

# Consenso de VIH: tratamiento antirretroviral en adultos

Coordinador: Marbelys J Hernández P<sup>1</sup>

Integrantes: Jennifer Moreno<sup>2</sup>, Rafael Napoléon Guevara P<sup>3</sup>, Mario Comegna<sup>4</sup>, María Graciela López<sup>5</sup>, Elida Dapena<sup>6</sup>, Omar Plata<sup>7</sup>, Miguel Angel Navas<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital "Dr. Felipe Guevara Rojas" y Centro Médico Venezuela, El Tigre, Anzoátegui. <sup>2</sup>Hospital Universitario "Dr Angel Larralde" y Centro Médico Guerra Méndez, Valencia, Carabobo. <sup>3</sup>Hospital Universitario de Caracas, Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto y Clínica la Floresta, Caracas. <sup>4</sup>Hospital Vargas de Caracas, Servicio de Infectología y Clínica Ávila, Caracas. <sup>5</sup>Hospital "J.M de Los Ríos" y Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas. <sup>6</sup>Centro Regional de Inmunología, Hospital Central, Barquisimeto, Lara. <sup>7</sup>Hospital "Dr Luis Razzetti", Barcelona, Anzoátegui.

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), es un problema de salud pública global.

Los conocimientos de la estructura molecular, la etiopatogenia y el tratamiento de la infección por el VIH han evolucionado marcadamente en los últimos años, la terapia antirretroviral (TARV) ha modificado la historia natural de la infección, logrando inhibir la replicación viral, evitando la progresión de la enfermedad y favoreciendo la restitución del estado inmunológico de las personas que viven con el VIH (PVV) con la consecuente reducción de la morbimortalidad y de la transmisión de la infección.

En el mismo sentido, con el pasar de los años se han logrado grandes avances en el ámbito farmacológico, realizándose combinaciones estratégicas de diferentes pautas, algunas en coformulaciones, con simplificaciones en la dosificación, disminución de eventos adversos (EA), lo cual ha repercutido en un aumento de la tolerancia y adherencia del tratamiento, mejorando de forma considerable la calidad de vida de los pacientes afectados.

La utilización de la TARV ha implicado una connotación en el grado de complejidad en los últimos años, por el constante y dinámico avance en la investigación farmacológica, a la variedad de familias de fármacos disponibles, eficacia, toxicidad, interacciones medicamentosas, aparición de resistencias, tropismo y al adecuado manejo en diversas situaciones especiales, comorbilidades y coinfecciones; por lo tanto, resulta necesario la

actualización de pautas y recomendaciones, que sirvan de guías orientativas al clínico especialista en el área.

## TARV DE INICIO EN ADULTOS

### ¿Cuándo iniciar?

El tratamiento antirretroviral (TARV) debe ser iniciado lo más temprano posible, independientemente del conteo de linfocitos TCD4 (LTCD4) y carga viral plasmática (CVP).

Los estudios STAR y temprano avalan esta conducta, incluso la OMS recomienda iniciar el TARV el mismo día o el día después de que se ha establecido el diagnóstico de la infección por el VIH.

El TARV ha demostrado ser uno de los métodos más eficaces para disminuir la transmisión sexual de la infección por el VIH, como quedó demostrado en el estudio HPTN 052, además de disminuir sustancialmente la transmisión vertical (TV).

Existen algunas consideraciones especiales en las que el TARV podría diferirse; para evitar la aparición del síndrome de reconstitución inmunológica (SIRI); como son las neuroinfecciones por *Cryptococcus neoformans* y *Mycobacterium tuberculosis*.

Al momento de indicar el TARV, debe de resaltarse los beneficios del mismo, reforzar y enfatizar la importancia del apego al tratamiento e identificar causas que podrían impedir el cumplimiento adecuado del mismo para tratar de subsanarlas, o referir a los servicios y/o especialistas que contribuyan en mejorar el cumplimiento del mismo.

**¿Con que tratar?**

En la actualidad existen un número importante de drogas antirretrovirales (ARVs) disponibles, de las cuales muchas están en desuso en estos momentos; adicionalmente se utilizan otras como reforzadoras para mejorar el perfil farmacológico de algunos ARVs.

