

# Orientaciones para el uso de terapia antirretroviral en personas que viven con VIH en Chile

## Recommendations for the use of antiretroviral agents in people living with HIV in Chile

María Elena Ceballos V.<sup>1</sup>, Fernando Bernal O.<sup>2</sup>, Pablo Herrera M.<sup>3</sup>, Carlos Perez C.<sup>4</sup>, Rodrigo Muñoz B.<sup>5</sup>, Alejandro Afani S.<sup>6</sup>, Ximena Araya A.<sup>7</sup>, Cecilia Piñera<sup>8</sup> M. y Macarena Silva C.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>2</sup>Hospital San Juan de Dios, Santiago.

<sup>3</sup>Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago.

<sup>4</sup>Universidad de San Sebastián, Santiago.

<sup>5</sup>Universidad de Magallanes, Punta Arenas.

<sup>6</sup>Universidad de Chile.

<sup>7</sup>Hospital Regional de Antofagasta.

<sup>8</sup>Universidad de Chile.

<sup>9</sup>Hospital San Borja-Arriarán, Santiago.

Conflictos de interés: declarados al final del artículo.

Guía elaborada sin financiamiento.

Recibido: 15 de junio de 2024 / Aceptado: 7 de noviembre de 2024

### Resumen

La terapia antirretroviral ha mejorado significativamente el pronóstico de las personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana. Sin embargo, su beneficio estará determinado por la correcta utilización de la misma, por lo que estas guías entregan orientaciones para la elección de los esquemas de tratamiento en adultos y niños, con consideraciones para diferentes comorbilidades y estados fisiológicos como grupos de edad o embarazo. Se indican los posibles cambios de terapia por simplificaciones o interacciones y los ajustes de esquemas en casos de fallo virológico. Estas recomendaciones reflejan la posición de sus autores y no necesariamente de sociedades científicas o de la autoridad sanitaria nacional.

*Palabras clave:* VIH; terapia antirretroviral; guías de manejo.

### Abstract

Antiretroviral therapy has significantly improved the prognosis of people living with HIV. However, its benefit will be determined by a correct usage of this treatment, so these guidelines provide orientations for a proper selection of antiretrovirals in adults and children, considering different comorbidities and physiological states such as age or pregnancy. Possible changes in the therapy due to simplifications or interactions and adjustments in cases of virological failure are indicated. These recommendations reflect the position of their authors and not necessarily of scientific societies or national health authorities.

*Keywords:* HIV; antiretroviral therapy; clinical guide

### Correspondencia a:

María Elena Ceballos Valdivieso  
meceball@uc.cl

## Índice

Introducción	712
Metodología	713
Capítulos:	
1. Inicio de Terapia antirretroviral	713
2. Terapia antirretroviral en pacientes mayores de edad	715
3. Terapia antirretroviral en pacientes con patología cardiovascular y trastornos metabólicos	716
4. Terapia antirretroviral en pacientes con alteraciones de la densidad mineral ósea	717
5. Terapia antirretroviral en pacientes con alteraciones renales	718
6. Terapia antirretroviral en pacientes con daño hepático	720
7. Terapia antirretroviral en pacientes con tuberculosis	722
8. Terapia antirretroviral en pacientes co-infectados con virus de hepatitis B	724
9. Terapia antirretroviral en pacientes co-infectados con virus de hepatitis C	725
10. Terapia antirretroviral en el embarazo y al recién nacido expuesto al VIH	726
11. Terapia antirretroviral y climaterio	731
12. Simplificación de la terapia antirretroviral	732
13. Interacciones farmacológicas de la terapia antirretroviral	735
14. Terapia antirretroviral en adultos con resistencia a drogas antirretrovirales	741
15. Terapia antirretroviral de inicio en menores de 18 años	748
16. Terapia antirretroviral en cambios o simplificaciones en menores de 18 años	751
17. Adherencia a terapia antirretroviral	753

*Agradecimientos a:* Dra. Claudia Cortés por la revisión de algunos capítulos de la guía.

## Introducción

La terapia antirretroviral (TAR) para el manejo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha disminuido dramáticamente la morbilidad y mortalidad de las personas que viven con esta infección y ha permitido transformarla en una condición crónica. Esto se refleja en el aumento de la expectativa de vida de las personas que viven con VIH (PVV) y un aumento en la cantidad de personas que viven en el mundo con esta infección<sup>1</sup>. Junto con ello, la terapia también ha mostrado efectividad en disminuir la transmisión a terceros, cuando la PVVIH se encuentra en tratamiento y con cargas virales indetectables<sup>2,3</sup>.

Para lograr estos objetivos, se hace necesario conocer cómo construir los esquemas terapéuticos, cuál el uso más adecuado de cada fármaco antirretroviral en particular, conocer las indicaciones de las terapias para una adecuada elección en relación a las comorbilidades de los pacientes o de las condiciones fisiológicas en que éstos se encuentren, así como también para casos de resistencia a antirretrovirales (ARVs).

El objetivo de esta publicación es contar con recomen-

daciones actualizadas de uso de TAR para los distintos escenarios clínicos, en base a evidencia científica, para los profesionales que atienden PVV. Este documento entrega orientaciones y no se trata de una guía normativa, por lo que no es vinculante a las opciones terapéuticas a las que se dispongan en los servicios de salud del país. Cabe destacar que no todas las terapias que se mencionan en esta guía se encuentran disponibles en el sistema público de salud.

Dado que existe dinamismo de las recomendaciones, en base a nueva evidencia científica que va surgiendo, debe tenerse en cuenta que esta guía irá requiriendo actualizaciones a futuro.

## Referencias bibliográficas

- UNAIDS data. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaids-data>.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016; 375 (9): 830-9. doi: 10.1056/NEJMoa1600693.

3. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, 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. *Lancet* 2019; 393 (10189): 2428-38. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30418-0.

## Metodología

Para la redacción de este consenso, se creó un grupo multidisciplinario, constituido por distintos infectólogos de adulto y pediatría, inmunólogos y químicos farmacéuticos, la mayoría pertenecientes a la Sociedad Chilena de Infectología, incluidos algunos integrantes del Comité Consultivo de VIH de la misma Sociedad. Cada autor fue responsable de la escritura de entre 1 a 5 capítulos. Los autores realizaron una búsqueda amplia de la literatura médica, incluyendo estudios clínicos, guías clínicas publicadas por sociedades científicas internacionales, Guía de Terapia Antirretroviral del Ministerio de Salud de Chile, revisiones sistemáticas y estudios observacionales, en idioma inglés o español. Cada capítulo fue revisado por dos pares para crear la versión final.

Esta publicación representa la posición de sus autores y no necesariamente de las sociedades científicas ni de las guías de la autoridad sanitaria nacional o internacional. En Chile, en especial en el sistema público de salud, la aplicación de estas recomendaciones debe estar dentro de los lineamientos determinados por la autoridad sanitaria nacional, incluidas las autorizaciones y restricciones específicas para cada ARV.

## Capítulo 1. Inicio de terapia antirretroviral

### Cuándo iniciar la terapia antirretroviral

El principal objetivo de la TAR es evitar las enfermedades oportunistas y muertes debidas a la infección por VIH. Ello se logra con combinaciones de ARVs que supriman de manera permanente la replicación viral. Dos grandes ensayos clínicos controlados y aleatorizados (TAR- START y TEMPRANO), demostraron reducciones significativas en la morbilidad y la mortalidad entre personas con infección por VIH que tenían recuentos de linfocitos T CD4+ (LTCD4+) > 500 células/mm<sup>3</sup> y que fueron asignados a recibir TAR inmediatamente en comparación con las personas que retrasaron el inicio del tratamiento<sup>1,2</sup>. La TAR también reduce significativamente el riesgo de transmisión del virus a parejas sexuales e hijos de mujeres con VIH<sup>3-7</sup>.

Una vez confirmado el diagnóstico de infección por VIH, se recomienda iniciar la TAR lo antes posible, previa evaluación de comorbilidades y coinfecciones, entrega de educación relativa a la TAR y el establecimiento de las condiciones mínimas requeridas para facilitar la adherencia de los pacientes (comprensión, compromiso, acceso y red de apoyo en caso necesario)<sup>8</sup>.

### Consideraciones en infecciones oportunistas

En la mayoría de las infecciones oportunistas se iniciará la TAR lo antes posible, pero se deben tener algunas consideraciones, por el riesgo de potenciales complicaciones asociadas al desarrollo del *síndrome inflamatorio de reconstitución inmune* (“SIRI”)<sup>6-8</sup> con las siguientes infecciones:

- Tuberculosis:
  - Si el recuento de LTCD4+ es <50 células/mm<sup>3</sup>, iniciar TAR en las primeras dos semanas de tratamiento antituberculoso.
  - Si el recuento de LTCD4+ es >50 células/mm<sup>3</sup>, iniciar TAR entre las dos y ocho semanas de tratamiento antituberculoso
- Criptococosis meníngea: Iniciar luego de 4-6 semanas de tratamiento antifúngico.
- Retinitis por citomegalovirus (CMV): Iniciar TAR inmediatamente después de dos semanas de tratamiento de inducción para CMV.

### Con qué iniciar la TAR

La TAR de inicio consiste habitualmente en la combinación de un esqueleto o “backbone” compuesto por dos inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa reversa (INTR) asociado a un tercer fármaco que puede ser un inhibidor de integrasa (INI) de segunda generación, un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa (INNTR) de alta barrera genética o un inhibidor de proteasa (IP) reforzado con cobicistat o ritonavir, e idealmente co-formulados en una sola tableta (Tabla 1). Se prefiere como tercer fármaco a los INIs, por su potencia, seguridad y baja frecuencia de interacciones con otros medicamentos. La sugerencia de utilizar INI de segunda generación o INNTR de alta barrera para pacientes vírgenes a tratamiento (sin uso previo de TAR), se debe al elevado nivel de resistencia transmitida a los INIs de primera generación (11,9%) y a los INNTR efavirenz y rilpivirina (7,1%) en un reciente estudio realizado en Chile entre 2023 y 2024<sup>9</sup>. Asimismo, se ha demostrado que la combinación de dolutegravir (DTG) con lamivudina (3TC) es tan efectiva y segura como las combinaciones de tres ARVs, en ciertos escenarios<sup>10</sup> (Tabla 1). En pacientes ya suprimidos (carga viral de VIH bajo el nivel de detección) con alguna de las combinaciones de TAR por vía oral, se puede también utilizar la combinación de terapia de larga acción con INI cabotegravir (CAB) + INNTR rilpivirina (RPV), ambos administrados por vía IM

**Tabla 1. ¿Con qué iniciar la TAR?**

Esquemas preferentes:

- ABC\*/3TC/DTG
- TAF/FTC/BIC
- TDF/3TC/DTG
- DTG/3TC \*\*

Esquemas alternativos:

- TAF/FTC/DRV/c o TDF/FTC + DRV/c
- TDF/3TC/DOR
- TAF/3TC/EVG/c \*\*\*
- TDF o TAF/3TC o FTC + RAL\*\*\*

Considerar en pacientes ya suprimidos con esquema oral:

- CAB+ RPV-LA IM cada dos meses, con o sin etapa inicial de CAB + RPV por vía oral\*\*\*\*

\*Con HLA-B\*5701 ausente y HBsAg negativo. \*\*Con HBsAg negativo y CV inicial < 500.000 copias/mL. No recomendado si fracasó la PrEP. \*\*\*Sólo con test de genotipificación basal que no muestre resistencia a INNTR o a INI de primera generación (según corresponda). \*\*\*\*Con HBsAg negativo y sin historia de resistencia a INNTR y/o INI. ABC = abacavir; 3TC = lamivudina; DTG = dolutegravir; TAF = tenofovir alafenamida; FTC = emtricitabina; BIC = bicitegravir; TDF = tenofovir difumarato; EVG/c = elvitegravir/cobicistat; RAL = raltegravir; DRV/c = darunavir/cobicistat; DOR = doravirina; EFV = efavirenz; CAB = cabotegravir; RPV = rilpivirina; LA = larga acción; HBsAg = antígeno de superficie de virus hepatitis B; CV = carga viral VIH; PrEP = profilaxis pre-exposición; INNTR = inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa; INI = inhibidor de integrasa.

cada dos meses. Esta combinación se puede administrar directamente o precedida por una fase de un mes de CAB+RPV por vía oral<sup>6,8</sup> (ver capítulo: Simplificaciones). Las recomendaciones contenidas en la Tabla 1 consideran los ARVs disponibles en Chile, en algunos sistemas de salud. En Tabla 2 se muestran los coformulados utilizados en adultos actualmente en nuestro país.

El tratamiento con cabotegravir + rilpivirina es un esquema de tratamiento de larga acción, ambos antivirales son inyectables por vía intramuscular. Requieren de una administración profesional, centralizada institucionalmente y rilpivirina debe permanecer refrigerada.

### Referencias bibliográficas

1. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373 (9): 795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816.
2. TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373 (9): 808-22. doi: 10.1056/NEJMoa1507198.
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016; 375 (9): 830-9. doi: 10.1056/NEJMoa1600693.
4. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load < 500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis* 2010; 50 (4): 585-96. doi: 10.1086/650005.
5. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H y Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008; 22 (8): 973-81. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282f9b67a.
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services [K17-27]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Último acceso: Agosto 2023.
7. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. [H1-21; K1-18]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf>. Último acceso: Agosto 2023.
8. EACS guidelines Version 11.1, October 2022. Disponible en [https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1\\_final\\_09-10.pdf](https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf). Último acceso: Agosto 2023.

**Tabla 2. Coformulados de uso actual en adultos en Chile**

Familias incorporadas	Compuesto	Nombre comercial	
2 INTR+ 1 INI	Abacavir/lamivudina/dolutegravir	Triumeq	Original
2 INTR	Abacavir/lamivudina	Kivexa	Original
2 INTR+ 1 INI	Tenofovir disoproxil/lamivudina/dolutegravir	Acryptega Viropil	Genéricos
2 INTR+ 1 INI	Tenofovir alafenamida/emtricitabina/bicitegravir	Biktarvy	Original
1 INTR+ 1 INI	Lamivudina/dolutegravir	Dovato	Original
2 INTR	Tenofovir disoproxil/emtricitabina	Truvada	Original
2 INTR	Tenofovir disoproxil/emtricitabina	Tenofem Tenarta EM Virten	Genéricos
2 INTR+ 1 INI	Tenofovir disoproxil/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat	Genvoya	Original
2 INTR+ 1 INI	Tenofovir alafenamida/emtricitabina/elvitegravir/cobicistat	Stribild	Original
2 INTR+ 1 IP	Tenofovir disoproxil/emtricitabina/darunavir/cobicistat	Symtuza	Original
2 INTR+ 1 INNTR	Tenofovir disoproxil/lamivudina/doravirina	Delstrigo	Original

INTR = inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa; INI = inhibidor de integrasa; IP = inhibidor de proteasa; INNTR = inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa.

9. Ceballos ME, Ruiz-Tagle C, Castañeda F, Ferrés M, Palma C, Domínguez A, et al. Prevalencia de resistencia transmitida a terapia antirretroviral en Chile: resultados preliminares. Presentado en XXXVIII Congreso Chileno de Infectología 2023. Disponible en: <https://sochinf.cl/congreso-2023/>.
10. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Durable Efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection: 96-week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 randomized clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020; 83 (3): 310-8. doi: 10.1097/QAI.0000000000002275.

## Capítulo 2. Terapia antirretroviral en pacientes mayores de 50 años

La TAR ha mejorado la supervivencia de las PVV, logrando una expectativa de vida similar a la de la población general y, por tanto, un incremento en la proporción de personas de mayor edad que viven con este virus<sup>1</sup>. Sin embargo, la prevalencia de testeos en población entre 50 y 64 años es muy baja (< 5%) y disminuye a medida que va aumentando la edad<sup>1</sup>, ya que son percibidos y se perciben a sí mismos como de menor riesgo de infectarse. Esto conlleva a que las PVV mayores de 50 años, tiendan a presentarse más tardíamente al diagnóstico y mayor probabilidad de debutar en etapa SIDA que personas más jóvenes<sup>2</sup>.

En las PVV, se produce activación inmune, que se caracteriza por un aumento en los mediadores inflamatorios, células T regulatorias disfuncionales, y un patrón de fenotipos de células T senescentes similares a las que se encuentran en pacientes ancianos. Estos cambios predisponen a las personas con infección por VIH a condiciones que se asocian a inmunosenescencia e inflamación, como aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, neurodegeneración y cáncer, lo que conlleva a un incremento en su morbilidad y mortalidad<sup>3</sup>. Otras enfermedades como las renales, hepáticas, neurocognitivas y óseas, resistencia a la insulina y diabetes mellitus, son más elevadas que en la población no VIH<sup>4</sup>. Esta combinación, de un aumento en las comorbilidades junto a un estado proinflamatorio conlleva a mayor fragilidad comparado con personas sin VIH, de la misma edad<sup>1</sup>. La fragilidad es un síndrome relacionado con la edad, que genera aumento de la vulnerabilidad al *stress* y se manifiesta en una menor masa muscular, menor peso, fuerza física, energía y actividad física<sup>5</sup>. Finalmente, hay evidencia que estos pacientes presentan una recuperación inmunológica significativamente más lenta que los menores de 50 años<sup>4,6</sup>, especialmente si inician TAR con LTCD4+ muy bajos.

Por todo lo anterior, la TAR está recomendada para todas las personas mayores de edad que viven con VIH, independiente del recuento de LTCD4+.

No existe una recomendación de terapia específica para pacientes mayores de 50 años, sino que la elección deberá considerarse según las comorbilidades de cada paciente (ver capítulo: Comorbilidades). Los efectos adversos relacionados a la TAR y fármacos concomitantes pueden ocurrir más frecuentemente en personas de mayor edad, por lo que habrá que monitorear de cerca las interacciones, función renal, hepática, cardiovascular y cognitiva<sup>1</sup>. Será fundamental revisar interacciones con los fármacos acompañantes dado la mayor frecuencia de polifarmacia. (ver capítulo: Consideraciones Farmacológicas de la Terapia Antirretroviral). Las dosis de ARVs recomendadas han sido evaluadas en estudios de pacientes con función renal y hepática normal, por lo que deberán evaluarse las dosificaciones según la función renal y hepática de cada paciente dado que éstas disminuyen con la edad, pudiendo resultar en una alteración en la eliminación y aumento en la exposición de los antirretrovirales (ver capítulo: Ajustes de TAR por Función Renal y Hepática). En general, los INNTR de primera generación, todos los IP y cualquier fármaco combinado con ritonavir o cobicistat, son fármacos que presentan más interacciones debido a su metabolismo en el citocromo P450. Por esta razón, una asociación más segura en caso de pacientes con polifarmacia sería el uso de uno o dos INTR más un INI que no contenga refuerzo con cobicistat o un INNTR de segunda generación.

### Referencias bibliográficas

1. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services [J45-63]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Último acceso: Mayo 2023.
2. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group, Sabin CA, Smith CJ, d'Arminio Monforte A, Battegay M, Gabiano C, et al. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS* 2008; 22 (12): 1463-73. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282f88d02.
3. Sokoya T, Steel HC, Nieuwoudt M y Rossouw TM. HIV as a cause of immune activation and immunosenescence. *Mediators Inflamm* 2017; 2017 6825493. doi: 10.1155/2017/6825493.
4. Guía Clínica AUGÉ "Síndrome de la Inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA", Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. 2013. Disponible en <https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GPCVIH.pdf>.
5. Fukui SM, Piggott DA y Erlandson KM. Inflammation strikes again: frailty and HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018; 15 (1): 20-9. doi: 10.1007/s11904-018-0372-5.
6. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, Le Bras P, Gasnault J, Enel P, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004; 18 (15): 2029-38. doi: 10.1097/00002030-200410210-00007.

### Capítulo 3. Terapia antirretroviral en pacientes con patología cardiovascular y trastornos metabólicos

Hay evidencia de que en la infección por VIH existe un estado proinflamatorio que predispone al desarrollo de resistencia a la insulina y complicaciones metabólicas. Las citoquinas pro-inflamatorias en el tejido adiposo alteran la homeostasis de lípidos y glucosa. El aumento en la lipólisis y lipogénesis elevan las concentraciones de ácidos grasos libres circulantes y promueven el depósito ectópico de grasa en el hígado y músculos esqueléticos. Además, el VIH se asocia a inflamación del tracto gastrointestinal y cambios en la microbiota intestinal, resultando en un factor de riesgo adicional para presentar diabetes mellitus<sup>1</sup> y contribuye a un estado inflamatorio crónico. También se ha objetivado un envejecimiento arterial prematuro en PVV, más acentuado en pacientes con menor nadir de LTCD4+, conjuntamente con inflamación arterial y elevación de parámetros inflamatorios vasculares. El VIH acelera, por tanto, el envejecimiento arterial, tanto en forma directa, como favoreciendo el síndrome metabólico. Las PVV presentan a todas las edades, dos a tres veces más riesgo de infarto al miocardio, que la población general de edad similar<sup>2</sup>.

Los principales factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares son hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo y el envejecimiento. Diferentes estudios han demostrado que todos estos factores de riesgo tienen una prevalencia mayor en PVV que en la población general<sup>2</sup>.

Por otra parte, algunos ARVs generan efectos metabólicos aumentando la resistencia a la insulina y la circunferencia abdominal, lo que produce un aumento del riesgo de provocar diabetes mellitus, aumento de triglicéridos y colesterol LDL. Los fármacos actualmente en uso con mayor impacto metabólico (elevación de glicemia y alteración del perfil lipídico) son efavirenz (EFV), elvitegravir/cobicistat (EVG/c) y los inhibidores de la proteasa (en especial por la combinación con ritonavir o cobicistat). Dentro de los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es el que tiene mejor perfil metabólico comparado con abacavir (ABC) y tenofovir alafenamida (TAF), observándose incluso un efecto reductor del colesterol LDL<sup>3</sup>.

Algunos ARVs por su parte, han mostrado un aumento directo de riesgo cardiovascular. La exposición a abacavir ha sido considerada un factor de riesgo para presentar eventos cardiovasculares, aunque con evidencia contradictoria. Un estudio observacional, de Veterans Affairs Study, con 11.000 pacientes, mostró que abacavir se asoció a un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares<sup>4</sup>, mientras que un meta-análisis mostró la falta de asociación de esta terapia con riesgo de infarto agudo al miocardio, eventos cardiovasculares mayores y mortalidad global<sup>5</sup>. En resumen, la evidencia es aún contradictoria, por lo que se debe de evaluar la indicación con precaución y según cada paciente en forma individualizada. Estudios de cohortes observacionales han reportado una asociación entre algunos inhibidores de proteasa darunavir (DRV), indinavir (IDV), fosamprenavir (FPV) y lopinavir/ritonavir (LPV/r) y un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares. Esto no ha sido observado con atazanavir (ATV). Se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos<sup>3</sup>.

Raltegravir (RAL), DTG, bictegravir (BIC), doravirina (DOR) y RPV han mostrado mejores resultados en cuanto a menor compromiso de los lípidos comparados con otros regímenes<sup>3</sup>.

Las PVV deben considerarse de riesgo cardiovascular muy elevado<sup>6</sup> cuando tienen antecedente de cardiopatía coronaria previa, diabetes mellitus o enfermedad renal con velocidad de filtración glomerular (VFG) menor de 60 mL/min, y de riesgo cardiovascular elevado si son mayores de 50 años y tienen al menos un factor de riesgo como tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia<sup>2</sup> (Tabla 3).

**Tabla 3. Terapia antirretroviral recomendada en pacientes con patología cardiovascular y trastornos metabólicos**

En pacientes con elevado o muy elevado riesgo cardiovascular, se recomienda utilizar:

- TDF/3TC/DTG
  -
- TAF/FTC/BIC
  -
- TDF/3TC/DOR
  -
- DTG/3TC (Con carga viral VIH basal < 500.000 copias ARN/mL y HBsAg negativo)
  -
- CAB+RIL-LA

Se deberá evitar el uso de abacavir, inhibidores de proteasa y efavirenz.

En pacientes con alteraciones metabólicas, sin elevado riesgo cardiovascular, se recomienda utilizar:

- TDF/FTC/DTG
  -
- ABC/3TC/DTG
  -
- TAF/FTC/BIC
  -
- TDF/3TC/DOR
  -
- CAB+RIL-LA

En lo posible, privilegiar TDF sobre otros nucleósidos debido a su efecto protector sobre los lípidos. - Se deberá evitar el uso de efavirenz, inhibidores de proteasa, elvitegravir/cobicistat.

TDF = tenofovir difumarato; 3TC = lamivudina; DTG = dolutegravir; TAF = tenofovir alafenamida; FTC = emtricitabina; BIC = bictegravir; DOR = doravirina; CAB = cabotegravir; RPV = rilpivirina; LA = larga acción; ABC = abacavir.

## Referencias bibliográficas

- Bourgi K, Wanjalla C y Koethe JR. Inflammation and metabolic complications in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018; 15 (5): 371-81. doi: 10.1007/s11904-018-0411-2.
- Guía Clínica AUGÉ “Síndrome de la Inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA”, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. 2013. Disponible en <https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GPCVIH.pdf>.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services [G15-21]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Último acceso: Agosto 2023.
- D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371 (9622): 1417-26. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60423-7.
- Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011; 25 (16): 1993-2004. doi: 10.1097/QAD.0b013e328349c6ee.
- Rodríguez N, Saa D, Bastidas L, Ross P y Ceballos ME. Orientaciones para el manejo ambulatorio de adultos que viven con VIH en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2024; 41 (2): 259-81. doi: 10.4067/s0716-10182024000200259.

## Capítulo 4. Terapia antirretroviral en pacientes con alteraciones de la densidad mineral ósea

La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) es común en personas con infección VIH. Se ha descrito seis veces más riesgo de osteopenia y 3,7 veces más riesgo de osteoporosis que en la población general<sup>1</sup>.

Son múltiples los factores de riesgo para presentar osteoporosis. Algunas causas tradicionales de riesgo son: mayor edad, déficit nutricional, déficit de vitamina D, tabaquismo, alcoholismo, alteraciones tiroideas, hipogonadismo, uso de corticosteroides, entre otros<sup>2</sup>. Sin embargo, excluyendo las causas secundarias de osteoporosis, el VIH *per se*, puede condicionar una mayor pérdida de densidad mineral ósea<sup>3,4</sup> y a esto se suma el efecto deletéreo de algunas TARs.

