y PPE al paquete de medidas ofrecidas por los servicios de prevención del VIH está recomendada por la OMS desde hace casi una década; sin embargo, existe aún una importante brecha de implementación en nuestro país y en la región.^{33,34}

En relación con la PPE, existe consenso en que debe ser ofrecida frente a exposiciones ocupacionales o no ocupacionales (independientemente del carácter consentido o no de la situación). Sin embargo, en un relevamiento realizado en el año 2019 sólo un 65% de los encuestados/as reportó indicar PPE ante exposiciones sexuales consentidas.³⁵ A pesar que la Ley 27.675 explicita la obligación de la cobertura de la PPE en los tres subsistemas,⁹ en la práctica su implementación es heterogénea y la cobertura y entrega gratuita en los términos que establece la Ley es excepcional por fuera del subsistema público. También es problemática la cobertura de la PPE por parte de aseguradoras de riesgo de trabajo frente a exposiciones ocupacionales: es frecuente que siga demorando la dispensa o entregándose esquemas no recomendados (ej: basados en AZT o EFV), situación que fue denunciada en múltiples oportunidades por esta Comisión de VIH e ITS de la SADI.

En relación a la PrEP, se estima que el 67% de los países de Latinoamérica y el Caribe tienen políticas que recomiendan su uso en las poblaciones clave, sin embargo, la cobertura de las poblaciones objetivo es heterogénea y está profundamente atravesada por las desigualdades socioeconómicas y raciales.³⁴

En Argentina, el inicio de la oferta de PrEP en el subsistema público estaba planificada para el año 2019, pero se vio pospuesta por la pandemia por COVID-19 y finalmente se inició en julio de 2021 en el marco de un piloto de implementación.^{36,37} Desde entonces, se provee TDF/FTC para PrEP al subsistema público. La Ley 27.675 de Respuesta Integral al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis garantiza el acceso gratuito a los insumos preventivos (incluyendo la PrEP y PPE), y la resolución 731/2023 de la Superintendencia de Servicios de Salud operativizó los procedimientos que deben seguir los pagadores para dar cumplimiento a las obligaciones que les impone la Ley.⁹

Según los últimos datos oficiales, hasta abril de 2023 alrededor de 3000 personas iniciaron PrEP en el subsistema público, pero sólo 7 provincias tienen más de 50 personas en PrEP. Adicionalmente, el Área Metropolitana de Buenos Aires concentró en 2021 el 25,7% de los nuevos casos notificados de VIH, pero apenas 2350 personas iniciaron PrEP en el subsistema público y el 97% de ellas lo hicieron en efectores de la CABA.³⁷ A partir de estimaciones poblacionales, se calcula que al menos 120.000 personas pertenecientes a las poblaciones clave son elegibles para recibir PrEP, y al menos el 50% de ellas la iniciaría si estuviera disponible.³⁸ Así, con los datos disponibles el sistema público brinda cobertura a alrededor del 5% de la población que podría potencialmente recibirla, aunque la ausencia de datos oficiales del número de personas que reciben PrEP en forma privada o a través de efectores de la seguridad social no permite establecer conclusiones sobre la cobertura real de la misma en nuestro país.

El desconocimiento sobre el hecho de que la PrEP esté disponible y deba ser entregada sin costo por los tres subsistemas, la sobrecarga de los equipos de salud, los prejuicios por parte de los/as prescriptores/as, el estigma y la preocupación en torno a una mayor exposición a prácticas de riesgo por tomar PrEP, además de las dificultades estructurales para el acceso a los servicios de salud han sido descritos como barreras que limitan la accesibilidad de la PrEP por parte de las poblaciones clave en riesgo sustancial.

Las experiencias exitosas de servicios de provisión de PrEP que funcionan en articulación entre organizaciones de la sociedad civil y efectores de los distintos subsistemas muestran que su implementación es factible en distintos escenarios, incluyendo el primer nivel de atención, servicios especializados de infectología y efectores descentralizados de base comunitaria.