A continuación se encontrará una lista de los medicamentos que más comúnmente se utilizan en el tratamiento de la infección por el VIH, y se señalarán los disponibles y aprobados para su uso en Venezuela y cuáles no, con las siguientes abreviaturas: Disponible (D), No Disponible (ND).

**Inhibidores del Transcriptasa Reversa Nucleosidos (ITRN)**

Zidovudina (ZDV) (D), Lamivudina (3TC) (D), Abacavir (ABC) (D), Tenofovir (TDF) (D).

Tenofovir alafenamida (TAF) (ND), emtricitabina (FTC) (D).

**Inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (ITRNN):**

Efavirenz (EFV) (D), Nevirapina (NVP) (D), Rilpivirina (RPV) (D), Etravirina (D)

**Inhibidores de proteasa (IP):**

Atazanavir/ritonavir (ATV) (D), Lopinavir/ritonavir (LPV/r) (D), Darunavir (DRV) (D pero solo la presentación de 600 mg).

**Inhibidores de integrasa (INI)**

Raltegravir (RAL) (D), Elvitegravir (EVC) (ND), Dolutegravir (DLV o DTG) (ND), Bictegravir (BIC) (ND)

**Inhibidores de la entrada:**

Maraviroc (MVC) (ND).

**Reforzadores:**

Ritonavir (r) (D), Cobicistat (c) (ND).

El TARV debe de ser potente, conveniente y con el mínimo de EAs posibles. Este se basa en la **combinación de tres medicamentos**, preferiblemente dos análogos nucleosidos más un tercer agente, que podría ser un INI o ITRNN o IP/r, en estos momentos en la mayoría de las guías de tratamiento de diferentes países u organizaciones científicas se prefiere a los INI como las drogas preferidas combinadas con 2 ITRN para el tratamiento inicial de las PVV.

**Tratamiento preferido:****Con INI:**

DTG más ABC-3TC o TAF-FTC o TDF-FTC.

BCV más TAF-FTC.

RAL más TAF-FTC o TDF-FTC.

EVC/c más TAF-FTC o TDF-FTC.

En aquellas situaciones en que se considere utilizar una droga diferente a los INI y se prefiera utilizar las combinaciones que contengan un ITRNN o un IP/r, se preferirá las siguientes:

**Con ITRNN:**

EFV más TDF-FTC.

RPV más TAF-FTC o TDF-FTC. (Solo en pacientes con menos de 100 000 de CVP y que no tengan menos de 200 LTCD4)

**Con IP:**

DRV/c o DRV/r (la presentación de 800 mg para administrar una vez al día) más TAF-FTC o TDF-FTC.

**SEGUIMIENTO DE LABORATORIO****CD4 y CV**

- Realizar CD4 basal (nuevos diagnósticos).
- Seguimiento con CVP cada 6 meses (personas en TARV).
- Suspender seguimiento con CD4 en personas en TARV con CVP suprimida.
- Realizar CD4 solo si hubiera indicación (ej. falla virológica o clínica)

**Otras pruebas (ITS, coinfecciones, Infecciones oportunistas)**

Tamizaje: Virus de Hepatitis B y C, Sífilis, serología para hongos

Diagnóstico: Ag *Histoplasma*, Ag *Cryptococcus*

Tuberculosis (TB): descartar en caso de tos, fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, considerando solicitar GeneXpert, Radiografía PA de tórax (Ver Coinfección TB/VIH en la Norma Oficial Venezolana del Programa Nacional Integrado de Control de la TB, MPPS 2016).

**A continuación se realizan las siguientes recomendaciones adaptadas al contexto nacional, según la disponibilidad de ARVs aprobadas o por aprobarse en Venezuela** y la posibilidad de realizar estudios de laboratorio ya que en el país no se dispone de la posibilidad de realizar la determinación de HLA-B5701, la cual es una prueba recomendada internacionalmente para evaluar la posibilidad que algunos individuos presenten una reacción de hipersensibilidad al Abacavir.