Se ha observado caída de la densidad mineral ósea con el inicio de la mayoría de los regímenes de TAR. Sin embargo, la terapia que genera mayor disminución de la DMO es tenofovir disoproxil fumarato (TDF)<sup>5</sup>. El TAF se asocia con menor caída de la DMO que TDF<sup>6</sup>. Por otro lado, abacavir también se asocia a menor caída en la DMO comparado con TDF<sup>7</sup> y no hay diferencias

**Tabla 4. Terapia antirretroviral recomendada en pacientes con alteraciones de la densidad mineral ósea**

En pacientes con disminución de la densidad mineral ósea o factores de riesgo para presentarla o historia de fracturas por fragilidad, se recomienda evitar TDF, e iniciar:

- ABC/3TC/DTG
- 3TC/DTG (con CV inicial < 500.000 copias ARN/mL y sin coinfección con VHB)
- TAF/FTC + DOR
- TAF/FTC/BIC

En pacientes que ya se encuentran en TAR, considerar reemplazar TDF por ABC o TAF si:

- Osteoporosis o pérdida de densidad mineral durante el tratamiento
- Si durante el tratamiento se agregan factores de riesgo para osteoporosis

ABC = abacavir; 3TC = lamivudina; DTG = dolutegravir; TAF = tenofovir alafenamida; FTC = emtricitabina; DOR = doravirina; BIC = bictegravir; CV = carga viral VIH; VHB = virus de hepatitis B.

entre TAF y ABC<sup>8</sup>. Estudios han mostrado mejoría de la DMO en quienes cambian de TDF a otro fármaco. Respecto al tercer antirretroviral, el uso de inhibidores de proteasa<sup>3</sup> se ha asociado a pérdidas en densidad mineral ósea, a diferencia de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa y los inhibidores de integrasa. El efavirenz ha sido indirectamente relacionado a daño óseo por su asociación a déficit acentuado de vitamina D<sup>9</sup> (Tabla 4).

### Otras recomendaciones

- Minimizar factores de riesgo modificables: tabaquismo, uso de corticosteroides, índice de masa corporal (IMC) menor a 24<sup>10</sup>.
- Asegurar ingesta adecuada de calcio, vitamina D.
- Realizar ejercicio físico.

### Referencias bibliográficas

- Calmy A, Fux CA, Norris R, Vallier N, Delhumeau C, Samaras K, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis* 2009; 200 (11): 1746-54. doi: 10.1086/644785.
- Compston J. Osteoporosis and fracture risk associated with HIV infection and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43 (3): 769-80. doi: 10.1016/j.ecl.2014.05.001.
- Brown TT y Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20 (17): 2165-74. doi: 10.1097/QAD.0b013e32801022eb.
- Ceballos ME, Carvajal C, Jaramillo J, Dominguez A y Gonzalez G. Vitamin D and bone mineral density in HIV newly diagnosed therapy-naive patients without any secondary causes of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2019; 104 (1): 42-9. doi: 10.1007/s00223-018-0474-5.

5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services [J45-63]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Último acceso: Julio 2023.
6. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, et al. Brief Report: Randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 treatment: week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 75 (2): 211-8. doi: 10.1097/QAI.0000000000001350.
7. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011; 203 (12): 1791-801. doi: 10.1093/infdis/jir188.
8. Winston A, Post FA, DeJesus E, Podzamczar D, Di Perri G, Estrada V, et al. Tenofovir alafenamide plus emtricitabine versus abacavir plus lamivudine for treatment of virologically suppressed HIV-1-infected adults: a randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet HIV* 2018; 5 (4): e162-e71. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30010-9.
9. Welz T, Childs K, Ibrahim F, Poulton M, Taylor CB, Moniz CF, et al. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS* 2010; 24 (12): 1923-8. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833c3281.
10. Wu SF y Du XJ. Body mass index may positively correlate with bone mineral density of lumbar vertebra and femoral neck in postmenopausal females. *Med Sci Monit* 2016; 22: 145-51. doi: 10.12659/msm.895512.

## Capítulo 5. Terapia antirretroviral en pacientes con alteraciones renales

Se define enfermedad renal crónica (ERC) como la presencia de una velocidad de filtración glomerular (VFG)  $\leq$  a 60 ml/min o una caída brusca de la VFG de 5 ml/año por  $\geq$  de tres años consecutivos o una caída de  $\geq$  de 25% de la VFG basal<sup>1</sup>.

Los pacientes con reciente diagnóstico de infección por VIH, que no han iniciado TAR pueden presentar nefropatía asociada al VIH, ya sea con compromiso glomerular, túbulo-intersticial o vascular<sup>2</sup>. En estos casos, es fundamental el inicio precoz de la terapia para el control de la nefropatía. Se ha observado un rol protector de la TAR sobre el riñón, donde la VFG decrece más lento en pacientes con TAR respecto de pacientes sin TAR<sup>3</sup>.

En pacientes que ya se encuentran en TAR, y comienzan con deterioro de la función renal, se deberá analizar el tipo de deterioro renal y la terapia que están utilizando, de manera de evaluar un posible ajuste de dosis del fármaco y en ciertos casos, la suspensión de éste.

Dentro de los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa, TDF se ha asociado con una disminución de la filtración glomerular aproximadamente en 1% de los pacientes. La toxicidad renal se verá aumentada en caso de toxicidad renal previa, bajo peso corporal, edad avanzada, bajo recuento de LTCD4+ y uso simultáneo con otros nefrotóxicos. Otro efecto adverso conocido de TDF es el síndrome de Fanconi, donde TDF se acumula en el interior de las células tubulares renales, generando toxicidad mitocondrial y eliminación tubular de proteínas, glucosa y fosfato. Este síndrome se describe en 0,1% de los casos<sup>4</sup>. Se ha observado una mayor toxicidad renal con la asociación de TDF a un IP con ritonavir (principalmente atazanavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir) versus la asociación de TDF a un INNTR. En pacientes con enfermedad renal crónica, se recomienda evitar el uso de TDF como primera elección y, en el caso de utilizarlo, la dosis deberá ser ajustada según el *clearance* de creatinina a partir de los 50 ml/min. El monitoreo de la función renal en pacientes usuarios de TDF deberá realizarse con proteinuria, fosfatemia y glucosuria. En caso de observar elementos de tubulopatía proximal como proteinuria, fosfatemia, hipofosfemia y/o glucosuria, o deterioro progresivo de la función renal, sin otra causa aparente u osteopenia/osteoporosis en presencia de fosfatemia, se recomienda cambiar la TAR por un régimen sin TDF.

Tenofovir alafenamida (TAF) se ha asociado a menos impacto en la función renal y menor proteinuria que el TDF, y puede ser utilizado en pacientes con VFG  $>$  15 ml/min<sup>5</sup>.

Abacavir no se relaciona con deterioro de la función renal y puede ser utilizado sin necesidad de ajuste por VFG.

Lamivudina deberá ser ajustada según *clearance* de creatinina, cuando éste sea menor a 30 ml/min. En estos casos, lamivudina debe ser indicada en forma separada y no co-formulada.

Respecto al tercer ARV, los IP con refuerzo de ritonavir, pueden producir compromiso renal, principalmente por dos mecanismos. El primero, por nefrolitiasis, como es el caso de atazanavir, el cual puede manifestarse con cristaluria, hematuria, leucocituria y falla renal aguda. El segundo mecanismo es la nefritis intersticial, la cual se manifiesta con proteinuria tubular, eosinofilia, cilindros leucocitarios y progresiva disminución de la velocidad de filtración glomerular<sup>1</sup>. En estos casos deberá considerarse la suspensión del IP.

Los INNTR y los inhibidores de integrasa, no generan alteración de la VFG, y no requieren ajuste por función renal; sin embargo, algunos de ellos pueden generar un incremento en la creatinina plasmática a expensas de una menor secreción tubular. Es el caso de rilpivirina y dolutegravir, que a través de su acción sobre el transportador OCT-2, disminuyen la secreción urinaria de creatinina. Cobicistat, por su parte, (refuerzo de los IP y del inhibidor de integrasa elvitegravir), altera la secreción tubular de creatinina, a través de su acción sobre el transportador MATE-1, aumentando las concentraciones de creatinina en plasma, pero sin afectar la VFG. Se deberá, en estos casos, considerar un nuevo punto de equilibrio de la creatinina luego de uno o dos meses de iniciados estos fármacos<sup>5</sup>.

Para el caso de los fármacos co-formulados, éstos en general deberán evitarse o usarse con precaución en pacientes con ERC, debido a que algunos de sus componentes tales como TDF, TAF, lamivudina o cobicistat requieren ajustes de dosis, lo que no es posible realizar con tabletas co-formuladas. En caso de ser utilizados, deberá revisarse la posibilidad de uso según el *clearance* de creatinina (Tablas 5 y 6).

En conjunto con la elección de la TAR, otras medidas deberán implementarse para evitar la progresión de la ERC tales como, evitar nefrotóxicos, suspender tabaco, bajar de peso, tratar la dislipidemia, hipertensión arterial, proteinuria o diabetes mellitus.

## Referencias bibliográficas

1. EACS guidelines Version 11.1, October 2022. Disponible en [https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1\\_final\\_09-10.pdf](https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf). Último acceso: Agosto 2023.
2. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, Estrella MM, Fogo AB, Naicker S, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2018; 93 (3): 545-59. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.007.
3. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study G, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355 (22): 2283-96. doi: 10.1056/NEJMoa062360.
4. Ceballos ME. [Considerations in first line antiretroviral selection for adults]. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (5): 522-37. doi: 10.4067/S0716-10182013000500010.
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services [O23-35]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Último acceso: Agosto 2023.

Tabla 5. Dosis de antirretrovirales según *clearance* de creatinina

Antirretroviral	Dosis según <i>clearance</i> de creatinina
TDF	Dosis estándar: 300 mg al día <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cl Cr &lt; 50 ml/min: 300 mg cada 48 horas</li> <li>• Cl Cr &lt; 30 ml/min: 300 mg cada 72-96 horas</li> <li>• Cl Cr &lt; 10 ml/min y no en HD: no recomendado</li> <li>• En HD: 300 mg cada 7 días</li> </ul>
TAF	Dosis estándar: 25 mg al día o 10 mg al día cuando se asocia a EVG/c <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cl Cr &lt; 15 ml/min</li> <li>• En HD: dosis estándar</li> </ul> TAF/FTC: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cl Cr &lt; 30 ml/min</li> <li>• En HD: dosis estándar</li> </ul>
ABC	No requiere ajuste por función renal
3TC	Dosis estándar: 300 mg al día <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cl Cr &lt; 30 ml/min: 150 mg/día</li> <li>• Cl Cr &lt; 15 ml/min: 150 mg x 1 vez, luego 50 mg/día</li> <li>• Cl Cr &lt; 5 ml/min o HD: 150 mg x 1 vez, luego 25 mg/día, dosis después de diálisis.</li> </ul>
FTC	Dosis estándar: 200 mg al día <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cl Cr &lt; 50 ml/min: 200 mg cada 48 horas</li> <li>• Cl Cr &lt; 30 ml/min: 200 mg cada 72 horas</li> <li>• Cl Cr &lt; 15 ml/min: 200 mg cada 96 horas</li> <li>• En HD: 200 mg al día</li> </ul>
RAL, DTG, BIC, CAB	No requieren ajuste por función renal
EFV, DOR, RPV	No requieren ajuste por función renal
DRV+r	No requiere ajuste por función renal
DRV/c	No requiere ajuste por función renal <ul style="list-style-type: none"> <li>• En asociación a TDF: no recomendado con CLCr &lt; 70 ml/min</li> </ul>
EVG/c/TAF/FTC	En pacientes en HD crónica: Un comprimido una vez al día. Administrar después de la diálisis. No recomendado en pacientes con Cr Cl < 30 ml/min que no estén recibiendo HD crónica.
BIC/TAF/FTC	En pacientes en HD crónica: 1 comprimido una vez al día (indicación <i>off-label</i> ) Administrar post-HD <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usuarios en HD crónica deben estar bajo supresión virológica antes de iniciar BIC/TAF/FTC</li> <li>• No recomendado en pacientes con Cr Cl &lt; 30 ml/min que no estén recibiendo HD crónica.</li> </ul>
DTG/ABC/3TC	No recomendado si Cr Cl < 30 ml/min. En su lugar, utilice los componentes individuales y ajuste la dosis de 3TC según el Cr Cl.
DTG/3TC	No recomendado si Cr Cl < 30 ml/min. En su lugar, utilice los componentes individuales y ajuste la dosis de 3TC según el Cr Cl.

TDF = tenofovir difumarato; TAF = tenofovir alafenamida; ABC = abacavir; 3TC = lamivudina; FTC = emtricitabina; RAL = raltegravir; DTG = dolutegravir; BIC = bicitegravir; CAB = cabotegravir; EFV = efavirenz; DOR = doravirina; RPV = rilpivirina; DRV+r = darunavir+ritonavir; DRV/c = darunavir/cobicistat; EVG/c = elvitegravir/cobicistat; Cr Cl: *Clearance* de creatinina *Off label*: fuera de la indicación autorizada; HD: hemodiálisis.

**Tabla 6. Terapia antirretroviral recomendada en pacientes con alteraciones renales**

En los casos de pacientes con ERC se preferirá iniciar un esquema sin TDF como:

- ABC 600 mg/día + 3TC (ajustada según *clearance* de creatinina) + DTG 50 mg/día
- ABC 600 mg/día + 3TC (ajustada según *clearance* de creatinina) + DOR 100 mg/día
- TAF 25 mg/día + 3TC (ajustada según *clearance* de creatinina) + DOR 100 mg/día
- ABC 600 mg/día + 3TC (ajustada según *clearance* de creatinina) + DRV+r
- DTG 50 mg/día + 3TC (ajustada según *clearance* de creatinina) (con HbsAg negativo y con recuento basal CD4 > 200 células/mm<sup>3</sup> y CV < 500.000 copias ARN VIH/mL)

En pacientes que se encuentran en TAR con TDF, evaluar el reemplazo de TDF si<sup>(1)</sup>:

- Caída de la VFG a < 50 ml/min
- Caída de la VFG en 5 ml/año por ≥ de tres años consecutivos o una caída de ≥ de 25% de la VFG basal
- Aparición de tubulopatía renal proximal, manifestada en proteinuria, fosfatúria con hipofosfemia secundaria y/o glucosuria no diabética.

ABC = abacavir; 3TC = lamivudina; DTG = dolutegravir; DOR = doravirina; TAF = tenofovir alafenamida; DRV+r = darunavir+ritonavir; ERC = enfermedad renal crónica; CV = carga viral VIH; TAR=terapia antirretroviral; VFG = velocidad filtración glomerular.

## Capítulo 6. Terapia antirretroviral en pacientes con daño hepático

El manejo de la TAR en personas que presentan disfunción hepática es un reto clínico importante debido a la influencia que el daño hepático tiene en la farmacocinética de los medicamentos. La insuficiencia hepática puede alterar significativamente la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los ARVs, incrementando el riesgo de toxicidad o de niveles subterapéuticos de los fármacos. Este hecho es particularmente relevante en pacientes con cirrosis avanzada (Child-Pugh B o C), donde la capacidad del hígado para metabolizar fármacos está gravemente comprometida<sup>1</sup>.

Los ARVs como los inhibidores de la proteasa (IP), por ejemplo: ritonavir y atazanavir, son altamente dependientes del metabolismo hepático y, por lo tanto, presentan un alto riesgo de toxicidad en pacientes con disfunción hepática significativa. Estos medicamentos pueden acumularse a concentraciones tóxicas debido a la reducción en la capacidad de metabolización del hígado, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos graves<sup>2</sup>. Similarmente, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNT), como efavirenz, han sido asociados con hepatotoxicidad significativa, debido a su metabolismo a través del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450)<sup>3</sup>.

Por otro lado, ciertos ARVs presentan un perfil de seguridad más favorable en pacientes con daño hepático. Fármacos como tenofovir, lamivudina, emtricitabina, y raltegravir son menos dependientes del metabolismo

hepático, lo que reduce el riesgo de toxicidad en pacientes con cirrosis<sup>3</sup>. Estos medicamentos se consideran opciones seguras para personas con daño hepático avanzado, incluyendo aquellos clasificados como Child-Pugh C. Asimismo, se han determinado ajustes de dosis específicos para diferentes ARVs. Por ejemplo, la dosis de abacavir no requiere ajustes en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave<sup>3</sup>. Del mismo modo, se recomienda precaución con el uso de atazanavir en pacientes con insuficiencia hepática, y se debe evitar en aquellos con cirrosis Child-Pugh C. En cuanto a tenofovir, tanto en su forma de disoproxil fumarato (TDF) como en la de alafenamida (TAF), no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, aunque se debe tener precaución en aquellos con insuficiencia hepática grave, sin estar estrictamente contraindicado su uso<sup>3-5</sup>. Para dolutegravir, tampoco se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, pero se recomienda precaución en casos de insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), debido a la falta de estudios exhaustivos en este grupo de pacientes<sup>3</sup>.

En resumen, la selección cuidadosa de los ARVs en pacientes con disfunción hepática es esencial para optimizar la eficacia del tratamiento y minimizar los riesgos. Los ARVs recomendados para estos pacientes incluyen tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina, emtricitabina, rilpivirina, raltegravir, y cabotegravir, los que han demostrado ser más seguros en contextos de insuficiencia hepática significativa<sup>3</sup>.

Refiérase a tabla 7 para consideraciones<sup>3</sup>.

### Referencias bibliográficas

1. McCabe SM, Ma Q, Sligh JC, Catanzaro LM, Sheth N, DiCenzo R, et al. Antiretroviral therapy: pharmacokinetic considerations in patients with renal or hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47 (3): 153-72. doi: 10.2165/00003088-200847030-00002.
2. Otto AO, Rivera CG, Zeuli JD y Temesgen Z. Hepatotoxicity of contemporary antiretroviral drugs: a review and evaluation of published clinical data. *Cells* 2021; 10 (5): doi: 10.3390/cells10051263.
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services [O23-35]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent- arv>. Último acceso: Noviembre 2023.
4. Kearney BP, Flaherty JF y Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (9): 595-612. doi: 10.2165/00003088-200443090-00003.
5. Frampton JE y Perry CM. Emtricitabine: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2005; 65 (10): 1427-48. doi: 10.2165/00003495-200565100-00008.

**Tabla 7. Ajuste de dosis de ARVs con disfunción hepática**

Antiretroviral	Child Pugh A	Child Pugh B	Child Pugh C
ABC	200 mg VO dos veces al día		Contraindicado
ABC/3TC	Reducción de dosis de ABC	No recomendado debido al componente ABC	
FTC		No hay recomendación de dosis	
3TC		No hay recomendación de dosis	
TAF	No se requiere ajuste de dosis		No hay recomendación de dosis
TAF/FTC	No se requiere ajuste de dosis		No hay recomendación de dosis
TDF		No hay recomendación de dosis	
TDF/FTC		No hay recomendación de dosis	
DTG/3TC	No se requiere ajuste de dosis		No recomendado
DOR	No se requiere ajuste de dosis		No estudiado
EFV		No hay recomendación de dosis	
ETR	No se requiere ajuste de dosis		No se recomienda
NVP	No se requiere ajuste de dosis		Contraindicado
ATV	No se requiere ajuste de dosis	No se recomienda el uso de potenciador	No recomendado: No se recomienda el potenciador RTV en insuficiencia hepática
ATV/c		No recomendado en insuficiencia hepática	
DRV	No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve a moderada; No recomendado en insuficiencia hepática grave		
DRV/c	No se requiere ajuste de dosis		No recomendado
LPV/r		No hay recomendación de dosis	
RTV		Consultar recomendaciones para el IP primario	
DTG	No se requiere ajuste de dosis		No recomendado
RAL	No se requiere ajuste de dosis		No recomendado
DOR/TDF/3TC	No se requiere ajuste de dosis		No estudiado
EFV/TDF/FTC		No hay recomendación de dosis	
RPV/TXF/FTC	No se requiere ajuste de dosis		No hay recomendación de dosis
BIC/TAF/FTC	No se requiere ajuste de dosis		No recomendado
DTG/ABC/3TC	Reducción de dosis de ABC	Contraindicado debido al componente ABC	
EVG/c/Tx/FTC	No se requiere ajuste de dosis		No recomendado
EVG/c/TDF/FTC	No se requiere ajuste de dosis		No recomendado

ABC = abacavir; 3TC = lamivudina; FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamida; TDF = tenofovir disoproxil fumarato; DTG = dolutegravir; DOR = doravirina; EFV = efavirenz; ETR = etravirina; NVP = nevirapina; ATV = atazanavir; c/ = /cobicistat; DRV = darunavir; LPV/r = lopinavir/ritonavir; RTV = ritonavir; DTG = dolutegravir; RAL = raltegravir; DOR/TDF/3TC = doravirina/tenofovir disoproxil fumarato/lamivudina; EFV/TDF/FTC = efavirenz/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; RPV/TXF/FTC = rilpivirina/tenofovir difumarato o alafenamida/emtricitabina; BIC/TAF/FTC = bicitegravir/tenofovir alafenamida/emtricitabina; DTG/ABC/3TC = dolutegravir/abacavir/lamivudina; EVG/c/Tx/FTC = elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarato o alafenamida /emtricitabina; EVG/c/TDF/FTC = elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina.

## Capítulo 7. Terapia antirretroviral en pacientes con tuberculosis

La tuberculosis (TB) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en PVV en el mundo. El riesgo anual de reactivación de una TB latente en PVV es de 3-16% por año, similar al riesgo de por vida que tiene una persona sin VIH. Una infección tuberculosa activa puede ocurrir con cualquier recuento de LTCD4+, pero el riesgo aumenta a mayor inmunosupresión<sup>1</sup>.

### TB latente

El riesgo de progresión a TB activa en PVV se reduce con el tratamiento del virus y de la TB latente<sup>1</sup>. Una vez descartada la TB activa, las PVV adultos con PPD  $\geq$  5 mm o test de liberación de interferón gamma (IGRA) positivo deberán recibir quimioprofilaxis. Existen distintos tratamientos validados para evitar reactivación de TB. En Chile la recomendación para adultos es<sup>2-3</sup>:

- Esquema RpH: isoniazida (15 mg/kg; máximo 900 mg/día) más rifampicina (900 mg/día para peso mayor a 50 kilos) una vez a la semana por 12 semanas vía oral<sup>4</sup> (más piridoxina 50 mg/día durante las 12 semanas).

Son esquemas alternativos en contraindicación de esquema RpH<sup>2-5</sup>:

- Isoniazida 5 mg/kg/día, de lunes a domingo por 6 meses (dosis máxima 300 mg/día) (más piridoxina 50 mg/día)
- ó
- Rifampicina 10 mg/kg/día, de lunes a domingo por 4 meses (dosis máxima diaria de 600 mg).

### TB activa

El esquema primario de tratamiento de la TB pulmonar y extrapulmonar en PVVIH adultos es el mismo que se indica en pacientes sin VIH. Según la última normativa del Ministerio de Salud chileno del año 2022<sup>2</sup>, el esquema consiste en una fase diaria (lunes a viernes) de cuatro fármacos antituberculosos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) por 50 dosis (período aproximado de dos meses) seguida de una fase diaria de dos fármacos antituberculosos (isoniacida y rifampicina) por 80 dosis (período aproximado de 4 meses): 2HRZE/4HR. Este esquema tiene una duración total de 6 meses<sup>2</sup>, pudiendo prolongar la fase de continuación a 7 meses (9 meses de tratamiento en total) en ciertas situaciones clínicas como TB meníngea, pacientes con TB diseminada o clínicamente grave, y/o con lesiones pulmonares extensas<sup>2</sup>. La meningitis tuberculosa se tratará por 9 a 12 meses<sup>1,2</sup>. Asociar piridoxina 50 mg/día para prevenir neuropatía periférica por isoniácida durante todo el periodo de trata-

miento anti TB. En los casos de TB extrapulmonar y TB multidrogoresistente, se deberá coordinar el tratamiento con especialistas<sup>2</sup>.

### Terapia antituberculosa y consideraciones con la TAR

**Rifampicina.** Es un potente inductor del citocromo hepático CYP450, P-glicoproteína (P-gp) y enzimas glucoroniltransferasa uridina difosfato (UGT) 1 A1, por lo que ésta puede acelerar el metabolismo de algunos ARVs, resultando en una significativa reducción de la exposición de éstos. En general, los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa no tendrán interacción con rifampicina, a excepción de tenofovir alafenamida (TAF), ya que al ser sustrato de P-gp, la exposición del fármaco puede verse reducida, por lo que no podrán asociarse<sup>6</sup>. En el caso de los INNTR, efavirenz no necesitará ajuste de dosis<sup>6-8</sup>. Sin embargo, la asociación con rilpivirina y doravirina generará disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de éstas, por lo que no deberán usarse. En el caso de etravirina, hay escasa información sobre el efecto de la asociación, por lo que se sugiere no utilizar en estos escenarios<sup>8</sup>. Mucho mayor es el efecto de la co-administración de rifampicina con IPs, donde su asociación resulta en una disminución de 80-98% de la exposición al IP, comprometiendo la efectividad de la TAR, por lo que está contraindicada su asociación<sup>7,8</sup>. En cuanto a los inhibidores de integrasa, raltegravir sí podrá utilizarse, pero se deberá doblar la dosis a 800 mg cada 12 horas<sup>9</sup>. No debe indicarse raltegravir HD 1200 mg/día, debido a que no ha sido estudiado el efecto en las concentraciones plasmáticas de raltegravir con esta formulación. Dolutegravir podrá indicarse, pero se deberá doblar la dosis a 50 mg cada 12 horas<sup>6,8</sup>. Está contraindicada la asociación de rifampicina con elvitegravir y bictegravir, dado la reducción de sus concentraciones plasmáticas<sup>6,8</sup>. En el caso de uso de maraviroc, éste deberá indicarse en dosis de 600 mg cada 12 horas<sup>6</sup>.

**Rifampicina:** Solo efavirenz, raltegravir y dolutegravir (en combinación con abacavir/lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina), pueden utilizarse con el esquema de isoniazida más rifampicina semanal<sup>6</sup>.

**Isoniazida:** Cualquier esquema de TAR puede utilizarse en conjunto con isoniazida<sup>6</sup>.

Se sugiere, previo al inicio de tratamiento anti TB junto a TAR, utilizar plataformas *online* para chequeo de interacciones como <https://www.hiv-druginteractions.org>, disponible en inglés y español.

### SIRI

Un efecto no buscado con el inicio de la TAR es el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).

Esta condición se debe a la restauración inmunológica conseguida por la TAR, que se manifiesta con el empeoramiento de una infección tuberculosa ya conocida o con la aparición de una TB enmascarada. A menores recuentos de LTCD4+ basales, mayores cargas virales de VIH previo a la TAR o a mayor cercanía entre el inicio de la terapia antituberculosa y la TAR, mayor es el riesgo de SIRI. Las manifestaciones clínicas de este síndrome son fiebre, linfadenitis, sepsis, aparición o empeoramiento de infiltrados pulmonares y derrames pleurales, entre otros. El manejo será sintomático, con antiinflamatorios no esteroideos o en caso más graves se requerirá el uso de corticosteroides.