REFLEXIONES FINALES

A 42 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 a las PVVIH. Los objetivos 95-95-95, aún vigentes para países de altos ingresos y países emergentes como la Argentina, indican claramente la dirección a seguir para el control de la epidemia y el bienestar de las personas afectadas. Los recursos materiales y humanos, el liderazgo, la participación comunitaria y la voluntad política son ingredientes necesarios para alcanzar dichos objetivos.

Una respuesta efectiva e integral al VIH requiere no sólo un aumento de la inversión directa por parte del Estado y de otros pagadores, sino además intensificar los esfuerzos para articular de manera efectiva con las comunidades, eliminar el estigma y la discriminación, terminar con las desigualdades en el acceso a la salud y priorizar a las poblaciones clave para no dejar a nadie atrás.⁸

BIBLIOGRAFÍA

1. Congreso de la Nación Argentina. Ley Nacional de Sida N° 23.798, Decreto reglamentario N° 1244/91. Dirección de SIDA y ETS, Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/0000000104cnt-2013-05_ley-nacional-sida_0.pdf. Acceso agosto 2023.
2. Congreso de la Nación Argentina. Ley 24.455. Disponible en: <https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anejos/10000-14999/14919/norma.htm>. Acceso 27 de agosto de 2023.
3. Congreso de la Nación Argentina. Ley 24.754. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=41166>. Acceso 27 de agosto de 2023.
4. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med*. 2016;375(9):830-839.
5. Rodger AJ, 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(2):171-181.
6. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *The Lancet*. 2019;393(10189):2428-2438.
7. Montaner JS. Treatment as prevention—a double hat-trick. *The Lancet*. 2011;378(9787):208-209.
8. UNAIDS. Global AIDS Strategy 2021-2026 — End Inequalities. *End AIDS*. Published online March 25, 2021. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-strategy-2021-2026_en.pdf. Acceso 1 de diciembre de 2022.

9. Congreso de la Nación Argentina. VIH, hepatitis virales, otras infecciones de transmisión sexual y tuberculosis Ley 27.675. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/justicia/derechofacil/leysimple/salud/vih-hepatitis-virales-otras-infecciones-de-transmision-sexual>. Acceso 28 de julio de 2023.
10. Ministerio de Salud de la Nación, Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Boletín N° 39 Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina.; 2022. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-11/Boletin_N_39_Respuesta_al_VIH_y_las_ITS_en_Argentina_2.pdf. Acceso diciembre 2022.
11. Organización Panamericana de la Salud. ETMI Plus. Marco para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34306/OPSCHA17009-spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y>. Acceso 27 de agosto de 2023.
12. Kierszenowicz T, Bulló M, Acosta MC, et al. Motivaciones para seguir utilizando la Telemedicina para la atención del VIH: un estudio cualitativo a partir de una encuesta entre pacientes del sistema público de salud de Buenos Aires. Disponible en: <https://infectologia.info/abstracts/motivaciones-para-seguir-utilizando-la-telemedicina-para-la-atencion-del-vih-un-estudio-cualitativo-a-partir-de-una-encuesta-entre-pacientes-del-sistema-publico-de-salud-de-buenos-aires/>. Acceso 27 de agosto de 2023.
13. Kierszenowicz T, Bulló M, Acosta MC, et al. Implementación de la telemedicina para la atención de personas con VIH en el sistema público de salud de la Ciudad de Buenos Aires: percepciones desde los trabajadores de la salud. Disponible en: <https://infectologia.info/abstracts/implementacion-de-la-telemedicina-para-la-atencion-de-personas-que-viven-con-vih-en-el-sistema-publico-de-salud-de-la-ciudad-de-buenos-aires-percepciones-desde-los-trabajadores-de-la-salud/>. Acceso: 27 de agosto de 2023.
14. UNAIDS. Global AIDS Monitoring 2023. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-aids-monitoring_en.pdf. Acceso 27 de agosto de 2023
15. Jewell BL, Mudimu E, Stover J, et al. Potential effects of disruption to HIV programmes in sub-Saharan Africa caused by COVID-19: results from multiple mathematical models. *Lancet HIV*. 2020;7(9):e629-e640.
16. Ford N, Ball A, Baggaley R, et al. The WHO public health approach to HIV treatment and care: looking back and looking ahead. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):e76-e86.
17. Vitoria M, Hill A, Ford N, et al. The transition to dolutegravir and other new antiretrovirals in low-income and middle-income countries: what are the issues? *AIDS*. 2018;32(12):1551-1561.
18. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Mayo 2023. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new>. Acceso 27 de agosto de 2023.
19. Martini S, Barletta J, Caiafa D, et al. Optimizando el uso de ARV. Un aporte a la calidad de vida de las personas con VIH. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis, ed. Respuesta al VIH y Las ITS En Argentina - Boletín N°38. Año XXIV, Diciembre de 2021. Ministerio de Salud de la Nación; 2021:157-161. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-12/Boletin-38-Respuesta-al-VIH-ITS-Argentina.pdf>. Acceso 17 de mayo de 2022.
20. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 465/2021. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/241408/20210303>. Acceso 27 de agosto de 2023.
21. Charpentier C, Descamps D. Resistance to HIV Integrase Inhibitors: About R263K and E157Q Mutations. *Viruses*. 2018;10(1):41.
22. 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):504-510.

23. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, 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(7):461-471.
24. Clotet B, Feinberg J, Lunzen J van, 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. *The Lancet.* 2014;383(9936):2222-2231.
25. 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(9987):2606-2615.
26. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(9):803-815.
27. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1112-1123.
28. Orkin C, Oka S, Philibert P, et al. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomized, open-label, phase 3 FLAIR study. *The Lancet HIV.* 2021;8(4):e185-e196.
29. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, et al. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *The Lancet.* 2022;399(10337):1779-1789.
30. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(7):595-608.
31. Schmidt HA, Rodolph M, Schaefer R, Baggaley R, Doherty M. Long-acting injectable cabotegravir: implementation science needed to advance this additional HIV prevention choice. *J Int AIDS Soc.* 2022;25(7):e25963.
32. Cresswell FV, Lamorde M. Implementation of long-acting antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries. *Curr Opin HIV AIDS.* 2022;17(3):127-134.
33. Ford N, Mayer KH, World Health Organization Postexposure Prophylaxis Guideline Development Group. World Health Organization Guidelines on Postexposure Prophylaxis for HIV: Recommendations for a Public Health Approach. *Clin Infect Dis.* 2015;60 Suppl 3:S161-164.
34. Murphy L, Bowra A, Adams E, et al. PrEP policy implementation gaps and opportunities in Latin America and the Caribbean: a scoping review. *Therapeutic Advances in Infection.* 2023;10:20499361231164030.
35. Dirección de SIDA, ETS, Hepatitis y TBC - Ministerio de Salud de la Nación. Profilaxis Post-Exposición para el VIH en la Argentina: Resultados de un relevamiento nacional 2019. *Boletín Sobre El VIH, Sida e ITS En La Argentina.* N°36, Año XXII. ; 2019.
36. Barletta, José AE, Dorigo, Analía, Adaszko, Ariel, et al. Prevención combinada del VIH e ITS en Argentina: análisis preliminar del piloto de implementación de PrEP en jurisdicciones seleccionadas durante 2021-2022. Disponible en: <https://infectologia.info/abstracts/prevencion-combinada-de-vih-e-its-en-argentina-analisis-preliminar-del-programa-piloto-de-implementacion-de-prep-en-jurisdicciones-seleccionadas-durante-2021-2022/>. Acceso 6 de agosto de 2023.
37. Dorigo A, Baldani A, Recchi J, et al. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis., eds. Prevención combinada: Implementación de PrEP en la Argentina. *Boletín N° 39 Respuesta al VIH y Las ITS En La Argentina.* Ministerio de Salud de la Nación; 2022:110-117.
38. Panamerican Health Organization. Needs estimation and costing tool for implementing HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) - User Guide. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55800/PAHOCDE-HT220004_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acceso 20 de marzo de 2022