Tabla 1. TARV Adultos

Contexto	TARV adultos – nuevos inicios		
	población	Esquema preferente	Esquema (s) alternativos
Primera línea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hombres</li> <li>• mujeres (no en edad fértil, o usan contracepción de forma consistente o no quieren quedar embarazadas)</li> </ul>	TDF/3TC/DTG (CDF)	ABC/3TC+DTG* o TDF/FTC+ATV/r (o LPV/r)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mujeres (en edad fértil o no usan contracepción de forma consistente)</li> </ul>	TDF/FTC/EFV	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mujeres embarazadas</li> </ul>	TDF/FTC+ATV/r o TDF/FTC/LPV/r	ABC/3TC+ATV/r o LPV/r

\*aproximadamente 2 % personas con contraindicación a TDF.  
Nota: Uso de DTG en personas con TB: DTG 50 mg bid.

Otras opciones pueden ser:

\*\*RAL más TDF-FTC o ABC-3TC \*\*\*RPV más TDF-3TC (únicamente en pacientes con menos de 100 mil copias de CVP o CD4 más de 200 Cel/mm<sup>3</sup> \*\*\*\*ATV/r más ABC-3TC (solo en pacientes con menos de 100 mil copias de CVP).

## REINICIO DEL TARV DESPUÉS DE INTERRUPCIONES PROLONGADAS

En vista de que se han presentado situaciones de desabastecimiento prolongado o interrupciones no programadas de ARVs en el país, se han diseñado y discutido dichas recomendaciones

en conjunto con representantes de el Programa Conjunto de las Naciones Unidas para el VIH/Sida (ONUSIDA), la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Programa Nacional de SIDA/ITS (PNSIDA) del Ministerio del poder popular para la salud (MPPS) y Grupo SIDA de la Sociedad Venezolana de Infectología (SVI).

Tabla 2. Reinicio de TARV

Reinicio TARV (adultos)

Contexto	población	Esquema preferente	Esquema (s) alternativos
re-inicios después de interrupción de primera línea con INNTR (EFV o NVP)* o IP y segunda línea con IP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hombres</li> <li>• mujeres (en edad no fértil o usan contracepción de forma consistente o no quieren quedar embarazadas)</li> </ul>	TDF/3TC/DTG (CDF)	ABC/3TC+DTG** o TDF/FTC+ATV/r (o LPV/r)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mujeres (en edad fértil o no usan contracepción de forma consistente)</li> <li>• mujeres embarazadas</li> </ul>	TDF/FTC+ATV/r o TDF/FTC+LPV/r	ABC/3TC+ATV/r o LPV/r

\*riesgo potencial de resistencia a INNTR (Recomendaciones OMS, 2017)

\*\*aproximadamente 2 % personas con contraindicación a TDF

Nota: Uso de DTG en personas con TB: DTG 50 mg bid.

### Se hacen además las siguientes consideraciones en estos PVVs:

- Para reinicio de esquemas de 3era línea/rescate, de ser posible mantener los mismos esquemas.
- En personas que reinician el TARV realizar CVP no antes de la 12<sup>a</sup> semana y hasta la 24<sup>a</sup> semana después de reiniciado el tratamiento y tomar muestra para CD4 (apenas esté disponible).
- En personas que no han interrumpido el TARV realizar su CVP y CD4 (apenas esté disponible).

**Prioridad para CVP:** en TARV sin resultados de carga viral en los últimos 6 meses, embarazadas, reinicios de TARV entre 12 y 24 semanas después de reiniciado.

**Realizar CD4 a todas las personas en TARV** apenas esté disponible para actualizar su estado inmunológico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, et al. 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; 75:211-8.
2. Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. A randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:58-64.
3. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir con emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489). double-blind, multicentre, phase 3, randomized controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:2063-2072.
4. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009; 61:2230-2240.
5. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis.* 2011;204:1191-1201.
6. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med.* 2011;154:445-456.