Las guías europeas de manejo de PVV recomiendan utilizar prednisona 1,5 mg/kg/día por dos semanas, luego 0,75 mg/kg/día por otras dos semanas para SIRI por TB y metilprednisolona 1 g/día endovenoso por 3 a 5 días o dexametasona 0,3 mg/kg/día endovenoso durante 3 a 5 días, luego descenso paulatino vía oral para SIRI por leucoencefalopatía multifocal progresiva<sup>8</sup>.

*Los pacientes que son diagnosticados de TB activa cuando aún no han iniciado la TAR, deberán comenzar la terapia de la siguiente forma<sup>6</sup>:*

- *Pacientes con recuento de LTCD4+ < 50 células/mm<sup>3</sup>:* se recomienda iniciar la TAR dentro de las primeras dos semanas de iniciada la terapia antituberculosa, de manera de disminuir eventos relacionados a SIDA y mortalidad.
- *Pacientes con recuento de LTCD4+ ≥ 50 células/mm<sup>3</sup>:* se recomienda iniciar TAR entre las dos y ocho semanas de iniciada la terapia antituberculosa. En este grupo, no se ha observado beneficio de sobrevida en aquellos que comienzan entre las dos y ocho semanas, por lo que en este escenario la recomendación es diferirla a las ocho semanas para evitar el riesgo de SIRI. No deberá esperarse hasta después de terminado el tratamiento antituberculoso pues esto aumenta la mortalidad.
- *Pacientes con meningitis tuberculosa:* en general se recomienda iniciar TAR después de las dos a ocho semanas de iniciada la terapia antituberculosa, independiente del recuento de LTCD4+. Esto debido a la mortalidad asociada a reconstitución inmune a nivel de sistema nervioso central (Tabla 8).

## Referencias bibliográficas

1. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious

**Tabla 8. Terapias antirretrovirales recomendadas en pacientes con TB**

TDF 300 mg/FTC 200 mg/DTG 50 mg, 1 comprimido al día + 1 comprimido de DTG 50 mg al día (12 horas después del co-formulado)
o
ABC/3TC/DTG 1 comprimido al día + 1 comprimido de DTG 50 mg al día (12 horas después del co-formulado) (solo en caso de HLA-B* 5701 ausente).
o
TDF 300 mg/FTC 200 mg/EFV 600 mg, 1 comprimido al día
o
TDF 300 mg/FTC 200 mg, 1 comprimido al día + RAL 400 mg, 1 comprimidos cada 12 horas

TDF = tenofovir difumarato; FTC = emtricitabina; DTG = dolutegravir; ABC = abacavir; 3TC = lamivudina; EFV = efavirenz; RAL = raltegravir.

Diseases Society of America. [X1-56]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf>.

Último acceso: Mayo 2023.

2. Norma Técnica para el Control y la Eliminación de la Tuberculosis, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. 2022. Disponible en [https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/07/2022.06.30\\_NORMA-TECNICA-TUBERCULOSIS-v4.pdf](https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/07/2022.06.30_NORMA-TECNICA-TUBERCULOSIS-v4.pdf).
3. Ordinario B21 N°729. 8 de febrero 2019. Subsecretaría de Salud Pública. Tratamiento de infección tuberculosa latente.
4. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS* 2016; 30 (10): 1607-15. doi: 10.1097/QAD.0000000000001098.
5. Treatment regimens for latent TB infection. Disponible en <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/tlbi.htm>. Último acceso: Mayo 2023.
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services [K17-27]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Último acceso: Mayo 2023.
7. Ceballos ME. [Considerations in first line antiretroviral selection for adults]. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (5): 522-37. doi: 10.4067/S0716-10182013000500010.
8. EACS guidelines Version 11.1, October 2022. Disponible en [https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1\\_final\\_09-10.pdf](https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf). Último acceso: Septiembre 2024.
9. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14 (6): 459-67. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70711-X.

## Capítulo 8. Terapia antirretroviral en pacientes co-infectados con virus de hepatitis B

Cinco a 10% de la población que vive con VIH en E.U.A. y 8,4% en Chile, tiene coinfección crónica con virus de hepatitis B (VHB)<sup>1</sup>. La progresión a cirrosis, falla hepática o carcinoma hepatocelular es más rápida en pacientes coinfectados. Por otro lado, a pesar de que la coinfección no altera la supresión viral del VIH o respuesta inmune (LTCD4+) en los pacientes que inician TAR, hay que tener en cuenta potenciales toxicidades hepáticas por la terapia o por reactivación de la actividad por VHB al discontinuar ARVs activos contra este virus. La actividad de la hepatitis B la podemos evidenciar por presencia de replicación viral y elevación de las concentraciones de transaminasas en distintos niveles.

### Recomendaciones<sup>2</sup>

- La combinación TDF o TAF + 3TC o FTC deben ser usadas en todos los esquemas de ARVs para el tratamiento de pacientes coinfectados con VHB y VIH.
- En pacientes con VFG < 30 ml/min no está recomendado el uso de regímenes con TDF o TAF (excepto en pacientes en hemodiálisis) en los cuales se recomienda entecavir en dosis de 0,15 a 0,25 mg/día. Ya que los comprimidos son de 0,5 mg, la recomendación de expertos sería utilizarlo cada 48 horas si el *clearance* se encuentra entre 10 y 50 ml/min y cada 96 horas si el paciente se encuentra en hemodiálisis. Entecavir no tiene actividad contra VIH; usar 1 mg/día en pacientes con infección por VHB resistente a 3TC. No existen datos sobre el uso combinado de entecavir y 3TC.

### Consideraciones generales

- Descontinuar FTC, 3TC, TDF y TAF puede causar reactivación del VHB.
- Debe utilizarse siempre un esquema combinado ya que entecavir como monoterapia puede seleccionar la mutación M184V.
- 3TC como monoterapia puede desarrollar resistencia de hasta 40% a dos años y 90% a cuatro años plazo (por lo que siempre debe ser usado junto con otro fármaco con actividad contra VHB).
- En caso de que el paciente presente mutaciones del VIH al TDF o TAF que le confieran resistencia, igualmente éste mantiene efecto contra VHB, por que debe mantenerse la terapia con tenofovir en estos casos.
- Puede existir reconstitución inmune post inicio de TAR con aumento de transaminasas en coinfectados<sup>3</sup>.
- Investigar las causas de aumento de transaminasas, ya que en ocasiones puede indicar una seroconversión de HBeAg.

- Evaluar la gravedad de la infección por VHB, evaluar la inmunidad a VHA e indicar vacuna cuando corresponda y abstinencia de alcohol.
- Controlar la carga viral de hepatitis B cada 6 meses para asegurar la supresión viral, la que podría alcanzarse incluso después de los 24 meses<sup>4</sup>.
- En caso de tener, además, coinfección con VHC, iniciar TAR con actividad anti VHB antes de iniciar una terapia contra VHC.
- En relación con la eficacia de los ARV, TAF tiene potencialmente menos toxicidad renal y ósea que TDF, pero mayor ganancia de peso. TAF es no-inferior a TDF en lograr carga viral de VHB < 29 UI/ml a 48 semanas (94% TAF vs 93% TDF,  $p = 0,47$ )<sup>5</sup>.

### Cambios de terapia en paciente coinfectados VHB y VIH

- Al realizar cambios de TAR en coinfectados siempre mantener fármacos activos contra VHB o iniciar fármacos que tengan esta actividad
- Si es necesario hacer un cambio con suspensión de tenofovir, se debe realizar control de transaminasas y bilirrubinemia frecuente (cada 3 a 6 meses). Mayor es el riesgo de reactivación en pacientes HBeAg (+) y VHB activo. Considerar uso de entecavir.

### Referencias bibliográficas

1. Otto-Knapp R, Cortes CP, Saavedra F, Wolff M y Weitzel T. Hepatitis B prevalence and influence on HIV treatment outcome and mortality in the Chilean AIDS Cohort. *Int J Infect Dis* 2013; 17 (10): e919-24. doi: 10.1016/j.ijid.2013.05.009.
2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services [K1-7]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Último acceso: Mayo 2023.
3. Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, Dietrich M, Polywka S, Chiwakata CB, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (1): 144-8. doi: 10.1086/317535.
4. Avihingsanon A, Lu H, Leong CL, Hung CC, Koenig E, Kiertiburanakul S, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 and hepatitis B coinfection (ALLIANCE): a double-blind, multicentre, randomised controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2023; 10 (10): e640-e52. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00151-0.
5. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1 (3): 196-206. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30107-8.

## Capítulo 9. Terapia antirretroviral en pacientes co-infectados con virus de hepatitis C

Los pacientes con coinfección VIH y virus de hepatitis C (VHC) tratados con terapias orales de acción directa tienen tasas de curación de hepatitis C similares a los pacientes mono-infectados, pero con una tasa de progresión a cirrosis o falla hepática tres veces mayor en los no tratados. La TAR disminuye en algo la progresión, pero aun así es mayor que en pacientes sin VIH<sup>1,2</sup>.

### Consideraciones generales

- Siempre realizar *screening* de VHC en PVV, al diagnóstico y al menos anual.
- Suspender el consumo de alcohol y ofrecer vacuna de VHB y VHA en los que no tienen evidencia de inmunidad
- Todos los pacientes con infección por VHC son candidatos para terapia curativa, por lo que se le debe ofrecer tratamiento a todos.

### Hepatotoxicidad por TAR

- La Injuria producida por ARVs es más frecuente que en los pacientes sin coinfección.
- Monitorizar transaminasas cada 4 a 6 semanas post inicio de TAR. Elevaciones moderadas (hasta 5 veces sobre el nivel normal) puede ser habitual en coinfectados; si no hay elevación de bilirrubina o signos/síntomas de enfermedad hepática no es necesario suspender la TAR

### Inicio de TAR en pacientes coinfectados con VIH/VHC

- El tiempo de inicio de TAR en coinfectados con VHC/VIH sigue las mismas recomendaciones de todos los PVV, considerando las interacciones y el status de VHB, así como los regímenes recomendados.
- En paciente VHB (+) con infección activa (HBsAg) se ha observado reactivación de VHB al iniciar tratamiento para VHC, por lo que deben iniciar TAR con actividad para VHB (TDF o TAF + FTC o 3TC) previo al tratamiento de la hepatitis C<sup>3</sup>.
- Los pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C deben ser evaluados en conjunto con hepatólogo. Evaluar según función hepática la modificación o suspensión de los fármacos que sean metabolizados por el hígado.

### Terapia para VIH y VHC

En Chile<sup>4</sup> se utiliza terapia de VHC con sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg (tableta combinada) durante 12 semanas (terapia pangenotípica y esquema de tratamiento y duración es la misma para la mayoría de los pacientes, de manera independiente del genotipo y de la etapa de

fibrosis), la cual se encuentra garantizada por la ley de Garantías Explicitas en Salud (GES).

- No requiere ajuste en caso de falla renal o hepática
- Se deben revisar interacciones farmacológicas (*hepdruginteractions.org*). No se recomienda esta terapia en personas que estén usando efavirenz, etravirina o nevirapina (NVP), por lo que se debería buscar cambio de TAR en estos casos. No hay contraindicación con uso de inhibidores de integrasa, doravirina, rilpivirina, 3TC, ABC, TAF. Se deben monitorizar los efectos adversos asociados a TDF, igual que al usar DRVr o DRVc.
- En pacientes con cirrosis descompensada<sup>5</sup> o antecedente de descompensación se debe agregar ribavirina en dosis de 1.200 mg (partir con 600 mg al día, aumentar gradualmente según tolerancia y hemograma).

### Seguimiento en pacientes tratados por VHC:

- No repetir estudio con anticuerpos contra VHC en pacientes con antecedente de infección por VHC tratada o resuelta pues éstos serán persistentemente positivos.
- No se recomienda efectuar control de carga viral de VHC de rutina en pacientes que logran respuesta viral sostenida a las 12 semanas. La reinfección no está bien estudiada en Chile; sin embargo, en personas con factores de riesgo, existe la posibilidad de reinfección al exponerse nuevamente, por lo que podría realizarse RPC (reacción de polimerasa en cadena) o carga viral de VHC una vez al año en estos pacientes, aunque se debe considerar que la ley GES no lo cubre.

### Referencias bibliográficas

1. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284 (4): 450-6. doi: 10.1001/jama.284.4.450.
2. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (4): 562-9. doi: 10.1086/321909.
3. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones SC, Meyer T, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: A review of cases reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Ann Intern Med* 2017; 166 (11): 792-8. doi: 10.7326/M17-0377.
4. Protocolo de manejo simplificado para pacientes con hepatitis C crónica Chile. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. 2019. Disponible en <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/12/PROTOCOLO-MANEJO-SIMPLIFICADO-PACIENTES-HEPATITIS-C.-MINSAL.-2019.pdf>.
5. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015; 373 (27): 2618-28. doi: 10.1056/NEJMoa1512614.

## Capítulo 10. Terapia antirretroviral en el embarazo y el recién nacido expuesto al VIH

### TAR en embarazo

En la actualidad, las recomendaciones internacionales concuerdan en que la TAR en la mujer embarazada debe ser iniciada lo más precozmente posible con el fin de lograr una rápida indetectabilidad viral y disminuir el riesgo de transmisión vertical (TV). Es conocido que el riesgo de TV varía según la magnitud de la carga viral de VIH durante la gestación, pero especialmente en el último trimestre y en el parto. Un análisis sobre 12.000 recién nacidos (RN), evidenció que el riesgo de TV se reducía de 1 a 0,09% si la carga viral de VIH preparto en mujeres en TAR se encontraba bajo las 50 copias ARN/ml<sup>1</sup> comparado a una carga viral preparto entre 50 - 400 copias ARN/ml, por lo que una carga viral indetectable a la semana 34 se asocia a un riesgo significativamente menor de infección neonatal. Aún más, estudios han demostrado que una carga viral de VIH indetectable en el periodo preconcepcional reduce a cero el riesgo de transmisión vertical<sup>2</sup>.

Para indicar un adecuado esquema ARV a la mujer gestante, se deben considerar múltiples factores relacionados con esta condición, que incluyen los cambios fisiológicos del embarazo, el perfil de seguridad materno-fetal y riesgo de teratogenia, la adherencia e interacciones farmacológicas, entre otros.

La evidencia con respecto al riesgo de teratogenia de los antirretrovirales es sólida. Dentro de ella, el registro APR<sup>3</sup> (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) tiene como objetivo vigilar los riesgos teratogénicos de los ARVs y proporcionar una alerta temprana relacionada con cualquier efecto asociado a una exposición prenatal de los fármacos monitoreados. Estos datos, actualizados anualmente, reportan que al año 2022 la prevalencia global de defectos de nacimiento de los ARVs en personas con exposición inicial a cualquier TAR en el primer trimestre no fue significativamente diferente a la prevalencia de defectos en la población expuesta durante el segundo o tercer trimestre (2,7 vs 2,8/100 RN vivos).

### Consideraciones para el inicio de TAR en la mujer embarazada

- La condición de embarazo es un período de vulnerabilidad para una mujer que vive con VIH, dado principalmente por la inquietud que genera la probabilidad de TV. Se debe acompañar a la mujer embarazada y ofrecer apoyo psicosocial en caso de requerirlo.
- Las molestias digestivas están frecuentemente presentes en el embarazo por lo que podrían requerir otros medicamentos que pudiesen interactuar con la TAR. Se debe tener precaución con el uso de antiácidos que contienen aluminio y su interacción con INI y

bloqueadores de la bomba de protones y su asociación con atazanavir. De igual manera, y como complemento nutricional, la indicación de polivitamínicos puede tener interacciones considerables, especialmente entre los INI y el calcio, aluminio o magnesio produciéndose una disminución en la absorción del ARV por quelación y pérdida de la absorción del mismo.

- Téngase en cuenta que solicitar y esperar el resultado del HLA-B\*5701 puede retrasar el inicio de TAR.
- Se deben indicar las profilaxis para infecciones oportunistas al igual que en el resto de las PVV considerando el uso de alternativas en caso de evidencia de riesgo teratogénico.

A continuación, se presenta una revisión de los fármacos ARVs más utilizados en embarazo con sus beneficios y riesgos más comúnmente descritos:

### • *Inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa*

*Abacavir*: es un fármaco con una alta transferencia placentaria y sin evidencia de riesgo teratogénico<sup>4</sup>. Se puede utilizar en el embarazo con las mismas recomendaciones que se aplican a la población general. Requiere un marcador HLA-B\*5701 negativo previo a su uso, por lo que puede retrasar el inicio del tratamiento. La dosis recomendada es de 600 mg/día.

*Tenofovir disoproxil (TDF)*: la exposición a TDF durante el primer trimestre no se ha asociado a anomalías congénitas. Algunos estudios han relacionado la exposición fetal *in utero* a TDF con prematuridad y restricción del crecimiento intrauterino<sup>5</sup>, así como también un impacto en el metabolismo óseo del infante expuesto y otros que no han podido demostrarlo<sup>6-8</sup>. A pesar de que los resultados no son consistentes, importantes estudios randomizados y de cohorte no han logrado confirmar diferencias en el riesgo de bajo peso, muy bajo peso, alteración de la talla o *z-score* entre niños expuestos y no expuestos a TDF<sup>9</sup>. En la mujer embarazada por su parte, se ha observado una disminución en la densidad mineral ósea en la columna lumbar y cadera, al igual como ocurre en el resto de las PVV<sup>10</sup>. La dosis es de 300 mg/día y debe ajustarse si el *clearance* de creatinina es menor a 50 ml/min.

*Tenofovir alafenamida (TAF)*: No hay un mayor riesgo de anomalías congénitas asociadas al uso de TAF con la información publicada a la fecha. La farmacocinética del TAF, durante el embarazo se evaluó como parte de los estudios IMPAACT y PANNA, no observándose diferencias en el éxito de la supresión virológica o efectos adversos entre TDF y TAF, excepto un incremento en el riesgo de aumentar de peso durante la gestación en pacientes con TAF, especialmente al asociarlo con dolutegravir. Si bien los datos son aún insuficientes, esta información

puede ser considerada al momento de indicar la TAR. Actualmente el TAF se encuentra dentro de los ARVs indicados durante el embarazo<sup>11</sup>. La dosis recomendada de TAF es de 25 mg/día<sup>12</sup>.

**Zidovudina (AZT):** el protocolo ACTG 076 consagró al AZT como el fármaco clave en la prevención de transmisión vertical (PTV); sin embargo, su uso en PVV ha disminuido sustancialmente debido al riesgo de toxicidad medular y anemia acentuada. Estudios han alertado sobre su asociación con toxicidad miocárdica y mitocondrial en lactantes expuestos; sin embargo, otros estudios y metaanálisis no lo han demostrado. Su uso sigue estando vigente en guías internacionales como profilaxis preparto en el caso que la mujer gestante tenga carga viral detectable (> 50 copias/ml)<sup>13,14,15</sup>. La norma técnica del Ministerio de Salud sobre la Prevención de Transmisión Vertical de VIH y Sífilis<sup>16</sup>, vigente desde el año 2012 en Chile, indica AZT para uso intravenoso a la madre 4 horas antes del parto y también como profilaxis post exposición al RN. En la futura norma, actualmente en trabajo de actualización, se mantendrá su uso en el RN, y la indicación de AZT intravenoso antes del parto a la mujer gestante se alineará con las guías internacionales, es decir solo se indicará cuando haya CV > 50 copias/ml a la semana 34. En este caso se utiliza zidovudina intravenosa en una dosis de 2 mg/kg a pasar en una hora y luego 1 mg/kg/hora hasta la ligadura del cordón. En recién nacidos expuestos, el consenso internacional es que el AZT forma parte de la profilaxis habitual, como monoterapia en los RN de bajo riesgo, o como biterapia o triterapia en aquellos de alto riesgo (Ver próximo capítulo: TAR al Recién Nacido Expuesto a VIH).

- **Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa**

**Nevirapina:** es un fármaco actualmente muy poco utilizado en población general adulta debido al riesgo de hepatotoxicidad, especialmente al iniciar TAR con recuentos de LTCD4+ sobre 200 cel/mm<sup>3</sup>. Actualmente se indica en el RN expuesto de alto riesgo como profilaxis post exposición y se recomienda en la mujer gestante con carga viral de VIH elevada, indicado como dosis única de 200 mg por una vez en el parto o en aquellas mujeres embarazadas con parto prematuro menor a 34 semanas, para asegurar adecuadas concentraciones en el parto, en el que la vía enteral se encuentra habitualmente limitada.

**Efavirenz:** su uso durante el primer trimestre estuvo relacionado a defectos del tubo neural y microcefalia, principalmente en estudios de modelo animal; sin embargo, un metaanálisis con 2.026 expuestos en primer trimestre encontró sólo 1 caso, lo que da una incidencia de 0,05% (95% CI 0,01 a 0,28) comparado con 0,02-0,2% de

la población general<sup>17</sup>. El estudio SMARTT<sup>18</sup> alertó sobre microcefalia y menor *score* de neurodesarrollo en niños expuestos a efavirenz por lo que se mantiene su vigilancia. En la actualidad este fármaco se encuentra recomendado en algunas guías internacionales y se puede mantener en mujeres, incluso en periodo preconcepcional.

**Rilpivirina:** los estudios sobre rilpivirina y embarazo han reportado que el área bajo la curva y la concentración valle bajan durante el segundo y tercer trimestre; sin embargo, esto no se traduce en una disminución de las concentraciones plasmáticas bajo lo recomendado ni tampoco a pérdida de eficacia virológica. Su administración debe ser con comidas y la dosis recomendada es de 25 mg/día<sup>19</sup>.

**Etravirina:** los datos actuales para el uso de etravirina son insuficientes por lo que su uso no está recomendado durante el embarazo.

**Doravirina:** los datos actuales para el uso de doravirina son insuficientes por lo que su uso no está recomendado durante el embarazo.

- **Inhibidores de proteasa**

Los inhibidores de proteasa (IP) corresponden al grupo de fármacos que más frecuentemente han sido utilizados en el embarazo como antiretrovirales de elección en distintas guías internacionales principalmente por su conocida eficacia y alta barrera genética.

Sin embargo, múltiples estudios confirman la asociación entre los IP y parto prematuro, en particular con lopinavir y con esquemas reforzados con ritonavir. Estudios de cohorte y vigilancia de reacciones adversas de ARVs, otros realizados en China y Reino Unido confirman que la exposición de mujeres embarazadas a IP se asocia con mayores tasas de parto prematuro comparado con otros regímenes ARVs<sup>20-22</sup>.

Al indicarlos, es importante considerar que el uso de cobicistat no está recomendado durante el embarazo, ya que se produce una disminución en sus concentraciones plasmáticas durante el segundo y tercer trimestre, incluso con riesgo de falla virológica, por lo que el refuerzo debe ser siempre con ritonavir<sup>23</sup>. Dentro de esta familia, darunavir es preferido por sobre ARVs antiguos que ya no están en la canasta GES como atazanavir y lopinavir por su menor frecuencia de efectos adversos durante el embarazo. En cuanto a las dosis, debe administrarse reforzado con ritonavir en dos tomas diarias de 600/100 mg.

- **Inhibidores de integrasa**

Corresponden a la familia de elección para inicio de TAR en población general adulta y también en la mujer embarazada debido a su excelente eficacia, buena tolerancia, buena seguridad y bajas interacciones.

**Raltegravir:** ha demostrado seguridad y buena tolerancia en el embarazo. Debe utilizarse en dos tomas diarias (400 mg cada 12 horas), lo que podría influir en una menor adherencia. La dosis de RAL HD 1.200 mg al día no está recomendada en el embarazo debido a falta de información de eficacia en este escenario.

**Dolutegravir:** fue el fármaco de elección como inicio hasta el año 2018 en que el estudio Tsepamo en Botswana reportó que el uso de DTG al momento de la concepción se asoció con mayores tasas de defectos del tubo neural infantil en comparación con esquemas sin DTG por lo que se contraindicó en mujeres en edad fértil y durante el primer trimestre<sup>24-25</sup>. Sin embargo, con la incorporación de nueva evidencia, el riesgo de estos defectos se ha reducido hasta frecuencias comparables con la población general<sup>26</sup>, por lo que actualmente es de uso de primera línea, tanto durante el embarazo como en mujeres en edad fértil. La dosis es de 50 mg/día y puede ser ingerida con o sin alimentos. Se recomienda tener precaución en las interacciones tanto de RAL como DTG, ya que estos fármacos se unen a cationes bivalentes como el calcio o antiácidos que contienen aluminio o magnesio, provocándose quelación y reducción en su absorción.

**Bictegravir:** Con la data disponible a la fecha, el uso de bictegravir durante el embarazo no se ha relacionado a un incremento en el riesgo de defectos congénitos. Estudios han demostrado una disminución en las concentraciones de bictegravir durante el tercer trimestre en comparación con el posparto; sin embargo, las exposiciones durante el embarazo se mantienen muy por encima de las necesarias para inhibir la replicación viral y al momento no hay casos reportados de TV<sup>27,11</sup>. En un estudio reciente, el uso de BIC en embarazo se asoció con altos grados de supresión virológica y desenlaces perinatales similares a lo publicado en población general<sup>28</sup>. En base a estos estudios, la FDA ha aprobado recientemente el uso de BIC como régimen alternativo en el embarazo en mujeres con carga viral suprimida y sin resistencias conocidas.

**Cabotegravir:** La información farmacocinética y de teratogenia a la fecha es aún insuficiente y no permite dar recomendaciones sobre su uso en el embarazo (Tabla 9).

**TAR al Recién Nacido expuesto a VIH**

Dentro de la prevención de la TV de VIH, además de la TAR a la mujer gestante, se debe indicar profilaxis a todos los RN hijos de madre con infección por VIH, de manera independiente del control virológico que se haya logrado en la madre. Esta profilaxis se debe iniciar lo más precozmente posible, antes de las 4 a 6 horas de vida, y no más allá de las 48-72 horas de vida. La TAR a indicar al RN se determinará si se cataloga de bajo o alto el riesgo de TV de VIH. Se consideran alto riesgo de TV los RN que: cuya madre fue diagnosticada al parto o no recibió TAR durante la gestación, cuando existan dudas de la adherencia de la madre a la TAR, madres que llegan al parto sin control virológico (determinado por carga viral de VIH a las 34 semanas de embarazo) y cuando hubo primoinfección materna durante la gestación o la lactancia materna<sup>12,13</sup>.

A los RN con *bajo riesgo* de TV, con 37 o más semanas de gestación, se les debe indicar AZT oral durante cuatro semanas. Incluso algunas guías internacionales<sup>12,13</sup> recomiendan solo dos semanas de AZT si la madre se mantuvo con control virológico durante todo el embarazo. Los RN de pretérmino, menores de 35 semanas, aunque sean de bajo riesgo, deben completar seis semanas de profilaxis con AZT, ya que la prematuridad *per se* confiere un mayor riesgo de transmisión vertical<sup>29</sup>. A los RN catalogados como *alto riesgo*, la profilaxis post exposición debe considerar AZT por seis semanas, asociada a otros ARV. Las guías estadounidenses y británicas<sup>12,13</sup> recomiendan profilaxis con tres ARVs: AZT por seis semanas asociado a 3TC y un tercer ARV que puede ser NVP o RAL. Esta profilaxis funciona como *tratamiento presuntivo*, en un RN que podría estar infectado, con el objetivo de iniciar muy precozmente terapia para disminuir el reservorio viral y la variabilidad genética del virus<sup>29,30</sup>. Otra opción de profilaxis al RN de alto riesgo consiste en AZT por seis semanas y adicionar tres dosis de NVP (1era a las 48 horas de vida - 48 horas después - y la tercera 96 horas después de la 2º dosis). El único estudio que compara el riesgo de TV entre AZT sola, AZT asociado a tres dosis de NVP, o tres ARVs (AZT + 3TC + nelfinavir) en hijos madre que vive con VIH que llegaban al parto sin TAR previa (alto riesgo de TV), demostró que la TV fue similar al usar dos o tres ARVs, y significativamente mayor en el grupo que solo usó AZT<sup>31</sup>. Se observaron más efectos adversos en el grupo con tres ARVs. Por lo tanto, en RN de alto riesgo, ambas opciones de profilaxis post exposición (2 versus 3 ARVs) tienen un efecto similar en disminuir la TV, pero las últimas recomendaciones internacionales se inclinan por el tratamiento presuntivo por las razones ya expuestas (Tabla 10).

**Tabla 9. Recomendaciones terapia antirretroviral en el embarazo**

Esquemas preferentes	Esquemas alternativos
ABC/3TC/DTG	TDF/FTC + DRV/r
TDF/3TC/DTG	TDF/FTC/EFV*
TDF/FTC + RAL*	

ABC: abacavir; 3TC: lamiduvina; DTG: dolutegravir; TDF: tenofovir difumarato; FTC: emtricitabina; RAL: raltegravir; ATV/r: atazanavir/ritonavir; DRV/r: darunavir/ritonavir; EFV: efavirenz. \*No comenzar con raltegravir sin estudio previo de genotipificación basal

**Tabla 10. Dosis para profilaxis y tratamiento presuntivo en recién nacidos hijos de madre VIH**

ARV	Dosificación	Duración
AZT	≥ 35 semanas al nacer: 4 mg/kg/dosis vía oral cada 12 horas. En caso de no tolerar vía oral, 3 mg/kg/dosis vía intravenosa cada 12 horas	4 a 6 semanas según riesgo de TV*
	≥30 y < 35 semanas al nacer: 2 mg/kg/dosis vía oral cada 12 horas ó 1,5 mg/kg/dosis vía intravenosa cada 12 horas. A los 15 días de vida aumentar a 3 mg/kg/dosis vía oral ó 2,3 mg/kg/dosis vía intravenosa cada 12 horas.	6 semanas
	< 30 semanas al nacer: 2 mg/kg/dosis vía oral cada 12 horas ó 1,5 mg/kg/dosis vía intravenosa cada 12 horas. a los 28 días de vida aumentar a 3 mg/kg/dosis vía oral ó 2,3 mg/kg/dosis vía intravenosa cada 12 horas.	6 semanas
Profilaxis adicional al AZT en RN con ALTO RIESGO de TV: 6 semanas AZT + 3 dosis NVP		
AZT	Dosis descrita más arriba	6 semanas
NVP**	Peso nacimiento > 2 kg: 12 mg dosis vía oral Peso nacimiento 1,5-2 kg: 8 mg dosis vía oral Peso nacimiento < 1,5 kg: 2 mg/kg/dosis vía oral	1era dosis dentro de las primeras 4 h de vida 2da dosis a las 48 horas después de la primera 3era dosis a los 6-7 días de vida
Profilaxis con 3 fármacos: tratamiento presuntivo con 3 ARVs en RN con ALTO RIESGO DE TV		
AZT	Dosis descrita mas arriba	6 semanas
3TC	Desde RN a 4 semanas 2 mg/kg/dosis cada 12 horas vía oral. Edad > 4 semanas 4 mg/kg/dosis cada 12 horas	4-6 semanas
NVP**	6 mg/kg/dosis cada 12 horas vía oral Edad > 4 semanas	4-6 semanas
Ó	200 mg/m <sup>2</sup> /dosis cada 12 horas	
RAL***	1,5 mg/kg/dosis cada 24 horas vía oral por una semana, luego 3 mg/kg/dosis cada 12 horas vía oral por 3 semanas. Total 4 semanas	4-6 semanas

\*En RN de término hijos de madre con protocolo completo, CV < 50 copias/ml cercano al parto y sin dudas respecto de adherencia materna, la duración de AZT puede ser de 2 a 4 semanas (RN de bajo riesgo). En < 35 semanas debe ser de 6 semanas independiente del grupo de riesgo. \*\*NVP se puede usar sólo en mayores de 32 semanas de gestación. Uso bajo esta edad gestacional debe ser asesorado con experto. La dosificación para RN entre 32 y 37 semanas se debe consultar a un experto. \*\*\*RAL se puede usar sólo en mayores de 37 semanas de gestación. Uso reservado cuando hay contraindicación de uso de NVP. La dosis es en base a presentación pediátrica (solución oral o gránulos dispersables), no disponible en Chile. La dosis de RAL no es bioequivalente entre formulaciones pediátricas y formulación comprimido adulto. AZT = zidovudina; NVP = nevirapina; 3TC = lamivudina; RAL = raltegravir; TV = transmisión vertical; RN = recién nacido; CV = carga viral de VIH.

## Referencias bibliográficas

- Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS* 2014; 28 (7): 1049-57. doi: 10.1097/QAD.0000000000000212.
- Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (11): 1715-25. doi: 10.1093/cid/civ578.
- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2024. Morrisville, NC: Registry Coordinating Center; 2024. Disponible en [www.APRegistry.com](http://www.APRegistry.com). Último acceso: Mayo 2024.
- Best BM, Mirochnick M, Capparelli EV, Stek A, Burchett SK, Holland DT, et al. Impact of pregnancy on abacavir pharmacokinetics. *AIDS* 2006; 20 (4): 553-60. doi: 10.1097/01.aids.0000210609.52836.d1.
- Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T, et al. Benefits and risks of antiretroviral therapy for perinatal HIV prevention. *N Engl J Med* 2016; 375 (18): 1726-37. doi: 10.1056/NEJMoa1511691.
- Rough K, Seage GR, 3rd, Williams PL, Hernandez-Diaz S, Huo Y, Chadwick EG, et al. Birth outcomes for pregnant women with HIV using tenofovir-emtricitabine. *N Engl J Med* 2018; 378 (17): 1593-603. doi: 10.1056/NEJMoa1701666.
- Sibery GK, Williams PL, Mendez H, Seage GR, 3rd, Jacobson DL, Hazra R, et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS* 2012; 26 (9): 1151-9. doi: 10.1097/QAD.0b013e328352d135.
- Ransom CE, Huo Y, Patel K, Scott GB, Watts HD, Williams P, et al. Infant growth outcomes after maternal tenofovir disoproxil fumarate use during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64 (4): 374-81. doi: 10.1097/QAI.0b013e3283182a7adb2.
- Pintye J, Langat A, Singa B, Kinuthia J, Odeny B, Katana A, et al. Maternal tenofovir disoproxil fumarate use in pregnancy and growth outcomes among HIV-exposed uninfected infants in Kenya. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2015; 2015 276851. doi: 10.1155/2015/276851.

10. Stranix-Chibanda L, Tierney C, Sebikari D, Aizire J, Dadabhai S, Zanga A, et al. Impact of postpartum tenofovir-based antiretroviral therapy on bone mineral density in breastfeeding women with HIV enrolled in a randomized clinical trial. *PLoS One* 2021; 16 (2): e0246272. doi: 10.1371/journal.pone.0246272.
11. Zhang H, Hindman JT, Lin L, Davis M, Shang J, Xiao D, et al. A study of the pharmacokinetics, safety, and efficacy of bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed pregnant women with HIV. *AIDS* 2024; 38 (1): F1-F9. doi: 10.1097/QAD.0000000000003783.
12. Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, Stranix-Chibanda L, McCarthy K, Coletti A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397 (10281): 1276-92. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00314-7.
13. 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/5f1aab1ab9aba/BHIVA-Pregnancy-guidelines-2020-3rd-interim-update.pdf>. Último acceso: Noviembre 2023.
14. 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 [D1-19]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal>. Último acceso: Noviembre 2023.
15. ACOG Committee Opinion No. 751: Labor and delivery management of women with human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol.* 2018 Sep;132(3):e131-e137. doi: 10.1097/AOG.0000000000002820. PMID: 30134427. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2018/09/labor-and-delivery-management-of-women-with-human-immunodeficiency-virus-infection>. Acceso Septiembre 2024
16. Norma General Técnica No 0141 del 2012. Norma Conjunta de Prevención de la Transmisión Vertical del VIH y Sífilis. Programa Nacional de Prevención y Control del VIH/SIDA e ITS División de Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud. Acceso en: [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2015/01/NORMA-DE-PTV-VIH-SIFILIS.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2015/01/NORMA-DE-PTV-VIH-SIFILIS.pdf). Último acceso Mayo 2024
17. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014; 28 Suppl 2 S123-31. doi: 10.1097/QAD.0000000000000231.
18. Williams PL, Yildirim C, Chadwick EG, Van Dyke RB, Smith R, Correia KF, et al. Association of maternal antiretroviral use with microcephaly in children who are HIV-exposed but uninfected (SMARTT): a prospective cohort study. *Lancet HIV* 2020; 7 (1): e49-e58. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30340-6.
19. Tran AH, Best BM, Stek A, Wang J, Capparelli EV, Burchett SK, et al. Pharmacokinetics of rilpivirine in HIV-infected pregnant women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72 (3): 289-96. doi: 10.1097/QAI.0000000000000968.
20. Van Dyke RB, Chadwick EG, Hazra R, Williams PL y Seage GR, 3rd. The PHACS SMARTT Study: assessment of the safety of in utero exposure to antiretroviral drugs. *Front Immunol* 2016; 7 199. doi: 10.3389/fimmu.2016.00199.
21. Wang L, Zhao H, Cai W, Tao J, Zhao Q, Sun L, et al. Risk factors associated with preterm delivery and low delivery weight among HIV-exposed neonates in China 2009–2014. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Sep; 142(3): 300-7. doi: 10.1002/ijgo.12532
22. Favarato G, Townsend CL, Bailey H, Peters H, Tookey PA, Taylor GP, et al. Protease inhibitors and preterm delivery: another piece in the puzzle. *AIDS* 2018; 32 (2): 243-52. doi: 10.1097/QAD.0000000000001694.
23. Momper JD, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Stek A, Barr E, et al. Elvitegravir/cobicistat pharmacokinetics in pregnant and postpartum women with HIV. *AIDS* 2018; 32 (17): 2507-16. doi: 10.1097/QAD.0000000000001992.
24. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med* 2019; 381 (9): 827-40. doi: 10.1056/NEJMoa1905230.
25. Raesima MM, Ogbuabo CM, Thomas V, Forhan SE, Gokatweng G, Dintwa E, et al. dolutegravir use at conception - additional surveillance data from Botswana. *N Engl J Med* 2019; 381 (9): 885-7. doi: 10.1056/NEJMc1908155.
26. Zash R, Holmes LB, Diseko M, Jacobson D, Mayondi G, Mabuta J, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo Study, Botswana. Presentado en 24th International AIDS Conference (AIDS 2022). Disponible en: <https://programme.aids2022.org/Abstract/Abstract/?abstractid=12759>.
27. Powis KM, Pinilla M, Bergam L, Stek A, Brooks KM, Shapiro D, et al. Pharmacokinetics and virologic outcomes of bicitegravir in pregnancy and postpartum. Presentado en 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2023). Disponible en: <https://www.croiconference.org/abstract/pharmacokinetics-and-virologic-outcomes-of-bicitegravir-in-pregnancy-and-postpartum/>.
28. Holt LM, Short WR, Momplaisir F, Hyun E, McKinney J, Lugo Morales A, et al. Bicitegravir use during pregnancy: a multi-center retrospective analysis evaluating HIV viral suppression and perinatal outcomes. *Clin Infect Dis* 2024; doi: 10.1093/cid/ciae218.
29. Yingjuan L, Peng J, Liu Y, Xia W, Chen S, Yongcheng S, et al. Association between maternal HIV infection and the risks of preterm birth and low birth weight in Chengdu, China: a propensity score matching approach. *BMJ Open* 2023; 13 (9): e071205. doi: 10.1136/bmjopen-2022-071205.
30. Persaud D, Bryson Y, Nelson BS, Tierney C, Cotton MF, Coletti A, et al. HIV-1 reservoir size after neonatal antiretroviral therapy and the potential to evaluate antiretroviral-therapy-free remission (IMPAACT P1115): a phase 1/2 proof-of-concept study. *Lancet HIV* 2024; 11 (1): e20-e30. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00236-9.
31. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012; 366 (25): 2368-79. doi: 10.1056/NEJMoa1108275.

## Capítulo 11. Terapia antirretroviral y climaterio

El período de climaterio y menopausia es una etapa que se debe considerar y buscar dirigidamente en toda mujer que vive con VIH sobre los 45 años, ya que habitualmente las afectadas pueden restar importancia a aspectos relevantes que podrían influir directamente en la adherencia y éxito de la TAR.

Según la OMS, menopausia se define como amenorrea de  $\geq$  12 meses, sin otras causas que la expliquen, aunque algunas definiciones agregan criterios adicionales como concentraciones plasmáticas de FSH (hormona foliculoestimulante)  $>$  25 IU/L. Climaterio incluye el período en el cual ocurren los cambios físicos, psicológicos y sexuales propios de esta etapa. A la fecha no hay evidencia que su manifestación sea a edades más tempranas en mujeres que viven con VIH<sup>1-2</sup> aunque la literatura científica no es consistente<sup>3-6</sup>.

Las guías británicas BHIVA sobre salud sexual y reproductiva en PVV<sup>7</sup> sugieren realizar búsqueda activa de síntomas perimenopáusicos en toda mujer mayor de 45 años y derivar a estudio con perfil hormonal en caso que se pesquisen. Las escalas para cuantificar sintomatología, más frecuentemente utilizadas, corresponden a MRS, MENQOL, Women's Health Questionnaire y GCS<sup>8-9</sup>.

Según la OMS, las indicaciones de terapia de reemplazo hormonal en mujeres que viven con VIH son las mismas que para la población general y se relacionan con la intensidad de los síntomas. El uso de parche transdérmico de estradiol es recomendado para uso de primera línea. Actualmente la atención primaria de nuestro país brinda un apoyo integral a través de la unidad de salud de la mujer.

Por otro lado, es conocido el riesgo aumentado de comorbilidades, especialmente en relación a la disminución en la densidad mineral ósea (DMO), con osteopenia, osteoporosis y fracturas, especialmente posteriores a la menopausia, fenómeno que se encuentra exacerbado por la condición de tener la infección por VIH y el uso de TAR<sup>10-11</sup>. Regímenes de TAR que contengan TDF, IP reforzado, o ambos se asocian a significativa mayor pérdida de DMO que otros regímenes. Por otro lado, abacavir, regímenes libres de INTR y tenofovir alafenamida (TAF) pueden ser considerados como alternativas al TDF en pacientes con riesgo de osteopenia u osteoporosis (ver capítulo Densidad Mineral Ósea y TAR).

Para el estudio del riesgo de fracturas, se recomienda uso de *Frax score* cada tres años en postmenopausia y en mujeres mayores de 50 años. En un estudio sobre pérdida de masa ósea en mujeres que viven con VIH en TAR demostró que el área cortical de la tibia fue 12% menor comparado con mujeres sin VIH. En este estudio prospectivo, la pérdida total de masa ósea fue dos a tres veces mayor que la de la población general<sup>12-13</sup>.

Por último, será importante además considerar las posibles interacciones entre la TAR y la terapia de sustitución hormonal (Ver capítulo Interacciones farmacológicas de la terapia antirretroviral).

### Referencias bibliográficas

- Collins LF, Mehta CC, Palella FJ, Fatade Y, Naggie S, Golub ET, et al. The effect of menopausal status, age, and human immunodeficiency virus (HIV) on non-AIDS comorbidity burden among US women. *Clin Infect Dis* 2023; 76 (3): e755-e8. doi: 10.1093/cid/ciac465.
- Swann SA, King EM, Tognazzini S, Campbell AR, Levy SLA, Pick N, et al. Age at natural menopause in women living with HIV: a cross-sectional study comparing self-reported and biochemical data. *Viruses* 2023; 15 (5): doi: 10.3390/v15051058.
- Tariq S, Delpuch V y Anderson J. The impact of the menopause transition on the health and wellbeing of women living with HIV: A narrative review. *Maturitas* 2016; 88: 76-83. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.03.015.
- Looby SE, Shifren J, Corless I, Rope A, Pedersen MC, Joffe H, et al. Increased hot flash severity and related interference in perimenopausal human immunodeficiency virus-infected women. *Menopause* 2014; 21 (4): 403-9. doi: 10.1097/GME.0b013e31829d4c4c.
- Andany N, Kaida A, de Pokomandy A, Yudin MH, Wang L, Kennedy VL, et al. Prevalence and correlates of early-onset menopause among women living with HIV in Canada. *Menopause* 2020; 27 (1): 66-75. doi: 10.1097/GME.0000000000001423.
- Calvet GA, Grinsztejn BG, Quintana Mde S, Derrico M, Jalil EM, Cytryn A, et al. Predictors of early menopause in HIV-infected women: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212 (6): 765 e1- e13. doi: 10.1016/j.ajog.2014.12.040.
- Waters L, Lord E, Mackie N, Melvin L, Ashby J, Babu C, et al. BHIVA/BASHH/FSRH guidelines for the sexual & reproductive health of people living with HIV. Disponible en <https://www.bhiva.org/file/zryuNVwnXcxMC/SRH-guidelines-for-consultation-2017.pdf>.
- Escala MRS para evaluar calidad de vida en perimenopausia y menopausia. Programa Salud de la Mujer MINSAL. Disponible en <https://endogin.org/MRS.pdf>.
- Lewis JE y Hilditch JR. Menopause-specific quality of life questionnaire (MENQOL). Disponible en <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/menopause-specific-quality-of-life-questionnaire>. Último acceso: diciembre 2023
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services [J45-63]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Último acceso: Enero 2024.
- Yin MT, Shu A, Zhang CA, Boutroy S, McMahon DJ, Ferris DC, et al. Trabecular and cortical microarchitecture in postmenopausal HIV-infected women. *Calcif Tissue Int* 2013; 92 (6): 557-65. doi: 10.1007/s00223-013-9716-8.
- Weitzmann MN, Ofotokun I, Titanji K, Sharma A y Yin MT. Bone loss among women living with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016; 13 (6): 367-73. doi: 10.1007/s11904-016-0336-6.

## Capítulo 12. Simplificación de la terapia antirretroviral

Con la TAR disponible en la actualidad, la mayoría de los pacientes pueden lograr y mantener supresión viral sostenida, pero avances en las terapias y una mejor comprensión de la resistencia nos permite considerar optimizar los regímenes en algunas ocasiones, tales como:

- Deseo de reducir el número de pastillas y/o frecuencia de toma para mejorar la adherencia.
- Requerimientos de uso con alimentos o disminución de costos.
- Facilidad de la ingesta
- Mejorar la tolerabilidad y disminuir la posibilidad de toxicidad a largo plazo.
- Prevenir o mitigar interacciones.
- Cambio a esquemas inyectables por disminución de estigma o “fatiga de pastillas”.
- Uso de esquemas óptimos y seguros en búsqueda de embarazo o en embarazadas.

### Principios generales<sup>1</sup>

- Siempre el objetivo será mantener la supresión viral: si el paciente va a ser sometido a un riesgo por la simplificación, no es recomendable realizar ajustes de TAR.
- Realizar una revisión cuidadosa de los ARVs usados previamente y resistencia a éstos: incluir intolerancia, toxicidades, efectos adversos, respuestas virológicas y mutaciones acumuladas (por genotipos estándar o proviral, fenotipos y tropismo).
- Las mutaciones previas persisten y pueden re-emergir bajo presión selectiva de ARVs. También se puede inferir resistencia en pacientes con historia de falla virológica y uso de ARVs con baja barrera genética (EFV, NVP, RPV, EVG, RAL, 3TC, FTC).
- Si no hay información previa en pacientes con carga viral suprimida pero que tienen historia de fallas previas, se podría considerar test de resistencia de ADN proviral si está disponible, aunque sus resultados deben ser interpretados con precaución.

### Consideraciones para simplificación en regímenes específicos

- Pacientes sin historia de mutaciones de resistencia o falla virológica pueden realizar cambio de terapia a cualquier régimen efectivo validado para pacientes sin TAR previa.
- Pacientes con historia de mutaciones de resistencia a ARVs pueden usar regímenes basados en su historia de uso de TAR y mutaciones de resistencia acumuladas.

### Estrategias de optimización en personas sin resistencia a antirretrovirales conocida

- Existe evidencia (estudios SWITCHMRK 1 y 2)<sup>2</sup> si un esquema nuevo tiene solo un INTR activo, la supresión viral puede ser mantenida por ARVs acompañantes con una alta barrera genética de resistencia, como un IP reforzado, DTG y BIC, pero no por fármacos como EVG, RAL o INNTR.

#### Esquemas con 3 ARVs:

- Cambios dentro de la familia.
  - Pueden ser consideradas en caso de efectos adversos o disponibilidad de ARVs con mejor perfil de seguridad, reducción de frecuencia de dosis, mayor barrera de resistencia, menos pastillas o no requerir refuerzo.
  - Existe evidencia de eficacia con cambio de TDF<sup>3</sup> o ABC<sup>4</sup> a TAF; de INNTR, IP o INI a DTG<sup>5</sup>; de DTG<sup>6</sup> o EVG/c<sup>7</sup> a BIC; de INNTR, INI o IP/b a BIC<sup>8</sup>; de EFV<sup>9</sup> a RPV, de INNTR, IP o EVG/c a DOR<sup>10</sup>.
- Cambios entre familias.
  - Evitar en casos que existan dudas sobre la actividad de los otros agentes en el esquema (evaluar test de resistencia previos).
  - Existe evidencia de eficacia con cambio de un IP reforzado a DTG<sup>11</sup>, BIC o EVG<sup>6</sup>; cambio de un IP reforzado a RPV<sup>13</sup> o DOR<sup>10</sup>; cambio de INNTR, IP o INI a DTG<sup>5</sup>, INNTR, INI o IP/b a BIC<sup>8</sup>.

#### Esquemas con 2 ARVs:

- No usar en pacientes con coinfección por VHB, salvo que el paciente use tenofovir o entecavir asociado.
- Estudios que han mostrado eficacia a cambio a dos ARVs:
  - a. SWORD 1 y 2<sup>14</sup>: DTG + RPV, demostró no inferioridad comparado con 2 INTR + 1 INNTR o 1 IP o 1 INI.
  - b. TANGO<sup>15</sup>: DTG + 3TC, demostró no inferioridad comparado con terapia basada en TAF + IP, INNTR o INI
  - c. IP reforzado + 3TC: Es una opción en pacientes sin resistencia, con supresión viral y sin hepatitis B. Evidencia en esquemas con DRV/r (BI)<sup>22</sup>; DRV/c (BIII)<sup>23</sup>; ATV/r (CI)<sup>24</sup> y LPV/r (CI). Importante evaluar interacciones.
  - d. Cabotegravir y rilpivirina inyectables, de larga acción: están indicadas en pacientes con supresión virológica sostenida (3 a 6 meses) con < 50 copias de ARN viral/ml, sin historia de falla virológica previa a RPV o INI (ATLAS y FLAIR)<sup>16</sup>. Existen trabajos clínicos en desarrollo en pacientes con adherencia subóptima y mal control virológico para evaluar seguridad y eficacia en esta población.

**Estrategias de optimización en personas con supresión viral e historia de resistencia limitada a antirretrovirales**

- Cambios de DTG a BIC<sup>17</sup>; estudio GS 4030, mantener el esquema basado en DTG vs cambio a BIC/FTC/TAF. (Cambio entre dos INI de alta barrera genética). Tasas de supresión viral similares entre los que tenían historia de resistencia a INTR versus lo que no la tenían a las 48 semanas. Al momento, BIC solo se encuentra aprobado para uso en pacientes con la mutación M184V.
- Estudio BRAAVE<sup>8</sup>. Cambio de 2 INTR + INNRT (31%) o INI (61%) o IP (9%) en pacientes afroamericanos con supresión viral > 12 meses a BIC/FTC/TAF. Basalmente con 14% resistencia a INTR y 10% con la presencia de M184V. El cambio demostró ser no inferior en mantener supresión viral v/s mantener el esquema habitual, independiente de la resistencia basal.
- Datos de estudios de no optimización, pero que informan optimización en la práctica clínica:
  - En los estudios DAWNING<sup>18</sup> y NADIA<sup>19</sup>, se demostró que la presencia de resistencia a uno o los dos INTR en el esquema nuevo no disminuye las tasas de supresión viral, lo que apoya que se puede optimizar esquemas con resistencia a INTR, incluida la presencia de la mutación M184V, pero con un ARV de alta barrera genética como acompañante (ver capítulo: Resistencia). Esto no se recomienda en casos que se disponga de ARVs activos, pero puede ser de ayuda en algunas situaciones clínicas en que se desee evitar interacciones o mantener esquemas simples (evaluar nueva evidencia en el futuro).

**Estrategias de optimización en personas con supresión viral e historial de resistencia compleja a antirretrovirales** (Tabla 11)

- Realizar una cuidadosa revisión de la historia de uso de TAR y mutaciones de resistencia.
- Pacientes con supresión virológica, recibiendo DRV en su esquema previo con resistencia a 2 clases de ARVs, pero sin resistencia INI: Estrategia de optimización a EVG/c/TAF/FTC + DRV (800 mg)<sup>8</sup>. Se reportan hasta tres mutaciones a análogos de timidina o K65R, pero sin la mutación Q151M o inserción T69. A las 48 semanas, el nuevo esquema fue superior al esquema previo (94 vs 76% de supresión viral). Disminución de 5 a 2 pastillas al día (IA). No se requiere indicar darunavir reforzado ya que el refuerzo se encuentra en el coformulado EVG/c/TAF/FTC.

- DUALIS<sup>16</sup>: Pacientes experimentados con mutaciones a INTR, INNTR e IP, ahora suprimidos con INTR+ DRV/r o DRV/c (que podría incluir uso de DTG + DRV/c con dos comprimidos en toma única). Sin diferencias en eficacia virológica entre INTR+ DRV/r y DTG+DRV/r.

**Estrategias no recomendadas**

- Monoterapia con IP reforzado.
- Monoterapia con DTG.
- Atazanavir reforzado + RAL.
- Maraviroc + IP reforzado.
- Maraviroc + RAL.

Tabla 11. Estrategias de simplificación de TAR

Estrategias de optimización en personas sin historia de mutaciones de resistencia a antirretrovirales		
Esquemas con 3 ARVs		
TDF <sup>3</sup> o ABC <sup>4</sup> a TAF	DTG <sup>5</sup> o EVG/c <sup>7</sup> a BIC	EFV <sup>9</sup> a RPV
IP reforzado a DTG <sup>11</sup> , BIC o EVG/c <sup>6</sup>	IP/r a RPV <sup>13</sup> o DOR <sup>10</sup>	INNTR, INI o IP/r a BIC <sup>8</sup>
Esquemas con 2 ARVs		
DTG + RPV vs 2 INTR + 1 INNTR o 1 IP o 1 INI (estudios SWORD 1 y 2) <sup>14</sup>		
DTG + 3TC vs TAF + IP, INNTR o INI (estudio TANGO <sup>15</sup> )		
IP/r + 3TC (DRV/r <sup>22</sup> ; DRV/c <sup>23</sup> ; ATV/r <sup>24</sup> LPV/r)		
Cabotegravir + RPV inyectables (estudios ATLAS y FLAIR <sup>16</sup> )		
Estrategias de optimización con resistencia limitada a ARVs y supresión viral		
DTG a BIC (estudio GS 4030 <sup>17</sup> )		
2 INTR + INNRT, INI o IP a TAF/FTC/BIC (estudio BRAAVE) <sup>8</sup>		
Estudios de no-optimización, pero que informan optimización en la práctica clínica		
Estudios DAWNING <sup>18</sup> / NADIA <sup>19</sup> (resistencia a INTR, incluida M184V), asociado a un ARV de alta barrera genética)		
Estrategias de optimización con resistencia compleja a ARVs y supresión viral		
DRV en esquema previo sin resistencia INI: EVG/c/TAF/FTC + DRV (800mg) <sup>8</sup>		
Uso de INTR + DRV /r o c en presencia de mutaciones a INTR, INNTR e IP (DUALIS <sup>16</sup> )		

TDF: tenofovir difumarato; ABC: abacavir; TAF: tenofovir alafenamida; DTG: dolutegravir; EVG/c: elvitegravir/cobicistat; BIC: bictegravir; EFV: efavirenz; RPV: rilpivirina; IP/r: inhibidor de proteasa reforzado; DOR: doravirina; INNTR= Inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa; INI= inhibidor de integrasa; 3TC: lamiduvina; DRV/r= darunavir/ritonavir; DRV/c= darunavir/cobicistat; ATV/r: atazanavir/ritonavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; FTC: emtricitabina.

## Referencias bibliográficas

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services [K17-27]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Último acceso: Agosto 2023.
2. Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, DeJesus E, Andrade-Villanueva J, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010; 375 (9712): 396-407. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62041-9.
3. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 2016; 3 (4): e158-65. doi: 10.1016/S2352-3018(16)00024-2.
4. Winston A, Post FA, DeJesus E, Podzamczar D, Di Perri G, Estrada V, et al. Tenofovir alafenamide plus emtricitabine versus abacavir plus lamivudine for treatment of virologically suppressed HIV-1-infected adults: a randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet HIV* 2018; 5 (4): e162-e71. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30010-9.
5. Trottier B, Lake JE, Logue K, Brinson C, Santiago L, Brennan C, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther* 2017; 22 (4): 295-305. doi: 10.3851/IMP3166.
6. Daar ES, DeJesus E, Ruane P, Crofoot G, Oguchi G, Creticos C, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide on boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018; 5 (7): e347-e56. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30091-2.
7. Kityo C, Hagins D, Koenig E, Avihingsanon A, Chetchotisakd P, Supparatpinoy K, 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 (3): 321-8. doi: 10.1097/QAI.0000000000002137.
8. Hagins D, Kumar P, Saag M, Wurapa AK, Brar I, Berger D, 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. doi: 10.1097/QAI.0000000000002731.
9. Mills AM, Cohen C, DeJesus E, Brinson C, Williams S, Yale KL, 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 (5): 216-23. doi: 10.1310/hct1405-216.
10. Johnson M, Kumar P, Molina JM, Rizzardini G, Cahn P, Bickel M, 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 (4): 463-72. doi: 10.1097/QAI.0000000000002056.
11. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, 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 (18): 2503-14. doi: 10.1097/QAD.0000000000001675.
12. Arribas JR, DeJesus E, van Lunzen J, Zurawski C, Doroana M, Towner W, et al. Simplification to single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir DF from multi-tablet ritonavir-boosted protease inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: week 96 results of STRATEGY-PI. *HIV Clin Trials* 2017; 18 (3): 118-25. doi: 10.1080/15284336.2017.1330440.
13. Palella FJ, Jr., Fisher M, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, Van Lunzen J, 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 (3): 335-44. doi: 10.1097/QAD.0000000000000087.
14. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33095-7.
15. Osiyemi O, De Wit S, Ajana F, Bisshop F, Portilla J, Routy JP, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine versus continuing a tenofovir alafenamide-based 3- or 4-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults living with human immunodeficiency virus type 1: results through week 144 from the Phase 3, noninferiority TANGO randomized trial. *Clin Infect Dis* 2022; 75 (6): 975-86. doi: 10.1093/cid/ciac036.
16. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masia M, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *N Engl J Med* 2020; 382 (12): 1112-23. doi: 10.1056/NEJMoa1904398.
17. Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF, Yazdanpanah Y, Ward D, Trottier B, et al. Switching to bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2021; 73 (2): e485-e93. doi: 10.1093/cid/ciaa988.
18. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, Zhang F, Hidalgo JA, Mamedova E, 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): 253-64. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30036-2.
19. Paton NI, Musaazi J, Kityo C, Walimbwa S, Hoppe A, Balyegisawa A, et al. Dolutegravir or darunavir in combination with zidovudine or tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med* 2021; 385 (4): 330-41. doi: 10.1056/NEJMoa2101609.
  20. Huhn GD, Tebas P, Gallant J, Wilkin T, Cheng A, Yan M, 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. doi: 10.1097/QAI.0000000000001193.
  21. Spinner CD, Kummerle T, Schneider J, Cordes C, Heiken H, Stellbrink HJ, 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. doi: 10.1093/ofid/ofaa356.
  22. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Pérez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020293>.
  23. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):775-784. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26062881>.
  24. Fabbiani M, Gagliardini R, Ciccarelli N, Quiros Roldan E, Latini A, d'Ettorre G, et al. Atazanavir/ritonavir with lamivudine as maintenance therapy in virologically suppressed HIV-infected patients: 96 week outcomes of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(7):1955-1964. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668978>.

### Capítulo 13. Interacciones farmacológicas de la terapia antirretroviral

Las interacciones farmacológicas se refieren a los efectos que un medicamento puede tener sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de otro medicamento<sup>1</sup>. La farmacocinética se refiere al proceso de absorción,

distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos en el organismo, mientras que la farmacodinamia se refiere a la interacción de los fármacos con los receptores celulares y los procesos fisiológicos<sup>2</sup>. Los cambios en la farmacocinética pueden tener importantes consecuencias para la eficacia y la seguridad de los medicamentos. Por ejemplo, los IP pueden inhibir las enzimas del citocromo P450 (CIP450) que se encargan del metabolismo de muchos otros fármacos, lo que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y aumentar el riesgo de toxicidad<sup>3,4</sup>, o en el caso de fármacos inductores enzimáticos (ej: fenitoína, carbamazepina, rifamicinas, entre otros), disminuir las concentraciones plasmáticas de algunos ARVs por aumento del metabolismo y perder efectividad, por lo que se recomienda encarecidamente verificar las posibles interacciones cada vez que se prescriba, retire o modifiquen las dosis de cualquier fármaco concomitante<sup>5</sup>.

La evidencia científica disponible reconoce que los ARVs son los agentes terapéuticos con mayor potencial de interacciones farmacológicas (DDI, de sus siglas en inglés: *drug-drug-interaction*), ya sea que estos fármacos sean víctimas (se vean afectados por otros fármacos) o sean perpetradores de DDI (afectan a otros fármacos)<sup>3</sup>. Las DDI, por lo tanto, pueden afectar tanto la eficacia como la seguridad de los medicamentos involucrados, y pueden requerir ajustes en las dosis o cambios en el tratamiento. Las consecuencias negativas de las DDI incluyen: una inadecuada supresión de la *replicación viral* y el potencial desarrollo de resistencia, subóptimo manejo de otras comorbilidades o un aumento de la toxicidad del fármaco<sup>6</sup>.

Las DDI son especialmente importantes en la infección por VIH dada la menor expectativa de vida libre de comorbilidades en este grupo de pacientes<sup>7</sup>, quienes, además, están predispuestos a una mayor probabilidad de polifarmacia debido a la enfermedad y sus comorbilidades<sup>8</sup>.

El conocimiento de las interacciones farmacológicas ha aumentado considerablemente, habiéndose desarrollado múltiples plataformas que entregan información al respecto. Además se cuenta con guías clínicas internacionales que han hecho recopilaciones bien acabadas de las interacciones entre los ARVs y otros medicamentos; tal es el caso de la guía estadounidense de terapia antirretroviral (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>), la guía europea de terapia antirretroviral ([https://www.eacsociety.org/files/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf)) o la base de datos de interacciones en VIH de la Universidad de Liverpool, la cual existe como aplicación de fácil descarga y uso tanto para equipos de escritorio como móviles. (<https://www.hiv-druginteractions.org/>).

Por otra parte, los INI no potenciados, tienen menor probabilidad de interacciones por sí mismos debido a

que su metabolismo tiene una baja participación del sistema citocromo P450, siendo eliminados principalmente por la orina sin cambios significativos<sup>9</sup>. Aunque cada INI tiene un perfil metabólico diferente<sup>3</sup>, todos son sustratos de sistemas enzimáticos hepáticos y de la glicoproteína-p, lo que puede llevar a su inducción o inhibición. Raltegravir, por ejemplo, sólo se metaboliza por conjugación con ácido glucurónico y posee el menor potencial de interacciones de su familia, mientras que dolutegravir y bictegravir que también se someten a glucuronidación, poseen además una vía metabólica que involucra al CYP3A4, lo que los hace más susceptible a la influencia de otras sustancias. Por su parte, elvitegravir (EVG) es el INI con mayor asociación con interacciones farmacológicas debido a que su metabolismo implica la participación de CYP3A4, UGT1A1 y UGT1A, así como también el uso de un potenciador farmacocinético como cobicistat. Dado que EVG sólo se encuentra en dos formulaciones a dosis fijas, no es posible ajustar su dosis en caso de posibles interacciones o falla renal, lo que lleva a que su uso está contraindicado en varias situaciones o contextos clínicos. Cuando nos referimos a inhibidores de integrasa, es importante mencionar que los cationes polivalentes presentes en algunos medicamentos, tales como: antiácidos, multivitamínicos o sales de hierro, pueden disminuir la absorción de éstos debido a quelación química. Los quelatos son compuestos inestables formados por la unión de un medicamento con un ión metálico presente en el tracto gastrointestinal<sup>10-12</sup>. Estos compuestos pueden disminuir la absorción del medicamento y reducir su biodisponibilidad<sup>12,13</sup>.

Las interacciones farmacológicas mediadas por transportadores también son comunes en la TAR. Varios estudios han demostrado que los INI pueden ser sustratos y/o inhibidores de diferentes transportadores de membrana, como OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 y MATE2-K<sup>14,15</sup>. Se ha demostrado que DTG y BIC, pueden inhibir los transportadores OCT2 y MATE1, lo que podría aumentar la exposición sistémica a metformina y aumentar el riesgo de efectos secundarios, por ejemplo: acidosis láctica en personas susceptibles o con factores de riesgo<sup>16,17</sup>. La metformina es un sustrato de los transportadores de cationes orgánicos (OCTs) y puede tener un potencial efecto hipoglucémico cuando se combina con otros fármacos que inhiben la eliminación renal de la metformina a través de los OCTs<sup>18</sup>. Estos hallazgos subrayan la importancia de la monitorización cuidadosa de la glicemia y la función renal en pacientes que reciben terapia combinada con INI y metformina.

Finalmente, los nuevos regímenes inyectables de TAR (CAB+RPV-LA), también denominados *Long-acting*,

presentan la ventaja de eliminar las DDI que se producen a nivel gastrointestinal<sup>19</sup>, es decir los requerimientos alimentarios, las interacciones por modificación del pH gástrico y aquellas mediadas por quelación. Sin embargo, aquellas mediadas a nivel hepático son inevitables<sup>19,20</sup>. La omisión del tracto gastrointestinal no mitiga la magnitud de aquellas interacciones que inducen el metabolismo y, por tanto, siguen siendo relevante a considerar.

Las interacciones entre ARVs y la terapia anti-tuberculosa fueron abordadas en el capítulo Tuberculosis y terapia antirretroviral.

### **Terapia de reemplazo hormonal**

Un aspecto relevante a abordar en este capítulo se relaciona con las mujeres que utilizan terapia de reemplazo hormonal (TRH), ya que las opciones pueden verse limitadas por posibles interacciones farmacológicas. La TRH implica la administración de estrógeno en forma de tabletas, implantes o gel para compensar la disminución de las concentraciones naturales de la hormona. En esta sección se abordarán los aspectos relacionados con estrógenos, progestágenos y otros fármacos.

Los progestágenos, utilizados en anticonceptivos orales combinados, como parches, anillos e implantes subdérmicos, suelen metabolizarse a través de la isoenzima CYP3A4. En general, los inhibidores de la transcriptasa inversa no interfieren con la TRH<sup>21,22</sup>, mientras que los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (INNTR), debido a su efecto inductor, pueden presentar posibles interacciones. Por ejemplo, efavirenz ha demostrado reducir significativamente las concentraciones de progestágeno, desaconsejando su uso, excepto en combinación con el implante subdérmico y el implante intrauterino de levonorgestrel (LNG-IUS)<sup>23,24</sup>. Otros INNTR como doravirina y rilpivirina parecen tener un impacto limitado en los anticonceptivos hormonales<sup>25,26</sup>. Sin embargo, los IP, especialmente aquellos reforzados con ritonavir o cobicistat, pueden afectar las concentraciones de estrógeno y progestágeno, influenciando su eficacia.

En cuanto a los productos derivados de estrógeno y su uso concomitante con darunavir potenciado, estos pueden disminuir las concentraciones de estrógeno y, en ocasiones, de progestágeno, desaconsejando su uso con anticonceptivos hormonales, excepto en el caso del acetato de medroxiprogesterona (DMPA) y LNG-IUS<sup>27-29</sup>. Los inhibidores de la integrasa no potenciados no afectan la farmacocinética de los estrógenos o progestágenos, por lo cual son seguros de utilizar en mujeres bajo TRH<sup>30,31</sup>.

En las Tablas 12 a 15, se describirán algunas de las interacciones asociadas a fármacos de uso frecuente<sup>32</sup>.

Tabla 12. Interacciones farmacológicas con productos de origen natural y sustancias de uso recreativo

Fármaco	TDF/xTC	TAF/xTC	DOR	EFV	RPV	ETR	DRV/r	DRV/c	EVG/c	RAL	DTG	BIC	CAB+RP V-LA
<b>Productos Naturales/herbales</b>													
Aloe Vera													
Equinacea													
Eucalytus globulus													
Ajo													
Gingko biloba													
Ginseng													
Jugo de pomelo/Toronja													
Extracto té verde													
Hierba de San Juan													
Valeriana													
Quercetin													
Cúrcuma													
Jengibre													
<b>Drogas de uso recreacional</b>													
Cocaína													
Ectasys (MDMA)													
Metanfetaminas													
Popper (nitrito de amilo)													
GHB (gama hidroxibutirato)													
Ketamina													
Cannabis													
LSD (Ácido lisérgico)													
Mefedrona													

TDF=tenofovir disoproxil fumarato; TAF=tenofovir alafena mina; XTC=lamivudina (3TC) o emtricitabina (FTC); DOR=doravirina; EFV=efavirez; RPV=rilpivirina; ETR=etravirina; DRV=darunavir; /r=ritonavir, /c=cobicistat; EVG=elvitegravir; RAL=raltegravir; DTG=dolutegravir; BIC=bictegravir; CAB=cabotegravir; LA=Long-acting.

	No se esperan DDI relevantes
	Esta combinación no debe ser coadministrada
	Potencial interacción, monitorizar efectos adversos o ajustar dosis
	Potencial débil interacción, no requiere ajuste de dosificación

Tabla 13. Interacciones mediadas por quelación y recomendaciones de uso

Fármaco	Antiácidos		Multivitamínicos o suplementos		
	Aluminio/Magnesio	Calcio	Calcio	Hierro	Magnesio
<b>RAL</b>	No recomendado	Sin cambios	4ht antes o después	4ht antes o después	4ht antes o después
<b>RAL-qd</b>	No recomendado	No recomendado	No recomendado	No recomendado	No recomendado
<b>EVG</b>	2-4hrs antes/después	2-4hrs antes/después	4ht antes o después	4ht antes o después	4ht antes o después
<b>DTG*</b>	2hr antes, 6hr después	2hr antes, 6hr después	2hr antes, 6hr después o c/alimentos (USA label)	2hr antes, 6hr después o c/ alimentos	2hr antes, 6hr después
<b>BIC</b>	2hr antes, 6hr después	con alimentos	juntos	2hr antes c/ alimentos	con alimentos

RAL = raltegravir 400 mg cada 12 horas; RAL-qd = raltegravir 1.200 mg al día; EVG = elvitegravir; DTG = dolutegravir; BIC = bictegravir.

\*Evitar en pacientes con antecedentes de resistencia a INI.

Tabla 14. Interacciones farmacológica y uso de fármacos frecuentes

Fármaco	TDF/XTC	TAF/XTC	DOR	EFV	RPV	ETR	DRV/r	DRV/c	EVG/c	RAL	DTG	BIC	CAB+RP V-LA
<b>Hipolipemiantes</b>													
Genfibrozilo													
Ciprofibrato													
Atorvastatina													
Rosuvastatina													
Ezetimibe													
<b>Anticoagulantes</b>													
Acenocumarol													
Warfarina													
Rivaroxavan													
Dalteparina													
Heparina													
<b>Antiplaquetarios</b>													
Aspirina													
Clopidrogel													
Prasugrel													
Ticagrelor													
<b>Hipoglucemiantes</b>													
Glibenclamida													
Metformina													
Semaglutide													
Liraglutide													
Empaglitazona													
<b>Rifamicinas</b>													
Rifampicina													
Rifabutina													
Rifapentina													
<b>Antidepresivos</b>													
Sertralina													
Fluoxetina													
Escitalopram													
Desvenlafaxina													
Venlafaxina													
Duloxetina													
Amitriptilina													
Hierba de San Juan													
<b>Antipsicóticos</b>													
Quetiapina (>100mg/día)													
Risperidona													
Olanzapina													
Clorpromazina													
Mirtazepina													
Haloperidol													
<b>Antihipertensivos</b>													
Atenolol													
Bisoprolol													
Carvedilol													
Propranolol													
Labetalol													
Amlodipino													
Nifedipino													
Verapamilo													
Diltiazem													
Captopril													
Enalapril													

Lisinopril															
Losartan															
Valsartan															
Candesartan															
Olmesartan															
<b>Diuréticos</b>															
Amiloride															
Furosemida															
Hidroclorotiazida															
<b>Otros</b>															
Espironolactona															
Clonidina															
<b>Broncodilatadores (EPOC)</b>															
Formoterol															
Salmeterol															
Salbutamol															
Aminofilina															
Teofilina															
Budesonida															
Fluticasona															
Mometasona															
<b>Ansiolíticos/Hipnóticos</b>															
Alprazolam															
Diazepam															
Clonazepam															
Lorazepam															
Zolpidem															
Zopiclona															

TDF=tenofovir disoproxil fumarato; TAF=tenofovir alafenamina; XTC=lamivudina (3TC) o emtricitabina (FTC); DOR= doravirina; EFV=efavirenz; RPV=rilpivirina; ETR=etravirina; DRV=darunavir; /r=ritonavir, /c=cobicistat; EVG=elvitegravir; RAL=raltegravir; DTG=dolutegravir; BIC=bictegravir; CAB=cabotegravir; LA=Long-acting.

	No se esperan DDI relevantes		Esta combinación no debe ser coadministrada
	Potencial interacción, monitorizar efectos adversos o ajustar dosis		Potencial débil interacción, no requiere ajuste de dosificación

Tabla 15. Interacciones farmacológicas y uso de fármacos hormonales

Fármaco	TDF/xTC	TAF/xTC	DOR	EFV	RPV	ETR	DRV/r	DRV/c	EVG/c	RAL	DTG	BIC	CAB+RPV-LA
<b>Terapia Reemplazo Hormonal (THR)</b>													
<b>Estrógenos</b>													
Estrógenos conjugados													
Estradiol													
<b>Progestinas (TRH)</b>													
Drospiridona													
Didrogesterona													
Levonorgestrel													
Medroxi-progesterona (oral)													
Norgestimato													
Norgestrel													
Progesterona													
<b>Otros</b>													
Bezadoxifeno													
Tibolona													

TDF=tenofovir disoproxil fumarato; TAF=tenofovir alafenamina; XTC=lamivudina (3TC) o emtricitabina (FTC); DOR= doravirina; EFV=efavirenz; RPV=rilpivirina; ETR=etravirina; DRV=darunavir; /r=ritonavir, /c=cobicistat; EVG=elvitegravir; RAL=raltegravir; DTG=dolutegravir; BIC=bictegravir; CAB=cabotegravir; LA=Long-acting.

	No se esperan DDI relevantes		Esta combinación no debe ser coadministrada
	Potencial interacción, monitorizar efectos adversos o ajustar dosis		Potencial débil interacción, no requiere ajuste de dosificación

## Referencias bibliográficas

- Zhou SF. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab* 2008; 9 (4): 310-22. doi: 10.2174/138920008784220664.
- Philipson TJ. Commentary. Managerial and decision economics 2007; 28 (4-5): 467-8. doi: 10.1002/mde.1357.
- Bernal F. Farmacología de los antirretrovirales. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2016; 27 (5): 682-97. doi: 10.1016/j.rmcl.2016.09.013.
- Serrano Lopez de Las Hazas JI. Drug interactions of new antiretroviral drugs. *Farm Hosp* 2011; 35 (1): 36-43. doi: 10.1016/j.farma.2010.01.018.
- Kirby BJ, Collier AC, Kharasch ED, Whittington D, Thummel KE y Unadkat JD. Complex drug interactions of the HIV protease inhibitors 3: effect of simultaneous or staggered dosing of digoxin and ritonavir, nelfinavir, rifampin, or bupropion. *Drug Metab Dispos* 2012; 40 (3): 610-6. doi: 10.1124/dmd.111.042705.
- Tseng A y Foisy M. Important drug-drug interactions in HIV-Infected persons on antiretroviral therapy: an update on new interactions between HIV and non-HIV drugs. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14 (1): 67-82. doi: 10.1007/s11908-011-0229-1.
- Marcus JL, Leyden WA, Alexeeff SE, Anderson AN, Hechter RC, Hu H, et al. Comparison of overall and comorbidity-free life expectancy between insured adults with and without HIV infection, 2000-2016. *JAMA Netw Open* 2020; 3 (6): e207954. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.7954.
- Back D y Marzolini C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy. *J Int AIDS Soc* 2020; 23 (2): e25449. doi: 10.1002/jia2.25449.
- Di Perri G, Calcagno A, Trentalange A y Bonora S. The clinical pharmacology of integrase inhibitors. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019; 12 (1): 31-44. doi: 10.1080/17512433.2019.1553615.
- Pau AK y George JM. Antiretroviral therapy: current drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28 (3): 371-402. doi: 10.1016/j.idc.2014.06.001.
- Agrawal A, DeSoto J, Fullagar JL, Maddali K, Rostami S, Richman DD, et al. Probing chelation motifs in HIV integrase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109 (7): 2251-6. doi: 10.1073/pnas.1112389109.
- James CW, Szabo S, Kahal D y Goldstein ND. The effect of multivitamins and polyvalent cations on virologic suppression with integrase strand transfer inhibitors. *AIDS* 2020; 34 (3): 487-9. doi: 10.1097/QAD.0000000000002438.
- Song I, Borland J, Arya N, Wynne B y Piscitelli S. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2015; 55 (5): 490-6. doi: 10.1002/jcph.439.
- Song IH, Zong J, Borland J, Jerva F, Wynne B, Zamek-Gliszczyński MJ, et al. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72 (4): 400-7. doi: 10.1097/QAI.0000000000000983.
- Dooley KE, Sayre P, Borland J, Purdy E, Chen S, Song I, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62 (1): 21-7. doi: 10.1097/QAI.0b013e318276cda9.
- Zhang Y y Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40 (3): 159-68. doi: 10.2165/00003088-200140030-00002.
- Lepist EI, Phan TK, Roy A, Tong L, MacLennan K, Murray B, et al. Cobicistat boosts the intestinal absorption of transport substrates, including HIV protease inhibitors and GS-7340, in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (10): 5409-13. doi: 10.1128/AAC.01089-12.
- Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50 (2): 81-98. doi: 10.2165/11534750-000000000-00000.
- Hodge D, Back DJ, Gibbons S, Khoo SH y Marzolini C. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine. *Clin Pharmacokinet* 2021; 60 (7): 835-53. doi: 10.1007/s40262-021-01005-1.
- Rajoli RKR, Curley P, Chiong J, Back D, Flexner C, Owen A, et al. Predicting drug-drug interactions between rifampicin and long-acting cabotegravir and rilpivirine using physiologically based pharmacokinetic modeling. *J Infect Dis* 2019; 219 (11): 1735-42. doi: 10.1093/infdis/jiy726.
- Veazey RS, Shattock RJ, Klasse PJ y Moore JP. Animal models for microbicide studies. *Curr HIV Res* 2012; 10 (1): 79-87. doi: 10.2174/157016212799304715.
- Miller L, Patton DL, Meier A, Thwin SS, Hooton TM y Eschenbach DA. Depomedroxyprogesterone-induced hypoestrogenism and changes in vaginal flora and epithelium. *Obstet Gynecol* 2000; 96 (3): 431-9. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00906-6.
- Irvin SC y Herold BC. Molecular mechanisms linking high dose medroxyprogesterone with HIV-1 risk. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0121135. doi: 10.1371/journal.pone.0121135.
- Huijbregts RP, Helton ES, Michel KG, Sabbaj S, Richter HE, Goepfert PA, et al. Hormonal contraception and HIV-1 infection: medroxyprogesterone acetate suppresses innate and adaptive immune mechanisms. *Endocrinology* 2013; 154 (3): 1282-95. doi: 10.1210/en.2012-1850.
- Huijbregts RPH, Michel KG y Hel Z. Corrigendum to "effect of progestins on immunity: medroxyprogesterone but not norethisterone or levonorgestrel suppresses the function of T cells and pDCs" [contraception 90 (2014) 123-129]. *Contraception* 2016; 94 (5): 578. doi: 10.1016/j.contraception.2016.05.001.
- McCoy SI, Ralph LJ, Padian NS y Minnis AM. Are hormonal contraceptive users more likely to misreport unprotected sex? Evidence from a biomarker validation study in Zimbabwe. *AIDS Behav* 2014; 18 (12): 2259-64. doi: 10.1007/s10461-014-0741-z.
- Ralph LJ, McCoy SI, Shiu K y Padian NS. Hormonal contraceptive use and women's risk of HIV acquisition: a meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis* 2015; 15 (2): 181-9. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71052-7.
- Morrison CS, Chen PL, Kwok C, Baeten JM, Brown J, Crook AM, et al. Hormonal contraception and the risk of HIV acquisition: an individual participant data meta-analysis. *PLoS Med* 2015; 12 (1): e1001778. doi: 10.1371/journal.pmed.1001778.
- Polis CB, Curtis KM, Hannaford PC, Phillips SJ, Chipato T, Kiarie JN, et al. An updated systematic review of epidemiological evidence on hormonal contraceptive

- methods and HIV acquisition in women. *AIDS* 2016; 30 (17): 2665-83. doi: 10.1097/QAD.0000000000001228.
30. Achilles SL, Creinin MD, Stoner KA, Chen BA, Meyn L y Hillier SL. Changes in genital tract immune cell populations after initiation of intrauterine contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211 (5): 489 e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.016.
  31. Curtis KM, Nanda K y Kapp N. Safety of hormonal and intrauterine methods of contraception for women with HIV/AIDS: a systematic review. *AIDS* 2009; 23 Suppl 1 S55-67. doi: 10.1097/01.aids.0000363778.58203.b6.
  32. HIV Drug Interactions. University of Liverpool. Disponible en <https://www.hiv-druginteractions.org/>. Último acceso: diciembre 2023.

## Capítulo 14. Terapia antirretroviral en adultos con resistencia a fármacos antirretrovirales

En la actualidad, la mayoría de los pacientes en TAR logra eficacia virológica con carga viral indetectable en forma sostenida<sup>1</sup>. Sin embargo, los pacientes que no lo logran constituyen un problema clínico relevante por estar más expuestos a deterioro inmunológico, aparición de mutaciones de resistencia que limitan las opciones terapéuticas, progresión clínica y muerte.

La tasa de falla virológica (FV) del primer esquema de TAR varía desde 5% a más de 30%, dependiendo de los ARVs utilizados, el tiempo de seguimiento y el criterio de fracaso que se utilice. Un estudio observacional publicado en el año 2015, realizado en Latinoamérica, con seguimiento de 14.027 pacientes por una media de 3,9 años, demostró que la tasa de FV era de 12%. La incidencia acumulada de FV fue de 7,8% al año de inicio de TAR, 19,2% a los tres años y de 25,8% a los cinco años<sup>2</sup>. Estudios más recientes que incluyen principalmente inhibidores de integrasa, muestran una tasa menor de FV: entre 4,3 y 12%<sup>3-5</sup> versus 16,7-18,4% en aquellos que utilizan principalmente INNTR como tercer agente<sup>6,7</sup>; y 28% en un estudio con DRV en primera línea<sup>5</sup>.

### Definiciones

En general no existe consenso respecto a los valores de carga viral que definan la respuesta virológica a la TAR. Actualmente, distintas guías internacionales consideran diferentes criterios, dependiendo de los recursos locales, exámenes disponibles y opciones efectivas para el manejo de estos pacientes<sup>8,9,10,11</sup>. Considerando la evidencia, recursos locales y las distintas recomendaciones internacionales, se aconseja considerar como FV a la incapacidad de lograr o mantener una carga viral < 200 copias ARN viral/mL. El FV siempre debe ser confirmado

con una segunda carga viral y así descartar que se trate de episodios de viremia transitoria (referidas habitualmente con el término “*blip*” del inglés).

La supresión virológica se define como el lograr y mantener valores de carga viral bajo el nivel de detección (generalmente < 50 copias/mL), mientras que se considera viremia de bajo nivel (VBN) las cargas virales sostenidamente detectables entre 50-200 copias/mL. Existe consenso que la supresión virológica evita la aparición de mutaciones de resistencia, la progresión de la infección y mejora el desenlace clínico, por lo que debiese ser el objetivo principal de la TAR. Existe controversia respecto a la relevancia clínica de la VBN ya que la evidencia no es clara respecto al riesgo real de progresión a fracaso virológico. Se estima una prevalencia global de 3 a 10%<sup>12</sup>.

Los factores asociados al desarrollo de VBN y el consecuente FV que se han descrito son: adherencia subóptima a la TAR, adquisición heterosexual, modificación de la TAR, uso concomitante de cotrimoxazol, mayor duración de la infección por VIH, raza negra, menor duración de la supresión virológica previo al cambio de TAR, carga viral basal alta, bajo recuento de LTCD4+ basal y experiencia previa a la TAR<sup>12-16</sup>.

### Enfrentamiento del paciente con viremia detectable (> 50 copias/mL)<sup>8,9</sup>

Si el paciente se presenta con una carga viral entre 50 y 1.000 copias/mL, se deben considerar todas las medidas para evitar que esto se mantenga en el tiempo, y se debe repetir una carga viral en 30 a 60 días reforzando adherencia. Más de 70% logra nuevamente una carga viral < 50 copias/mL y cerca de 10% progresa a FV, pero alrededor de 20% de los pacientes mantiene viremias de 50 y 1.000 copias/mL.

Se deben extremar las intervenciones de refuerzo de la adherencia y evaluación de efectos adversos de la TAR. Además, revisar el horario de toma de medicamentos, requerimientos de alimentos y el uso de fármacos concomitantes que puedan ocasionar interacción medicamentosa (ej. Suplementos y vitaminas con INI). Descartar factores médicos asociados a menor biodisponibilidad de los ARV, como malabsorción. Evaluar la potencia y barrera genética del esquema de tratamiento (Figura 1). Considerar historial de TAR y genotipos previos. En estos casos, y según sea la disponibilidad del centro, es muy útil la evaluación por un Químico-Farmacéutico, para pesquisar y detectar otras situaciones que pueden asociarse a viremias detectables.

Al controlar carga viral en 1-2 meses, una caída de al menos 2 logaritmos se asocia a una respuesta favorable a la TAR, con mayor probabilidad de lograr la supresión virológica a futuro. Se recomienda que si la carga viral de control persiste con > 200 copias/mL se considere como FV.

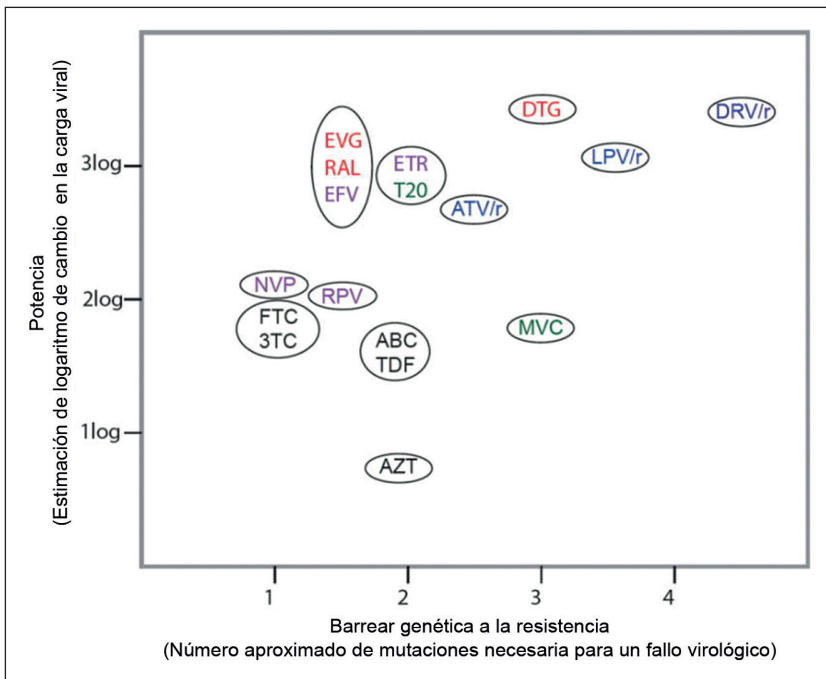


Figura 1. Esquema de la barrera genética a la resistencia y potencia de ARVs seleccionados<sup>17</sup>.

**Enfrentamiento del paciente con VBN (carga viral > 50 copias/mL y ≤ 200 copias/mL)**<sup>8,9</sup>

No existe consenso en el manejo; sin embargo, generalmente no requieren cambio de tratamiento, estudios han demostrado baja probabilidad de emergencia de resistencia con ARVs de alta barrera genética. Con inhibidores de integrasa de primera generación, se han encontrado mutaciones en el contexto de VBN<sup>18</sup>. Se deben realizar las medidas mencionadas en el punto anterior en todos los controles.

Se podría intentar la detección de mutaciones asociadas a resistencia en ADN proviral, considerando que las técnicas de amplificación generalmente fallan con carga viral < 400 copias/mL. Evaluar la robustez del tercer agente y considerar cambio por uno de mayor robustez (Ej. RAL → DTG o BIC; EFV → DOR; INNTR → INSTI 2da generación)

**Enfrentamiento del paciente con FV (carga viral > 200 copias/mL)**<sup>8,9</sup>

El manejo debe ser oportuno y precoz, para evitar la aparición y acumulación de mutaciones de resistencia. Realizar estudio genotípico al momento de confirmar el FV (segunda carga viral > 200 copias/mL), el que guiará la decisión de ajuste de TAR posterior. Si no se detectan mutaciones de resistencia: revisar y reforzar la adherencia, evaluar la necesidad de cambio de esquema con ARVs más potentes y de mayor barrera genética.

Si se detectan mutaciones asociadas a resistencia: seleccionar al menos dos, idealmente tres agentes, completamente activos, basado en las mutaciones actuales y archivadas, evaluación por equipos multidisciplinarios expertos en caso de resistencia a múltiples clases. Se debe lograr la supresión virológica a los seis meses de modificado/optimizado el esquema de TAR.

**Resistencia a antirretrovirales**

Como se mencionó, existen diferentes algoritmos de interpretación de las mutaciones de resistencia, pero en la selección de un nuevo esquema de TAR posterior al FV, se deben privilegiar seleccionar al menos dos ARVs completamente activos.

Algunas mutaciones de resistencia relevantes a mencionar por familias son las siguientes<sup>19</sup> (Figura 1):

• **Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa**

Para los INTR están las denominadas TAMs (mutaciones asociadas a análogos de timidina): M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219Q/E, las que son seleccionadas por AZT y d4T, fármacos a los que confieren principalmente resistencia, pero también presentan resistencia cruzada con todo el grupo de los INTR, menos intenso para 3TC y FTC. Las TAMs presentan un efecto acumulativo, por lo que se requiere la presencia de tres o más de ellas para generar multiresistencia a esta familia y, en el caso de TDF, incluyendo las mutaciones M41L ó L210W. Si bien, en la actualidad no se utilizan análogos de timidina, es importante considerarlas en sujetos expuestos previamente.

Dentro de las mutaciones específicas para INTR, son de importancia: La *mutación K65R*, asociada a resistencia a tenofovir (TAF y TDF tienen el mismo perfil de resistencia), pero también a casi todo el grupo, salvo a AZT y parcial a 3TC/FTC; la *mutación L74V* que confiere resistencia a ABC; la *mutación M184I/V* que induce resistencia a 3TC, FTC, tiene un efecto moderado en ABC (en presencia de TAMs) y además confiere hipersusceptibilidad a tenofovir.

Data reciente sugiere que el perfil K65R más M184V tendría menor relevancia clínica cuando se utiliza tenofovir con emtricitabina o lamivudina (XTC) combinado con DRV/b o con inhibidores de integrasa de segunda generación (BIC o DTG)<sup>20,21</sup>.

• **Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa**

En la familia de los INNTR, los de primera generación (NVP y EFV) presentan baja barrera genética, por lo que se requiere de una sola mutación para conferir multiresistencia: K103N, Y181C, Y188L, entre otras. Los INNTR de segunda generación (ETR, RPV y DOR) presentan una barrera genética mayor, con acumulación de mutaciones, y un complejo sistema de interpretación

genotípico. En el caso de ETR se requiere de la sumatoria de una puntuación determinada, asignada a cada una de las 17 mutaciones asociadas a resistencia, lo que se denomina el *score* genotípico. En particular la mutación K103N no confiere resistencia a este ARV.

El caso de RPV presenta un perfil de mutaciones similar a ETR, con resistencia cruzada. Se han descrito 16 mutaciones relevantes que disminuyen su susceptibilidad, siendo las más importantes K101E, E138K e Y181C, que reducen la susceptibilidad en 2,5 a 3 veces, y se encuentran frecuentemente en sujetos fallando a RPV.

Doravirina (DOR), tiene un perfil de resistencia completamente diferente y una mayor barrera genética que EFV o RPV. Mantiene su actividad frente a cepas que contienen mutaciones frecuentes como K103N, E138K, Y181C y G190A. DOR selecciona mutaciones en las posiciones 106, 108, 227 y 234, requiriéndose más de una mutación para conferir resistencia. V106A, Y188L y M230L se asocian con una reducción de la susceptibilidad mayor a 10 veces.

#### • **Inhibidores de proteasa**

Los IP presentan una alta barrera genética, por lo que generalmente es necesaria la presencia de más de tres mutaciones para ocasionar resistencia. Las mutaciones más importantes son V11I, V32I, M46I/L, I47A/V, I50V, I54L/M/V, T74P, V82A/F/T/S, I84V/A/C y L90M. DRV es el IP con mayor barrera genética de resistencia y robustez de todos los ARVs. Algunas mutaciones tienen mayor impacto en la susceptibilidad (ej. I50V vs V11I). Es importante destacar que con DRV/b puede aumentarse la dosis para compensar esta disminución de susceptibilidad.

#### **Inhibidores de integrasa**

En la familia de los INI, los de primera generación (RAL y EVG), presentan una baja barrera genética y con alta resistencia cruzada. DTG, BIC y CAB, corresponden a INI de segunda generación, con una barrera genética mayor, que requiere acumulación de mutaciones, y tienen baja resistencia cruzada con los de primera generación. Dentro de los de primera generación, la resistencia a RAL se asocia a las siguientes mutaciones en la integrasa viral y se presenta por tres vías genéticas distintas: N155H, Q148H/K/R e Y143R/H/C. En el caso de EVG, la resistencia ocurre por las vías Q148R/H/K, N155H, T66A/I/K y E92Q/V. Además, se han descrito numerosas mutaciones secundarias que incrementan la resistencia cruzada, pudiendo comprometer además a DTG, BIC y CAB.

Para el caso de los INI de segunda generación, para DTG se requieren varias mutaciones en la integrasa para conferir alto nivel de resistencia. Estudios de resistencia cruzada con RAL y EVG han demostrado que Q148H/R y G140S en combinación con L74I/M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A, o N155H, se asocian con una dismi-

nución de la susceptibilidad en 5 a 20 veces. Al igual que con DRV/b, es posible aumentar la dosis de DTG para mantener su actividad.

BIC está solo disponible en coformulado con TAF/FTC, sin evidencia de aparición de mutaciones de resistencia al fracaso en primera línea en los estudios clínicos. *In vitro* ha demostrado actividad frente a cepas resistentes, incluyendo E92Q+N155H y G140C/S+Q148R/H/K<sup>22</sup>. Se deben considerar las mutaciones cruzadas con el resto de la integrasa, lo que puede afectar su susceptibilidad.

Al momento, DTG es el único INI estudiado en escenarios de rescate de FV con resistencia. Recientemente la FDA ha aprobado el uso de BIC en pacientes con carga viral suprimida, pero con la mutación M184V preexistente.

#### **Otros antiretrovirales**

Lenacapavir (LEN) Un ARV de una nueva familia, inhibidores de la cápside. Se ha descrito resistencia a partir de estudios *in vitro*, en los que se identificaron diversas variantes en la porción de la cápside del gen Gag (L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S y T107N) con una reducción de la susceptibilidad entre 20 y más de 1.000 veces. Siendo de gran relevancia L56I y M66I, que confieren reducción de susceptibilidad en 200 y > 2.700 veces, respectivamente. Ninguna de estas mutaciones corresponde a polimorfismos, por lo que no es necesario realizar estudios de resistencia previo al inicio de este ARV<sup>23</sup>.

Para fostemsavir (FTR), también de una nueva familia de ARVs, inhibidor del acoplamiento, se han descrito sustituciones en gp120 asociados con una disminución en la susceptibilidad a FTR. En el estudio BRIGHTE se observó que en 51% de los participantes que experimentaron FV en la cohorte aleatorizada, presentaron sustituciones en cuatro sitios clave de gp120 (S375, M426, M434 y M475). Es importante mencionar la alta variabilidad de gp120, encontrándose con mayor frecuencia la sustitución S375T en pacientes *naive* y experimentados, la que tiene impacto marginal en la eficacia a FTR<sup>24</sup>. Debido a la alta variabilidad de gp120, no se ha determinado el rol del análisis de las mutaciones que disminuyen la susceptibilidad a FTR.

#### **Cambios de TAR por fracaso**

Frente a pacientes en un primer FV, en general es posible construir esquemas de TAR con dos o tres ARVs activos, especialmente si el cambio de terapia se hace oportunamente. Evidencia actual apoya la opción de armar un esquema que incluya dos ARVs activos, siempre que al menos uno de ellos sea de alta barrera genética (Ej. DTG, DRV/c) o donde se incluyan dos INTR con, al menos, uno de ellos completamente activo, asociado a un tercer ARV de alta barrera como DTG o DRV+refuerzo (ej. TDF/3TC/DTG en presencia de M184V). El inicio de una segunda TAR debe ir acompañado de una eva-

luación, y refuerzo de la adherencia, factor que incide de manera significativa en el fracaso y la resistencia. Se deben preferir los ARVs de más fácil administración en cuanto al número de tabletas y de tomas diarias. En pacientes con más de una terapia previa, la construcción del mejor esquema de tratamiento es más compleja y debe considerarse la acumulación de mutaciones de resistencia en los distintos genotipos y también la historia de toxicidades previas.

Los IP de segunda generación, como DRV, tienen una barrera genética mayor y son activos frente a virus resistentes a los IP de primera generación. Su uso, en conjunto con otros ARVs activos, ha demostrado alta eficacia en pacientes con historia de múltiples ARVs<sup>25</sup>, puede ser utilizado en pacientes experimentados sin evidencia de mutaciones para DRV, en forma de una toma diaria (DRV 800 mg reforzado con RTV o cobicistat). Esta forma de administración ha demostrado no ser inferior a la administración dos veces al día<sup>26</sup>. Sin embargo, en pacientes que presentan mutaciones de resistencia asociadas a DRV debe utilizarse en dosificación dos veces al día (DRV 600 mg + RTV 100 mg c/12 horas). Los estudios POWER 1 y 2 lograron identificar mutaciones asociadas a una respuesta reducida a DRV/r (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V y L89V). Los resultados de estos estudios sugieren que al menos tres mutaciones asociadas a DRV junto a un número elevado de otras mutaciones de resistencia a IPs son necesarias para otorgar resistencia a DRV<sup>27,28</sup>. De acuerdo con un estudio realizado en pacientes en FV, experimentados a IPs, la prevalencia de tres o más mutaciones de resistencia asociadas a DRV fue de 9,3%, mientras que 66% no presentaba estas mutaciones<sup>29</sup>.

De la misma manera, ETR es un INNTR de segunda generación, con una barrera genética mayor que EFV y NVP, activo contra virus resistentes a otros INNTR, y que demostró mayor eficacia que placebo en los estudios DUET 1 y 2<sup>30</sup>.

Los INI de primera generación (EVG reforzado con cobicistat y RAL), no están recomendados para el manejo de pacientes con fracaso virológico debido a su baja barrera genética y alto nivel de resistencia cruzada. Dentro de los INI de segunda generación se encuentran: BIC, el cual, si bien presenta una alta barrera genética y bajo nivel de resistencia, está disponible sólo como coformulado con TAF/FTC y no existen estudios clínicos a la fecha que lo hayan evaluado en este escenario, por lo que no está recomendado, excepto en pacientes virológicamente suprimidos con mutación M184V preexistente. Cabotegravir tampoco tiene evidencia de uso en fracaso virológico. En el caso de DTG se ha generado evidencia en pacientes en FV, tanto en el primer fracaso, como en pacientes experimentados. El estudio DAWNING comparó la respuesta a DTG o LPV/r asociado a dos análogos de nucleósidos

con al menos uno activo, en pacientes experimentando fracaso virológico a TAR de primera línea. Este estudio demostró la superioridad de DTG sobre LPV/r con una tasa de supresión virológica a las 48 semanas de 84 vs 70%, con 4 y 10% de retiro virológico confirmado para DTG y LPV/r y aparición de mutaciones de resistencia a integrasa en dos de los 11 pacientes en el brazo de DTG vs cero en el de LPV/r<sup>31</sup>.

El estudio NADIA realizado en África, que estudió fracaso a primera línea, comparó el uso de DRV/r vs DTG, ambos acompañados de 3TC y aleatorizados para recibir TDF o AZT, sin genotipo. A las 96 semanas, 87% de los pacientes en el grupo de DRV/r y 90% en el grupo de DTG presentaron carga viral < 400 copias/mL, demostrándose la no inferioridad de DTG frente a DRV/r. Es importante mencionar que también se demostró la superioridad de TDF sobre AZT (92 vs 85%)<sup>20</sup>.

D2EFT, un estudio en curso, comparó el uso de DTG + DRV/r vs DRV/r + 2 INTR vs DTG + TDF/XTC, en pacientes experimentando fracaso a esquemas de primera línea. Los resultados a las 48 semanas demostraron que 84,7%, 71,4% y 78%, respectivamente, presentaron carga viral < 50 copias/mL. Siendo DTG + DRV/r superior a DRV/r + 2 INTR<sup>32</sup>.

El estudio SAILING, evaluó la respuesta virológica en adultos experimentando FV, no expuestos a INI y con resistencia al menos a dos clases de ARVs. Los resultados a la semana 48 demostraron supresión virológica (carga viral < 50 copias/mL) en 71% del grupo DTG vs 64% del grupo RAL (p = 0,03), demostrándose la superioridad de DTG sobre RAL<sup>33</sup>.

VIKING-3 fue un estudio en fase III de un solo grupo, cuya finalidad era evaluar un tratamiento basado en DTG en adultos tratados anteriormente con ARVs y con evidencia histórica o actual de resistencia a RAL o EVG. A pesar de la resistencia basal a los INI, DTG 50 mg dos veces al día mantuvo la supresión virológica durante 24 semanas en 69% (carga viral < 50 copias/mL). El 56% de los pacientes mantuvo supresión hasta la semana 48<sup>34,35</sup>.

El estudio TRIO evaluó la eficacia y seguridad de la asociación de ETR + DRV/r + RAL en 103 personas infectadas por VIH-1 experimentados a TAR con resistencia a triple clase de ARVs. A la semana 24 y 48, el 90 y 86% de los pacientes logró carga viral < 50 copias/mL, respectivamente. En el seguimiento a 96 semanas se logró supresión virológica en 88% de los pacientes<sup>36</sup>.

Existen otros fármacos que habitualmente no se utilizan en primera línea y que tienen un rol importante en el rescate de pacientes experimentando fracaso virológico; dentro de estos se encuentran el inhibidor de los correceptores CCR5 (maraviroc, MVC), el inhibidor de la unión (fostemsavir, FTR), el inhibidor de la cápside (lenacapavir, LEN) y el anticuerpo monoclonal anti CD4 (ibalizumab, IBA).

En el caso del MVC, los estudios MOTIVATE 1 y 2<sup>37,38</sup>, fueron estudios fase III, en pacientes infectados con virus con tropismo R5 con resistencia documentada a la TAR. Estos estudios demostraron una respuesta significativa en las ramas de MVC a las 48 semanas, lo que se mantuvo hasta la semana 96<sup>39</sup>. El uso actual de este antiretroviral es mínimo en nuestro país.

Fostemsavir (FTR) es el profármaco del temsavir, un inhibidor de la unión que se une a gp120 e inhibe selectivamente la interacción entre el virus y su receptor CD4, previniendo la unión del virus a la célula. No presenta resistencia cruzada con otras familias y no se afecta por el tropismo viral. Su aprobación y uso se basan en el estudio BRIGHTE, fase III, que evaluó su uso en pacientes en fracaso virológico, altamente experimentados, con no más de dos clases de ARVs disponibles<sup>40</sup>. Los pacientes se dividieron en dos cohortes, la *aleatorizada* con pacientes con uno o dos ARVs completamente activos y la *no aleatorizada* con cero ARV aprobado completamente activo, la cual permitió el uso de otros fármacos en investigación. Los pacientes recibieron FTR + un esquema optimizado. Los resultados a las 48 semanas demostraron una tasa de supresión virológica (carga viral < 40 copias/mL) de 54% en la cohorte aleatorizada y de 38% en la no aleatorizada, lo que se mantuvo hasta la semana 96 (60% y 37%, respectivamente)<sup>41</sup>.

Otro fármaco con mecanismo de acción novedoso es lenacapavir (LEN), que además de la administración oral, permite administración subcutánea de liberación prolongada cada seis meses. Al igual que FTR, está aprobado para pacientes con multiresistencia a ARVs. LEN es un inhibidor selectivo de la función de la cápside del VIH, se une a las subunidades proteicas de la cápside, interfiriendo con múltiples pasos del ciclo de vida viral mediados por ésta (captación nuclear de ADN proviral, ensamblaje y liberación del virus, y la formación del núcleo de la cápside). Su evidencia se basa en un estudio fase III, CAPELLA, que enroló 72 pacientes altamente experimentados, con virus multiresistente, experimentando fracaso virológico<sup>42</sup>. Los pacientes se dividieron en dos cohortes (cohorte 1: comparó inicialmente 14 días de LEN oral o placebo adicional al esquema en fracaso; cohorte 2: todos iniciaron con LEN oral más esquema optimizado). El tratamiento consistió en LEN oral (600 mg días 1 y 2, 300 mg día 8), seguido de LEN subcutáneo en el día 15 y luego cada 6 meses, acompañado de un esquema optimizado. A la semana 26, 81% de la cohorte 1 tenía carga viral < 50 copias/mL (89% < 200 copias/mL), manteniéndose en 83% a la semana 52 (86% < 200 copias/mL); cabe mencionar que de los pacientes que tenían al menos dos ARVs activos, la eficacia virológica se observó en 94% de los pacientes y en 67% de los que no tenía ningún ARV activo en el esquema optimizado. La cohorte 2, presentó tasas de éxito virológico de 83% a la semana 26 y de 72% a la semana 52<sup>43</sup>. Respecto a la

resistencia, 22 pacientes cumplieron criterios para análisis de resistencia, de los cuales 9 presentaron mutaciones de resistencia asociadas a la cápside; de estas mutaciones, parece ser importante la M66I presente en 6 pacientes (1 paciente tenía asociada N74D), los otros pacientes presentaron: Q67H + K70R; K70H y Q67H.

Ibalizumab (IBA) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 dirigido contra el dominio 2 del receptor CD4, impidiendo la fijación y la entrada del virus a las células. IBA está aprobado para el tratamiento de pacientes multiresistentes, asociado a otros ARV. El estudio fase III TMB-301, de brazo único, enroló 40 pacientes altamente experimentados, con virus multiresistente en FV al esquema actual, quienes recibieron IBA + esquema optimizado. A la semana 25 se observó que 43% de los pacientes logró carga viral < 50 copias/mL (50% con carga viral < 200 copias/mL). En el estudio de extensión con 27 pacientes, 59% presentó carga viral < 50 copias/mL a la semana 48 (63% con carga viral < 200 copias/mL) y 56% a la semana 96. Está descrito que los pacientes que fallan con IBA, la mayoría se asocia con una menor susceptibilidad al fármaco, dada por cambios genotípicos en la secuencia *env* asociado a la pérdida de sitios de glicosilación ligada a N (PSGN) en el *loop* V5 de gp120<sup>44,45</sup>.

Al momento de la publicación de esta Guía, lenacapavir e ibalizumab no se encuentran disponibles en el país (Tabla 16).

### Recomendaciones finales

- Considere FV con carga viral > 200 copias/mL en dos determinaciones consecutivas
- El cambio de TAR por FV debe hacerse precozmente, para prevenir la acumulación de mutaciones que puedan comprometer futuras opciones
- Realice genotipo al primer FV, como en posteriores y en pacientes vírgenes a TAR que vayan a iniciar TAR con EFV, RPV o inhibidores de integrasa de primera generación.
- Realice genotipo a integrasa en pacientes en FV con esquemas de ARVs que contengan RAL, EVG, DTG, BIC o CAB.
- En FV en paciente con exposición a múltiples ARVs, considere un esquema TAR de rescate que incluya al menos dos fármacos completamente activos e idealmente tres, según genotipo e incorporar siempre DTG o IP reforzado, de preferencia DRV/r.
- Considere reciclar análogos de nucleósidos y utilizar nuevos miembros de las familias de ARVs a los que se ha evidenciado resistencia (ej. ETR, DRV, DTG) y ARVs con mecanismos de acción únicos (MVC, FTR, LEN, IBA).

Si el FV ocurre en un esquema de 2° o 3° línea, es recomendable asesorarse por expertos, además de lo mencionado en estas recomendaciones.

**Tabla 16. Recomendación de tratamientos para pacientes en fracaso virológico según mutaciones asociadas a resistencias**

Resistencias presentadas más comunes	Recomendación de terapia
Presencia de mutación M184V/I (Resistencia a 3TC y FTC)	TDF o TAF + 3TC o FTC + DTG dosis única o TDF o TAF + 3TC o FTC + DRV/c dosis única o DTG dosis única + DRV/c dosis única
Presencia de mutaciones a INNTR (Resistencia a EFV, NVP, RPV o DOR), con o sin la mutación M184V/I	TDF o TAF + 3TC o FTC + DTG dosis única o TDF o TAF + 3TC o FTC + DRV/c dosis única o DTG dosis única + DRV/c dosis única o OBR + ETR (según puntaje genotípico)
Presencia de mutaciones que confieran resistencia a INI de <b>primera generación</b> (RAL y EVG)*, con o sin la mutación M184V/I y con o sin mutaciones que confieran resistencia a INNTR	TDF o TAF + 3TC o FTC + DTG dosis única o TDF o TAF + 3TC o FTC + DRV/c dosis única o DTG dosis única + DRV/c dosis única
*Sin impacto en susceptibilidad a DTG	DTG dosis única + DRV/c dosis única
Presencia de mutaciones que confieran resistencia <b>baja o intermedia</b> a INI de <b>segunda generación</b> (DTG o BIC), con o sin la mutación M184V/I y con o sin mutaciones que confieran resistencia a INNTR.	TDF o TAF + 3TC o FTC + DTG doble dosis (50 mg cada 12 horas) o TDF o TAF + 3TC o FTC + DRV/c dosis única o DTG doble dosis + DRV/c dosis única
Presencia de mutaciones que confieran resistencia <b>alta</b> a INI de <b>segunda generación</b> (DTG o BIC), con o sin la mutación M184V/I y con o sin mutaciones que confieran resistencia a INNTR, sin resistencia a IP	TDF o TAF + 3TC o FTC + DRV/c dosis única o DRV/c dosis única + fostemsavir
Presencia de mutaciones que confieran resistencia a IP (sin resistencia a DRV), con o sin la mutación M184V, con o sin mutaciones que confieran resistencia a INNTR y sin mutaciones a INI	TDF o TAF + 3TC o FTC + DTG dosis única o TDF o TAF + 3TC o FTC + DRV/c dosis única o DTG dosis única + DRV/c dosis única
Presencia de mutaciones IP que confieran resistencia a DRV, sin resistencia a INI segunda generación, con o sin mutación M184V y con o sin mutaciones que confieran resistencia a INNTR.	TDF o TAF + 3TC o FTC + DTG dosis única o TDF o TAF + 3TC o FTC + DRV/r, en dosis de: (DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12 horas) o DTG dosis única + DRV/r, en dosis de: (DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12 horas)
Otros escenarios de múltiples resistencias	Evaluar caso a caso según genotipo considerar fostemsavir + OBR

3TC = lamivudina; FTC = emtricitabina; TDF = tenofovir difumarato; TAF = tenofovir alafenamida; DTG = dolutegravir; DRV/c = darunavir/cobicistat; INNTR = inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa; EFV = efavirenz; NVP = nevirapina; RPV = rilpivirina; DOR = doravirina; OBR = *optimized background regimen* (régimen optimizado); ETR = etravirina; RAL = raltegravir; EVG = elvitegravir; IP = inhibidor de proteasa; INI = inhibidor de integrasa.

### Referencias bibliográficas

- May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007; 21 (9): 1185-97. doi: 10.1097/QAD.0b013e328133f285.
- Cesar C, Jenkins CA, Shepherd BE, Padgett D, Mejia F, Ribeiro SR, et al. Incidence of virological failure and major regimen change of initial combination antiretroviral therapy in the Latin America and the Caribbean: an observational cohort study. *The Lancet HIV* 2015; 2 (11): e492-e500. doi: 10.1016/s2352-3018(15)00183-6.
- Álvarez H, Rava M, Martínez C, Portilla J, Peraire J, Rivero A, et al. Predictors of low-level HIV viraemia and virological failure in the era of integrase inhibitors: A Spanish nationwide cohort. *HIV Medicine* 2022; 23 (8): 825-36. doi: 10.1111/hiv.13265.
- Cuzin L, Flandre P, Allavena C, Palich R, Duvivier C, Becker A, et al. Low-level viral loads and virological failure in the integrase strand transfer era. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78 (4): 1111-6. doi: 10.1093/jac/dkad056.
- Nance R, Vannappagari V, Smith K, Johannes CB, Calingaert B, Saltus CW, et al. Virologic failure among people living with HIV initiating dolutegravir-based versus other recommended regimens in real-world clinical care settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019 Aug 15; 81(5): 572-7. doi: 10.1097/QAI.0000000000002075.
- Mamo A, Assefa T, Negash W, Tekalegn Y, Sahiledengle B, Teferu Z, et al. Virological and immunological antiretroviral treatment failure and predictors among hiv positive adult

- and adolescent clients in Southeast Ethiopia. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care* 2022; 14: 73-85. doi: 10.2147/hiv.S354716.
7. Gomez C, Madrigal-Cadavid J, Giraldo PA, Abad JM, Serna JA, Segura A, et al. Factors associated with virologic failure in HIV patients on antiretroviral therapy. *Farm Hosp* 2022; 46 (5): 282-9. PMID: 36183228
  8. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services [Sección:H1-32]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Último acceso: Octubre 2023.
  9. EACS guidelines Version 11.1, October 2022. [Pag 17]. Disponible en [https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1\\_final\\_09-10.pdf](https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf). Último acceso: Octubre 2023.
  10. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>.
  11. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, Landovitz RJ, Smith DM, Eaton EF, 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. doi: 10.1001/jama.2022.22246.
  12. Hanners EK, Benitez-Burke J y Badowski ME. HIV: how to manage low-level viraemia in people living with HIV. *Drugs Context* 2022; 11 doi: 10.7573/dic.2021-8-13.
  13. Zhang T, Ding H, An M, Wang X, Tian W, Zhao B, et al. Factors associated with high-risk low-level viremia leading to virologic failure: 16-year retrospective study of a Chinese antiretroviral therapy cohort. *BMC Infect Dis* 2020; 20 (1): 147. doi: 10.1186/s12879-020-4837-y.
  14. Chen GJ, Sun HY, Chang SY, Cheng A, Huang YS, Huang SH, et al. Incidence and impact of low-level viremia among people living with HIV who received protease inhibitor- or dolutegravir-based antiretroviral therapy. *Int J Infect Dis* 2021; 105 147-51. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.045.
  15. Fleming J, Mathews WC, Rutstein RM, Aberg J, Somboonwit C, Cheever LW, et al. Low-level viremia and virologic failure in persons with HIV infection treated with antiretroviral therapy. *AIDS* 2019; 33 (13): 2005-12. doi: 10.1097/QAD.0000000000002306.
  16. Qin S, Lai J, Zhang H, Wei D, Lv Q, Pan X, et al. Predictive factors of viral load high-risk events for virological failure in HIV/AIDS patients receiving long-term antiviral therapy. *BMC Infect Dis* 2021; 21 (1): 448. doi: 10.1186/s12879-021-06162-z.
  17. Clutter D, Jordan M, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infect Genet Evol.* 2016 Dec; 46: 292-307. doi: 10.1016/j.meegid.2016.08.031
  18. Villalobos C, Ceballos ME, Ferrer M y Palma C. Drug resistance mutations in proviral DNA of HIV-infected patients with low level of viremia. *J Clin Virol* 2020; 132 104657. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104657.
  19. Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, Charpentier C, Gunthard HF, Paredes R, et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med* 2022; 30 (4): 559-74. doi:
  20. Paton NI, Musaazi J, Kityo C, Walimbwa S, Hoppe A, Balyegisawa A, 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-e93. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00092-3.
  21. Paton NI, Musaazi J, Kityo C, Walimbwa S, Hoppe A, Balyegisawa A, et al. Dolutegravir or darunavir in combination with zidovudine or tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med* 2021; 385 (4): 330-41. doi: 10.1056/NEJMoa2101609.
  22. Tsiang , Jones G, Goldsmith J, Mulato A, Hansen D, Kan E, et al. Antiviral activity of bictegravir (GS-9883), a novel potent HIV-1 integrase strand transfer inhibitor with an improved resistance profile. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Dec; 60(12): 7086-7097. doi: 10.1128/AAC.01474-16.
  23. VanderVeen L, Margot N, Naik V, Rhee M y Callebaut C. Activity and resistance characterization of the HIV CAPSID inhibitor lenacapavir. Presentado en 28th Virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection (CROI 2021). Disponible en: <https://www.croiconference.org/abstract/activity-and-resistance-characterization-of-the-hiv-capsid-inhibitor-lenacapavir/>.
  24. Muccini C, Canetti D, Castagna A y Spagnuolo V. Efficacy and safety profile of fostemsavir for the treatment of people with human immunodeficiency virus-1 (HIV-1): current evidence and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2022; 16 297-304. doi: 10.2147/DDDT.S273660.
  25. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007; 370 (9581): 49-58. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61049-6.
  26. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K, et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011; 25 (7): 929-39. doi: 10.1097/QAD.0b013e328345ee95.
  27. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007; 369 (9568): 1169-78. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60497-8.
  28. McKeage K, Perry CM y Keam SJ. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs* 2009; 69 (4): 477-503. doi: 10.2165/00003495-200969040-00007.
  29. Poveda E, de Mendoza C, Martin-Carbonero L, Corral A, Briz V, Gonzalez-Lahoz J, et al. Prevalence of darunavir resistance mutations in HIV-1-infected patients failing other protease inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60 (4): 885-8. doi: 10.1093/jac/dkm276.
  30. Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther* 2010; 15 (7): 1045-52. doi: 10.3851/IMP1662.
  31. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, Zhang F, Hidalgo JA,

- Mamedova E, 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): 253-64. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30036-2.
32. Matthews G, Borok M, Eriobou N, Kaplan R, Kumarasamy N, Avihingsanon A, et al. D2EFT: dolutegravir and darunavir evaluation in adults failing first-line HIV therapy. Presentado en 30th Virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection (CROI 2023). Disponible en: <https://www.croiconference.org/abstract/d2eft-dolutegravir-and-darunavir-evaluation-in-adults-failing-first-line-hiv-therapy/>.
  33. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldryakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013; 382 (9893): 700-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61221-0.
  34. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, 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. doi: 10.1093/infdis/jiu051.
  35. Cohen C, Davis K y Meyers J. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 11-15 November 2012, Glasgow, UK. *J Int AIDS Soc* 2012; 15 Suppl 4 (Suppl 4): 18060-301. doi: 10.7448/IAS.15.6.1806018060.
  36. Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yeni P, et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59 (5): 489-93. doi: 10.1097/QAI.0b013e31824bb720.
  37. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359 (14): 1429-41. doi: 10.1056/NEJMoa0803152.
  38. Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, Konourina I, Hoepelman AI, Lampiris H, et al. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359 (14): 1442-55. doi: 10.1056/NEJMoa0803154.
  39. Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, Fatkenheuer G, Nelson M, Heera J, et al. Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55 (5): 558-64. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181ee3d82.
  40. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina JM, et al. Fostemsavir in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2020; 382 (13): 1232-43. doi: 10.1056/NEJMoa1902493.
  41. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, Aberg JA, Pialoux G, Cahn P, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHTE study. *Lancet HIV* 2020; 7 (11): e740-e51. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30240-X.
  42. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, Castagna A, Richmond GJ, Sinclair GI, et al. Capsid inhibition with lenacapavir in multidrug-resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2022; 386 (19): 1793-803. doi: 10.1056/NEJMoa2115542.
  43. Ogbuagu O, Segal-Maurer S, Ratanasuwan W, Avihingsanon A, Brinson C, Workowski K, et al. Efficacy and safety of the novel capsid inhibitor lenacapavir to treat multidrug-resistant HIV: week 52 results of a phase 2/3 trial. *Lancet HIV* 2023; 10 (8): e497-e505. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00113-3.
  44. Emu B, Fessel J, Schrader S, Kumar P, Richmond G, Win S, et al. Phase 3 study of ibalizumab for multidrug-resistant HIV-1. *N Engl J Med* 2018; 379 (7): 645-54. doi: 10.1056/NEJMoa1711460.
  45. Chahine EB y Durham SH. Ibalizumab: The first monoclonal antibody for the treatment of HIV-1 infection. *Ann Pharmacother* 2021; 55 (2): 230-9. doi: 10.1177/1060028020942218.

## Capítulo 15. Terapia antirretroviral de inicio en menores de 18 años

Según datos de ONUSIDA 2021, se estima que en el mundo viven aproximadamente 1,7 millones de niños, niñas y adolescentes (NNA) con VIH hasta los 15 años, representando 5% de la población infectada. Sin embargo, los fallecidos representan 15% del total de fallecidos relacionados a SIDA, en gran parte, porque el acceso al TAR en ellos es menor en comparación a la población adulta<sup>1</sup>. En datos de ONUSIDA 2022, solo 57% de los NNA que viven con VIH tienen acceso a TAR<sup>2</sup>. Existe menos información e investigación de TAR en NNA comparado con adultos, y las recomendaciones de terapia provienen en gran parte de la extrapolación de la evidencia encontrada en adultos.

Los objetivos de la TAR en NNA son:

- Disminuir las infecciones oportunistas y mortalidad.
- Maximizar el crecimiento a largo plazo.
- Lograr un adecuado neurodesarrollo.
- Lograr y mantener el menor reservorio viral.
- Alcanzar y mantener el mejor estatus inmunológico.

A todos los NNA diagnosticados con infección por VIH se recomienda inicio de TAR lo antes posible, independiente de la edad, recuento de LTCD4+ o carga viral de VIH, excepto pacientes con meningitis por *Cryptococcus*, *Mycobacterium avium complex* diseminado, retinitis por citomegalovirus o tuberculosis diseminada o de sistema nervioso central<sup>3</sup>. En relación al momento de iniciar TAR en estas infecciones oportunistas, la evidencia es controversial, basada en opinión de expertos y extrapolada de estudios de adultos, pero las guías norteamericanas pediátricas sugieren retrasar el inicio de la TAR dos semanas posteriores a la terapia antimicrobiana específica del oportunista. En NNA con TB y compromiso de sistema nervioso central, la opinión de los expertos es iniciar la TAR tras dos a ocho semanas de comenzado el

tratamiento anti tuberculoso<sup>4</sup>. El inicio precoz de TAR en NNA ha demostrado muchos beneficios; disminución del reservorio viral, control de la replicación viral antes del posible desarrollo de sub-especies virales más patogénicas o con mutaciones que confieran resistencia, y preservación de la función inmune<sup>5,6,7</sup>. Es recomendable realizar estudio de genotipificación basal previo al inicio de TAR dado la exposición materna o del lactante a ARVs (considerando que más de 90% de los NNA adquirieron el virus en forma vertical de su madre), y posteriormente ajustar el esquema en caso de que hubiera mutaciones que confieren resistencia. En recién nacidos con alto riesgo de transmisión vertical, algunas guías internacionales recomiendan inicio de terapia presuntiva, incluso sin tener confirmado el diagnóstico de la infección, con el objetivo de disminuir el reservorio viral<sup>3,8</sup>. Para lactantes bajo 12 meses de edad con infección por VIH, el inicio debe ser urgente, es decir, inmediatamente o a los pocos días de recibido el diagnóstico, ya que tienen mayor riesgo de evolucionar a progresores rápidos<sup>5</sup>. Dado que la adherencia a la TAR iniciada en la niñez será para toda la vida y la adherencia depende principalmente de un tercero (cuidador/tutor), es altamente recomendable en forma paralela a su inicio, evaluar barreras a la adherencia y el soporte social familiar, para prevenir el desarrollo de resistencia a ARVs que limiten las opciones terapéuticas a futuro.

A diferencia de un adulto, hay que considerar que tanto el sistema nervioso central como el musculo-esquelético

están en pleno desarrollo, por lo cual la llegada al sistema nervioso central y las distintas toxicidades a largo plazo asociadas a algunos ARV son importantes en la edad pediátrica<sup>9</sup>.

Un ejemplo importante de las potenciales toxicidades de ARV en NNA versus adultos es el uso de tenofovir disoproxil fumarato (TDF), el que, a diferencia de los adultos, no es de primera opción en población pediátrica, por su eventual toxicidad en la mineralización ósea en un sistema óseo esquelético que está en pleno desarrollo<sup>10,11</sup>

Lamentablemente a nivel mundial hay poca disponibilidad de ARVs en presentación pediátrica, y algunas de estas no tienen buena palatabilidad. Además, a la fecha de esta publicación, muchos de los fármacos no se encuentran disponibles en Chile.

La selección de la TAR de inicio se debe individualizar considerando varios factores; características del esquema propuesto (potencia antiviral, toxicidades, penetración en distintos tejidos), características del paciente (edad, capacidad de deglutir comprimidos, compromiso de SNC por el VIH), potenciales efectos adversos a corto y mediano plazo, las preferencias del paciente y su familia y los resultados del estudio de la genotipificación del virus.

Se recomienda iniciar un esquema TAR con tres ARVs: un esqueleto con dos INTR más un tercer fármaco que puede ser un INI o INNTR o un IP reforzado<sup>3,9,12</sup> (Tablas 17 y 18).

**Tabla 17. Terapia antirretroviral de primera línea en NNA que viven con VIH**

Edad	Esqueleto		Tercera droga	
	Preferido	Alternativo	Preferido	Alternativo
0-4 semanas	ZDV + 3TC	ABC + 3TC	LPV/r NVP	RAL
4 sem - 3 años	ABC + 3TC	ZDV + 3TC TAF + FTC	DTG	LPV/r NVP RAL
3-6 años	ABC + 3TC TAF + 3TC	ZDV + 3TC TDF + 3TC ó FTC	DTG BIC	DRV/r EFV LPV/r NVP RAL
6-12 años	ABC + 3TC TAF + FTC	TDF + 3TC ó FTC	DTG BIC	DRV/r EFV EVG/c RAL
> 12 años	ABC + 3TC TAF + FTC	TDF + 3TC ó FTC	BIC DTG	DRV/r EFV RAL RPV

NNA: niños, niñas y adolescentes; ZDV: zidovudina; 3TC: lamivudina; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NVP: nevirapina; RAL: raltegravir; ABC: abacavir; DTG: dolutegravir; DRV/r: darunavir/ritonavir; EFV: efavirenz; BIC: bictegravir; TAF: tenofovir alafenamida; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; FTC: emtricitabina; EVG/c= elvitegravir/c; RPV: rilpivirina.

**Tabla 18. Dosis y formulación de antirretrovirales de uso común disponibles en niños<sup>3,12,13,14,15</sup>**

Familia	Fármaco	Presentaciones pediátricas	Dosis	Edad/peso mínimo	Observaciones	
INTR	AZT	Jarabe 10 mg/mL	4 mg/kg c/12 h	< 28 días	El comprimido se puede disolver en agua (sabor amargo). Vigilar anemia	
		Comprimido 300 mg	240 mg/m <sup>2</sup> c/12 h	≥ 28 días		
			300 mg c/12 h	≥ 28 kg		
	3TC	Jarabe 10 mg/mL	2 mg/kg c/12 h	< 28 días	Los comprimidos pueden triturarse y mezclarse con un poco de agua o comida. Se puede usar cada 24 horas en mayores de 3 años	
		Comprimido 150 mg	4 mg/kg/dosis c/12 h	> 4 sem a < 3 meses		
			5 mg/kg/dosis c/12 hrs o 10 mg/kg c/24 h	> 3 meses		
			150 mg c/12 hrs o 300 mg c/24 h	≥ 25 kg		
	ABC	Jarabe 20 mg/mL	4 mg/kg c/12 h	< 3 meses	Solicitar HLA B-5701 previo. Los comprimidos pueden triturarse y mezclarse con un poco de agua o comida.	
		Comprimido 300 mg	8 mg/kg c/12 h o 16 mg/kg c/24 h	≥ 3 meses		
			300 mg c/12 h o 600 mg c/24 h	≥ 25 kg		
	TDF	Comprimido 300 mg		8 mg/kg c/24 h	≥ 2 años/ 10 kg	Se puede triturar el comprimido y dispersar en agua. Se puede utilizar jugo de naranja para enmascarar el sabor amargo.
				300 mg c/24 h	≥ 12 años/ 35 kg	
TAF	Comprimido 25 mg		25 mg c/24 h	≥ 6 años o 25 kg	Sólo disponible como dosis fija en co-formulado	
INNTR	NVP	Jarabe 10 mg/mL	6 mg/kg c/12 h	RN a < 4 sem	Vigilar toxicidad hepática y rash. Aprobado desde 32 semanas edad gestacional.	
			200 mg/m <sup>2</sup> c/12 h	≥ 4 sem		
			200 mg c/12 h	≥ 25 kg		
	EFV	Comprimido 200 mg	10 a 15 kg: 200 mg dosis c/24 h	Uso > 3 años/ > 10 kg	No administrar con alimentos ricos en grasas (aumenta biodisponibilidad y efectos adversos sobre SNC).	
Comprimido 600 mg		20 a 25 kg: 300 mg dosis c/24 h 25 a 40 Kg: 400 mg dosis c/24 h > 40 kg: 600 mg c/24 h				
IP	LPV/r	Jarabe 80 mg/20 mg/mL	300 mg/75 mg/m <sup>2</sup> /dosis c/12 h	14 días de vida y 42 semanas postnatal	Se recomienda administrar la solución con alimentos ácidos. Los comprimidos no deben triturarse.	
		Comprimido 200 mg/50 mg	400/100 mg c/12 h	≥ 12 meses a 18 años.		
	DRV	Comprimido 400 mg	375 mg	> 3 años/ > 15 y 30 kg	Administrar con alimentos. Se puede triturar.	
		Comprimido 600 mg	800 mg 600 mg	> 3 años/ > 40 kg		
	ATV	Comprimido 150 mg		200 mg/100 mg	> 6 años/ 15-35 kg	Administrar con alimentos. Se puede triturar.
				300 mg/100 mg	> 6 años/ > 35 kg	
INI	RAL	Formulación dispersable 25 y 100 mg	4 mg c/12 h	≥ 4 semanas/ > 2 kg	Los comprimidos pueden triturarse y administrarse con agua. Formulación dispersable pediátrica no disponible en Chile. Dosis de formulaciones pediátricas no es bioequivalente a presentación adulto	
		Comprimido 400 mg	400 mg c/12 h	> 25 kg		
		Comprimido 600 mg	1.200 mg c/24 h	> 40 kg		
	DTG	Formulación dispersable 10 mg (pediátrico)	5 mg c/24 h	4 sem/3-6 kg	Administrar con o sin alimentos. Separar la administración de cationes bivalentes 6 hrs antes ó 2 hrs después. Con antecedentes de mutaciones de resistencia a INI, administrar DTG 50 mg c/12 hrs. Comprimido recubierto (adulto) no es bioequivalente a presentación pediátrica	
			15 mg/24 h	6 a 10 kg		
		Comprimido 50 mg (tableta adulto)	20 mg c/24 h	10 a 14 kg		
			25 mg c/24 h	14 a < 20 kg		
			50 mg c/24 h de tableta adulto	> 12 años/ > 20 kg		

INTR = inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa, INNTR = inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa, IP = inhibidor de proteasa, INI = inhibidor de integrasa; AZT = zidovudina; 3TC = lamivudina; ABC = abacavir; TDF = tenofovir disoproxil fumarato; TAF = tenofovir alafenamida fumarato; NVP = nevirapina; EFV = efavirenz; LPV/r = lopinavir/r; DRV = darunavir; ATV; RAL = raltegravir; DTG = dolutegravir.

## Referencias bibliográficas

- UNAIDS data. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC3032\\_AIDS\\_Data\\_book\\_2021\\_En.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC3032_AIDS_Data_book_2021_En.pdf).
- The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2023/global-aids-update-2023>.
- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV Infection. Department of Health and Human Services [E1-11]. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv>. Último acceso: Abril 2023.
- Panel on Opportunistic Infections in Children With and Exposed to HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in children with and exposed to HIV. Department of Health and Human Services. Update July 3, 2024. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-opportunistic-infection>. Acceso septiembre 2024
- Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2233-44. doi: 10.1056/NEJMoa0800971.
- Crowell CS, Huo Y, Tassiopoulos K, Malee KM, Yogev R, Hazra R, et al. Early viral suppression improves neurocognitive outcomes in HIV-infected children. *AIDS* 2015; 29 (3): 295-304. doi: 10.1097/QAD.0000000000000528.
- Massanella M, Puthanakit T, Leyre L, Jupimai T, Sawangsinth P, de Souza M, et al. Continuous prophylactic antiretrovirals/antiretroviral therapy since birth reduces seeding and persistence of the viral reservoir in children vertically infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2021; 73 (3): 427-38. doi: 10.1093/cid/ciaa718.
- 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/5f1aab1ab9aba/BHIVA-Pregnancy-guidelines-2020-3rd-interim-update.pdf>. Último acceso: Noviembre 2023.
- Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Med* 2018; 19 (1): e1-e42. doi: 10.1111/hiv.12217.
- Aurpibul L y Puthanakit T. Review of tenofovir use in HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34 (4): 383-91. doi: 10.1097/INF.0000000000000571.
- O'Rourke J, Townsend CL, Milanzi E, Collins IJ, Castro H, Judd A, et al. Effectiveness and safety of tenofovir alafenamide in children and adolescents living with HIV: a systematic review. *J Int AIDS Soc* 2023; 26 (2): e26037. doi: 10.1002/jia2.26037.
- EACS guidelines Version 12.0, October 2023. Disponible en <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>. Último acceso: enero 2024.
- ARV (Abacavir, Lamivudina, etc). Disponible en Micromedex Drug Reference para Android iOS (Versión 4.5.0). <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/>
- Antiretroviral/HIV drug dosing for children and adolescents 2022-23 - Imperial College Healthcare NHS Trust Disponible en <https://www.chiva.org.uk/wp-content/uploads/2023/02/ICH-Paed-HIV-Dosing-2022-v7-FINAL.pdf> Último acceso: enero 2024
- Turkova A, White E, Mujuru HA, Kekitiinwa AR, Kityo CM, Violari A, et al. Dolutegravir as first- or second-line treatment for HIV-1 infection in children. *N Engl J Med* 2021; 385 (27): 2531-43. doi: 10.1056/NEJMoa2108793.

## Capítulo 16. Terapia antirretroviral en cambios o simplificaciones en menores de 18 años

En Chile, tanto el inicio como el cambio del TAR en niños, niñas y adolescentes (NNA) se evalúa de forma centralizada con el Ministerio de Salud (División de Prevención y Control de Enfermedades, DIPRECE) junto a un Comité asesor experto, que sesiona periódicamente de modo teleconferencia/virtual. A partir del año 2020, el Comité asesor del TAR pediátrico del MINSAL revisa todos los NNA que se atienden en centros de referencia pediátrica, y ha avanzado enormemente en la simplificación de los esquemas de TAR (Tabla 19).

*La indicación de cambios de TAR puede estar dada por simplificación, fracaso virológico, fracaso inmunológico o toxicidad.*

### Cambios de TAR por simplificación

En la medida que un NNA que vive con VIH va incrementando de peso, o adquiere la posibilidad de deglutir comprimidos, se recomienda simplificar el número de ARVs, cambiar a fármacos con mejor perfil de seguridad, y buscar esquemas que permitan una mejor adherencia, en especial previo a la adolescencia, período en que la adherencia a la terapia representa un mayor desafío<sup>1</sup>. Se debe considerar las preferencias del paciente y su familia. Por ejemplo, pasar a co-formulados AZT/3TC, ABC/3TC, ABC/3TC/DTG ó TDF/3TC/DTG. También se puede simplificar pasando de jarabes (que en ocasiones alcanzan volúmenes importantes al día), a comprimidos que se puedan fraccionar (ver capítulo Terapia antirretroviral de inicio en menores de 18 años).

### Cambios de TAR por fracaso virológico o inmunológico

*Definiciones<sup>2</sup>:*

- *Respuesta virológica incompleta:*
  - a. Disminución de la CV de VIH  $\leq 1,0$  Log del nivel inicial luego de 8-12 semanas de iniciada la TAR.

- b. CV de VIH detectable ( $> 50$  copias/mL) a los 6 meses de iniciada la TAR
- *Falla virológica*: dos cargas virales de VIH consecutivas  $> 200$  copias/mL con una diferencia de al menos tres meses, con verificación de la adherencia, a los 12 meses de iniciada la TAR.
- *Respuesta inmunológica incompleta*:
  - a. Aumento  $< 5$  puntos en el porcentaje de LTCD4+ en menores de 5 años (con inmunodepresión profunda,  $CD4 < 5\%$ ).
  - b. Aumento  $< 50$  cél/mm<sup>3</sup> en los mayores de 5 años (con menos de 200 LTCD4+/mm<sup>3</sup>), en el primer año del TAR.
- Fracaso inmunológico:
  - a. Descenso  $> 5$  puntos en el porcentaje de LTCD4+ respecto al nivel previo del inicio del TAR independientemente de la edad.
  - b. Persistencia de recuento LTCD4+  $< 200$  en menores de 5 años ó  $< 100$  en  $> 5$  años.

Ante una respuesta inmunológica o virológica incompleta o fracaso inmunológico o virológico se debe evaluar:

- La adherencia: en este escenario es fundamental el seguimiento psicosocial por parte del equipo de psicólogos y trabajadores sociales y las entrevistas que se puedan generar con la familia o red de apoyo del menor.
- Presencia de interacciones medicamentosas o con alimentos: Estas pueden ser evaluadas y/o detectadas en las entrevistas con los Químicos Farmacéuticos de los centros de salud, de modo de educar a los padres de NNA y poder así prevenirlas.
- Presencia de otras infecciones oportunistas

Si se corrigen estos factores y el NNA persiste con falla virológica, en especial con CV de VIH  $> 1.000$  copias/mL, se sugiere:

- Solicitar estudio de genotipificación y utilizar la base de datos de Stanford (Stanford University HIV Drug Resistance Database) para su interpretación (acceso en: <https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-patterns/>)
- En casos de falla virológica con CV de VIH  $< 1.000$  copias/mL, considerar el estudio de ADN proviral, e interpretar los genes de resistencia identificados en la base de datos de Stanford.

Como conceptos generales, al iniciar o cambiar esquemas TAR, en lo posible se evita el uso de co-formulados con TDF en pacientes bajo 18 años de edad (preferir TAF), en especial mujeres, por su potencial toxicidad en la mineralización ósea, considerando que es un sistema musculoesquelético aún en pleno desarrollo, a menos que por potencia antirretroviral o presencia de mutaciones a otros ARV se deba usar<sup>3,4</sup>.

Ante un fracaso un virológico, se deben evaluar cambio en el “esqueleto” y el tercer ARV<sup>2,5-9</sup>, de acuerdo a las mutaciones de resistencia identificados en los estudios de genotipificación (Ver capítulo Terapia antirretroviral en adultos con resistencia a fármacos antirretrovirales).

### Optimizando “el esqueleto”

- Si hay pruebas de resistencia disponibles, utilice los resultados para guiar la elección de dos INTR. Está bien establecido que, la presencia de la mutación de resistencia M184V causa un alto nivel de resistencia tanto a FTC como a 3TC. Sin embargo, aún se recomienda el uso continuo de FTC o 3TC en presencia de esta mutación (especialmente si minimiza la cantidad de comprimidos), ya que se asocia con una mayor susceptibilidad a tenofovir y AZT, además de un bajo fitness viral, siempre y cuando haya al menos dos ARVs activos.
- Si se demuestra resistencia a los INTR, las opciones preferidas son 3TC o FTC con TAF o TDF. Si TAF o TDF no están disponibles o están contraindicados, se puede considerar el AZT, pero se deben evaluar periódicamente alternativas a AZT para eliminarlas del régimen lo antes posible debido al potencial riesgo de toxicidad medular.
- Si las pruebas de resistencia no están disponibles, cambie (o continúe) a TDF o TAF (o AZT según lo anterior) con 3TC o FTC.

### Tercer antirretroviral

- Falla a INNTR de primera línea:
  - Cambiar a INI con alta barrera genética (ej DTG ó BIC) o un IP/potenciado (IP/p), con optimización de dos INTR.
  - Si la carga viral es alta y la resistencia afecta a los INTR, se debe considerar usar un régimen con al menos dos fármacos 100% activos (p. ej. INI con IP/p y 2 INTR).
- Falla a IP/p de primera línea:
  - Si no hay resistencia significativa a los IP, se debe considerar continuar con IP/p (considere cambiar a DRV/p) con dos INTR optimizados, o coformulado basado en IP/p para reducir la carga de pastillas.
  - Se debe considerar el cambio a INI con alta barrera a la resistencia (es decir, DTG o BIC).
  - Se debe considerar la formulación combinada (en una sola tableta) basada en INI o IP/p con dos INTR para reducir la cantidad de comprimidos (por ejemplo, DRV/p (sólo en ausencia de resistencia significativa a IP), DTG o BIC).
- Falla a INI en primera línea:
  - Si las pruebas de resistencia demuestran que no hay resistencia a INI, considere continuar con INI de alta barrera a la resistencia asociado a dos INTR optimizados.

Tabla 19. Co-formulados de uso común disponibles en pediatría<sup>5</sup>

Co-Formulado	Presentaciones	Dosis (mg)	Peso/edad mínimos	Observación
ABC/3TC	Comprimido	600/300	25 kg	Solicitar HLA-B*5701 previo
AZT/3TC	Comprimido	300/150	30 kg/12 años	
TDF/FTC	Comprimido	200/300	35 kg	
ABC/3TC/DTG	Comprimido	600/300/50	25 kg/ >12 años	Solicitar HLA-*B5701 previo
ABC/3TC/DTG Pediátrico	Dispersable	60/30/5	6 a 25 kg/> 4 semanas	No disponible en Chile Solicitar HLA-*B5701 previo
TAF/FTC/BIC	Comprimido	50/200/25	25 kg/ > 6 años	Autorizado en E.U.A.
TDF/3TC/DTG	Comprimido	300/300/50	35 kg/ >12 años	

ABC = abacavir; 3TC = lamivudina; AZT = zidovudina; TDF = tenofovir difumarato; FTC = emtricitabina; DTG = dolutegravir; BIC = bictegravir; TAF = tenofovir alafenamida

- El cambio a PI/p con dos INTR optimizados también es una opción y es necesario si se demuestra resistencia a INI
- Si hay INI susceptible y una resistencia sustancial a los INTR, considere la terapia inicial con DTG + IP/p + dos INTR optimizados (Tabla 19).

Posteriormente al cambio de TAR, ya sea por simplificación, toxicidad o por falla virológica, se recomienda medir la CV de VIH cuatro a seis semanas más tarde. Es fundamental mantener supervisada la adherencia a la TAR, por un equipo multidisciplinario constituido por médico, químico-farmacéutico, trabajadora social y psicóloga.

### Referencias bibliográficas

- Leonard A y Duroseau B. Overview of the epidemiology and clinical care considerations for adolescents and young adults living with or at risk of human immunodeficiency virus. *Nurs Clin North Am* 2024; 59 (2): 329-44. doi: 10.1016/j.cnur.2024.03.002.
- EACS guidelines Version 11.1, October 2022. Disponible en [https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1\\_final\\_09-10.pdf](https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf). Último acceso: marzo 2024
- Aurpibul L y Puthanakit T. Review of tenofovir use in HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34 (4): 383-91. doi: 10.1097/INF.0000000000000571.
- Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, Maldarelli F, Tullio AN, DeCarlo E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics* 2006; 118 (3): e711-8. doi: 10.1542/peds.2005-2525.
- Antiretroviral/HIV drug dosing for children and adolescents 2022-23 - Imperial College Healthcare NHS Trust Disponible en <https://www.chiva.org.uk/wp-content/uploads/2023/02/ICH-Paed-HIV-Dosing-2022-v7-FINAL.pdf> Último acceso: marzo 2024.

- Kalapila A, Spach, D. HIV in infants and children. National HIV Curriculum. Disponible en <https://www.hiv.uw.edu/go/key-populations/pediatric-infants-children-hiv/core-concept/> al. Último acceso: Septiembre 2023.
- Compagnucci A, Chan MK, Saidi Y, Cressey TR, Bamford A, Riault 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. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102025.
- Turkova A, White E, Mujuru HA, Kekitiinwa AR, Kityo CM, Violari A, et al. Dolutegravir as first- or second-line treatment for HIV-1 infection in children. *N Engl J Med* 2021; 385 (27): 2531-43. doi: 10.1056/NEJMoa2108793.
- Nalwanga D y Musiime V. Children living with HIV: a narrative review of recent advances in pediatric HIV research and their implications for clinical practice. *Ther Adv Infect Dis* 2022; 9 20499361221077544. doi: 10.1177/20499361221077544.

## Capítulo 17. Adherencia a terapia antirretroviral

La adherencia a la TAR es un determinante importante para el logro de la supresión virológica sostenida, la restauración inmunológica, la disminución del riesgo de desarrollo de resistencia a ARVs, la mejora de la calidad de vida y la reducción del riesgo de transmisión del VIH<sup>1-4</sup>. Es un constructo multidimensional y dinámico, en cual se integran factores que pueden ser clasificados en tres grandes grupos: los relacionados con el individuo y los determinantes sociales que componen su entorno más próximo, con el tratamiento, y con el equipo asistencial-sistema de salud<sup>5,6</sup>.

Por su parte, el concepto de adherencia es entendido como: la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control de la TAR que permita mantener el cumplimiento riguroso del mismo con el objetivo de conseguir y mantener una adecuada supresión viral<sup>7,8</sup>. La mala adherencia no es solamente un porcentaje determinado a partir de las dosis de fármacos no tomados, sino que es algo mucho más complejo. La adherencia a corto y medio-largo plazo es el resultado de un proceso que se desarrolla a través de diferentes etapas: la aceptación del diagnóstico, la percepción de la necesidad de realizar el tratamiento en forma correcta, la motivación para hacerlo, la disposición y entrenamiento de habilidades para realizarlo, la capacidad de superar las barreras o dificultades que aparezcan y el mantenimiento de los logros alcanzados con el paso del tiempo<sup>9</sup>. Dado lo anterior, en la literatura médica se describen diversas barreras y facilitadores. Una revisión sistemática de estudios realizados en países desarrollados y en desarrollo encontró que los factores psicosociales, los efectos secundarios del tratamiento y la falta de apoyo social eran comunes a ambos grupos<sup>10</sup>. Dada la complejidad en su manejo, la adherencia debe ser abordada a través de un equipo multidisciplinario<sup>11</sup> que incluya la participación de un profesional médico, de enfermería o matronería, de un profesional químico farmacéutico, profesional de psicología y de trabajo social.

### Formas de medición

La adherencia puede ser medida mediante el uso de métodos directos o indirectos. Las diferentes herramientas incluyen la aplicación de cuestionarios, la medición de los despachos realizados, el conteo de los fármacos, las intervenciones de asesoramiento, los recordatorios de medicamentos y el uso de tecnologías móviles. Un estudio multicéntrico sobre prevención encontró que las intervenciones que combinan múltiples enfoques de apoyo a la adherencia tienen el mayor impacto en la adherencia y la supresión viral<sup>12</sup>.

Los métodos directos actuales se centran en la determinación de la concentración del fármaco o su metabolito en una muestra biológica y la terapia directamente observada. Existen varios estudios que han evaluado la medición de la adherencia a tenofovir a través de muestras de orina o sangre seca y han sido implementados principalmente en países del África subsahariana<sup>13-15</sup>.

Los métodos indirectos por su parte, están basados en la entrevista clínica al paciente que incluyen la utilización de cuestionarios autoaplicados<sup>16</sup> y recordatorios<sup>17</sup>, en el recuento de fármacos sobrantes y registros de dispensación<sup>18</sup>, y en el empleo de dispositivos electrónicos<sup>19</sup>. El empleo de cuestionarios para determinar la adherencia autoinformada por el propio usuario es un método muy útil en la práctica clínica diaria, sencillo y barato. Uno

de los más utilizados y validado en población hispano hablante<sup>20</sup>, corresponde al cuestionario SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*, de sus siglas en inglés). Descargable de: <https://gruposedtrabajo.sefh.es/ghevi/images/stories/documentos/smaq.doc>

### Seguimiento

La consejería posterior al control médico debe ser un espacio donde el usuario pueda recibir información detallada de su TAR, fomentar la adherencia y ser re-orientado respecto los procesos administrativos que están involucrados en su atención. Las intervenciones cognitivo-conductuales y de apoyo han demostrado ser superiores a la práctica clínica habitual en el logro de la supresión viral, pero su efectividad disminuye con el tiempo y deben ser reforzadas constantemente<sup>21</sup>.

Las diversas estrategias deben ser realizadas idealmente en un espacio privado donde no existan distractores para el usuario, otorgando una escucha activa a todo lo que la persona necesite compartir y/o consultar. La cantidad de información entregada al usuario debe ser limitada, especialmente si se encuentra emocionalmente lábil, abordando los temas pendientes en posteriores seguimientos.

La atención farmacéutica especializada<sup>22</sup> al momento de la dispensación de la TAR es una intervención esencial para monitorizar la adherencia y desarrollar intervenciones educativas, motivacionales y conductuales que permitan reforzarla. Es fundamental generar vínculos de confianza suficientes para que el usuario exprese sus dudas, dificultades e inquietudes y poder, de este modo, individualizar las intervenciones en función de las barreras detectadas. Para el desarrollo adecuado de esta labor, resulta fundamental la estratificación de sus necesidades, la entrevista motivacional y el uso de las nuevas tecnologías para un contacto permanente, concepto conocido como: "Atención Farmacéutica CMO" (capacidad-motivación-oportunidad)<sup>22</sup>, de manera que puedan identificarse y solucionarse aquellas situaciones que puedan comprometer la adherencia.

### Adherencia en pacientes pediátricos

A diferencia de lo que ocurre en adultos, la adherencia a la TAR en el mundo pediátrico presenta desafíos extras. A pesar de las mejoras en los últimos años, la disponibilidad de regímenes de TAR de una vez al día, de un solo comprimido, y de formulaciones con mejor palatabilidad, sigue siendo limitada. Además, los lactantes y niños mayores dependen de otros para la administración de sus medicamentos, lo que puede dificultar la adherencia<sup>23,24</sup>. Los cuidadores adultos pueden enfrentar barreras que dificultan la adherencia, incluyendo olvidar dosis, cambios en la rutina, estar demasiado ocupado y la negativa del niño a tomar los medicamentos<sup>25</sup>. La adherencia también puede verse afectada por problemas sociales y de salud

en la familia, y la transición de la atención pediátrica a la atención para adultos puede ser un momento vulnerable para ésta, siendo un punto crucial el trabajo previo para la revelación diagnóstica<sup>26,27</sup>. Por último, niños y familias inmigrantes, especialmente aquellos que han emigrado recientemente, pueden enfrentar problemas socioculturales y barreras de idioma que pueden afectar la adherencia.

## Referencias bibliográficas

- Chesney MA. The elusive gold standard. Future perspectives for HIV adherence assessment and intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 Suppl 1 S149-55. doi: 10.1097/01.qai.0000243112.91293.26.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365 (6): 493-505. doi: 10.1056/NEJMoa1105243.
- Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, Guzman D, Riley ED, Harrigan PR, et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS* 2006; 20 (2): 223-31. doi: 10.1097/01.aids.0000199825.34241.49.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133 (1): 21-30. doi: 10.7326/0003-4819-133-1-200007040-00004.
- Costa JM, Torres TS, Coelho LE y Luz PM. Adherence to antiretroviral therapy for HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* 2018; 21 (1): doi: 10.1002/jia2.25066.
- Kardas P, Lewek P y Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol* 2013; 4 91. doi: 10.3389/fphar.2013.00091.
- Mannheimer SB, Morse E, Matts JP, Andrews L, Child C, Schmetter B, et al. Sustained benefit from a long-term antiretroviral adherence intervention. Results of a large randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 Suppl 1 S41-7. doi: 10.1097/01.qai.0000245887.58886.ac.
- Conway B, Prasad J, Reynolds R, Farley J, Jones M, Jutha S, et al. Directly observed therapy for the management of HIV-infected patients in a methadone program. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 5 S402-8. doi: 10.1086/421404.
- Altice F, Evuarherhe O, Shina S, Carter G y Beaubrun AC. Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence* 2019; 13 475-90. doi: 10.2147/PPA.S192735.
- Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P, et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med* 2006; 3 (11): e438. doi: 10.1371/journal.pmed.0030438.
- Morillo Verdugo R, Jimenez Galan R y Almeida Gonzalez C. Multidisciplinary perspective on support for antiretroviral therapy adherence in Andalusia. *Andalusid study. Farm Hosp* 2012; 36 (5): 410-23. doi: 10.1016/j.farma.2011.08.009.
- Amico KR, Mansoor LE, Corneli A, Torjesen K y van der Straten A. Adherence support approaches in biomedical HIV prevention trials: experiences, insights and future directions from four multisite prevention trials. *AIDS Behav* 2013; 17 (6): 2143-55. doi: 10.1007/s10461-013-0429-9.
- Castillo-Mancilla JR, Edwards JA, Brijkumar J, Moosa MY, Zhao Y, Ofotokun I, et al. Tenofovir diphosphate levels in dried blood spots are associated with virologic failure and resistance to first-line therapy in South Africa: a case-control cohort study. *J Int AIDS Soc* 2021; 24 (12): e25849. doi: 10.1002/jia2.25849.
- Niu X, Kubiak RW, Siriprakaisil O, Klinbuyaem V, Sukrakanchana PO, Cressey R, et al. Tenofovir-diphosphate in dried blood spots vs tenofovir in urine/plasma for oral preexposure prophylaxis adherence monitoring. *Open Forum Infect Dis* 2022; 9 (8): ofac405. doi: 10.1093/ofid/ofac405.
- Stranix-Chibanda L, Anderson PL, Kacanek D, Hosek S, Huang S, Nematadzira TG, et al. Tenofovir diphosphate concentrations in dried blood spots from pregnant and postpartum adolescent and young women receiving daily observed pre-exposure prophylaxis in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2021; 73 (7): e1893-e900. doi: 10.1093/cid/ciaa1872.
- Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, Pantalone DW, Merrill JO y Frick PA. Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: A review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS Behav* 2006; 10 (3): 227-45. doi: 10.1007/s10461-006-9078-6.
- Ingersoll K, Dillingham R, Reynolds G, Hetteema J, Freeman J, Hosseinbor S, et al. Development of a personalized bidirectional text messaging tool for HIV adherence assessment and intervention among substance abusers. *J Subst Abuse Treat* 2014; 46 (1): 66-73. doi: 10.1016/j.jsat.2013.08.002.
- Lam WY y Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int* 2015; 2015 217047. doi: 10.1155/2015/217047.
- Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (8): 1417-23. doi: 10.1086/323201.
- Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16 (4): 605-13. doi: 10.1097/00002030-200203080-00012.
- Kanters S, Park JJ, Chan K, Socias ME, Ford N, Forrest JJ, et al. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2017; 4 (1): e31-e40. doi: 10.1016/S2352-3018(16)30206-5.
- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernandez MA y de Las Aguas Robustillo-Cortes M. A new pharmaceutical care concept: more capable, motivated, and timely. *Hosp Pharm* 2019; 54 (6): 348-50. doi: 10.1177/0018578719867657.
- Marhefka SL, Koenig LJ, Allison S, Bachanas P, Bulterys M, Bettica L, et al. Family experiences with pediatric antiretroviral therapy: responsibilities, barriers, and strategies for remembering medications. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22 (8): 637-47. doi: 10.1089/apc.2007.0110.
- Skovdal M, Campbell C, Madanhire C, Nyamukapa C y Gregson S. Challenges faced by elderly guardians in sustaining the adherence to antiretroviral therapy in HIV-

- infected children in Zimbabwe. *AIDS Care* 2011; 23 (8): 957-64. doi: 10.1080/09540121.2010.542298.
25. Molokwane M y Madiba S. Truth, deception, and coercion; communication strategies used by caregivers of children with perinatally acquired HIV during the pre-disclosure and post-disclosure period in rural communities in South Africa. *Glob Pediatr Health* 2021; 8 2333794X211022269. doi: 10.1177/2333794X211022269.
  26. Cluver LD, Hodes RJ, Toska E, Kidia KK, Orkin FM, Sherr L, et al. 'HIV is like a tsotsi. ARVs are your guns': associations between HIV-disclosure and adherence to antiretroviral treatment among adolescents in South Africa. *AIDS* 2015; 29 Suppl 1 S57-65. doi: 10.1097/QAD.0000000000000695.
  27. Njuguna IN, Beima-Sofie K, Mburu CW, Mugo C, Neary J, Itindi J, et al. Adolescent transition to adult care for HIV-infected adolescents in Kenya (ATTACH): study protocol for a hybrid effectiveness-implementation cluster randomised trial. *BMJ Open* 2020; 10 (12): e039972. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039972.

### Conflictos de interés

#### ***María Elena Ceballos V.***

meceball@uc.cl

- Proyecto de investigación financiado por ANID
- ViiV Investigator-Sponsored Study
- Advisory board de ViiV y MSD
- Speaker: Gador, GSK

#### ***Fernando Bernal***

fernando.bortiz@gmail.com

- Speaker: Gador, GSK
- Advisory board de ViiV

#### ***Pablo Herrera***

dr.pablo.herrera@gmail.com

- Speaker: Pharmaris, GSK

#### ***Carlos Perez C.***

caperezco@gmail.com

- Financiamiento de investigación: Merck, Sinovac y GSK.
- Asesorías y honorarios por conferencias: GSK/ViiV, Pfizer, Gador

#### ***Rodrigo Muñoz***

munozb30@yahoo.com

- Proyecto de investigación financiado por ANID

#### ***Alejandro Afani***

aafani@hcuch.cl

- Proyectos de investigación financiados por MSD, ViiV y Gilead
- Advisory board de ViiV, Gilead y MSD
- Speaker: Gador/Gilead, ViiV/GSK, MSD, Janssen

#### ***Ximena Araya A.***

ximena.araya.a@hotmail.com

- Sin conflicto de intereses

#### ***Cecilia Piñera M.***

mcpinera@uchile.cl

- Proyecto de investigación financiado por ANID

#### ***Macarena Silva***

macarenas@gmail.com

- Proyectos de Investigación GSK, Asistencia Congresos Gilead, Janssen