## CAMBIO DEL TARV EN PACIENTES CON CARGA VIRAL SUPRIMIDA

Existen muchos motivos para cambiar un TARV eficaz: intolerancia, toxicidad, nuevas comorbilidades, interacciones farmacológicas, disminución del número de tabletas o dosis diarias, requerimientos dietéticos, embarazo y costo del

propio TARV. **El cambio puede ser proactivo** cuando se realiza preventivamente pues hay evidencias sólidas que demuestran que puede presentarse un efecto adverso irre recuperable o grave de mantenerse ese ARV, como por ejemplo, la lipoatrofia causada por los ITRN timidínicos o **reactivo** cuando el esquema actual ha dejado de ser el ideal para el paciente debido a alguno de los motivos reseñados.

Muchos estudios demuestran que el cambio por otro esquema más sencillo que siga manteniendo dicha supresión, mejora la calidad de vida, facilita la adherencia y minimiza las restricciones dietéticas; manteniendo siempre la premisa de reducir el riesgo de FV.

Consideramos que la **CVP está suprimida cuando es menor de 50 copias RNA/mL** y está confirmada. La mayoría de los ensayos clínicos de cambio de TARV han incluido PVV que habían mantenido este nivel de supresión virológica durante al menos 6 meses, por lo que sus resultados son aplicables preferiblemente a pacientes con un tiempo similar de indetectabilidad. Como norma general, cuanto más prolongado sea el período de dicha supresión, es menos probable que el cambio de TARV se asocie a FV.

El objetivo al cambiar el tratamiento es mantener la supresión virológica y optimizar el TARV de acuerdo a las características y la preferencia del PVV, teniendo en cuenta que el nuevo esquema debe incluir combinaciones recomendadas para el paciente *naïve* y en algunos casos seleccionados, los esquemas alternativos serán apropiados.

Consideraciones sobre la gradación de la evidencia

Se considera que existen datos suficientes para hacer una recomendación fuerte para:

- Cambio reactivo de EFV en pacientes con efectos adversos del SNC.
- Cambio reactivo de IP potenciado con ritonavir si existe diarrea que interfiere con la calidad de vida del paciente.
- Cambio reactivo de TDF en pacientes con disminución de la Filtración glomerular (FG) o disfunción tubular. No hay datos para precisar un umbral de FG o parámetros de tubulopatía a partir del cual el cambio sea obligado. Recomendamos emplear el juicio clínico teniendo en cuenta la función renal/tubular antes del inicio de TDF, edad y existencia de otros factores que puedan empeorar la función renal.
- Cambio reactivo de TDF en pacientes con osteopenia, osteoporosis u osteomalacia. Es preciso descartar múltiples causas

secundarias, por ejemplo, hipovitaminosis D, antes de atribuir la disminución de la densidad mineral ósea, exclusivamente a TDF.

Actualmente los esquemas ARVs son más sencillos, sin embargo hay pacientes que tienen muchos años con tratamientos de múltiples comprimidos bien tolerados y con CV suprimida, a los que se les pudiera cambiar a esquemas de una tableta única, simplemente con el objetivo de simplificación.

Aunque hay evidencia preliminar de que el TARV con una tableta única podría aumentar la adherencia y disminuir las hospitalizaciones, dependerá del criterio clínico la toma de ésta decisión en dichos casos.

#### **Cambio entre ARVS de la misma clase**

**De ITRN:** Los más convenientes son la sustitución de AZT o ABC a TDF o TAF preferiblemente, o en casos seleccionados, de TDF a ABC. Actualmente se ha demostrado que el cambio de ABC/3TC a TDF/FTC produce disminuciones de CT, C-LDL y TG, sobre todo en aquellas PVVs que presentan concentraciones plasmáticas de lípidos elevadas, sin cambios en el cociente CT/C-HDL, sin embargo, no garantiza una reducción del riesgo cardiovascular (RCV) que se ha asociado (aún controversial) al uso de ABC.

No puede hacerse una recomendación en el momento actual, para realizar un cambio de ABC/3TC a TAF/FTC buscando un beneficio en el perfil lipídico, función renal o densidad mineral ósea, ya que se ha demostrado que el cambio es virológicamente seguro, pero sin beneficios adicionales.

El TDF se ha asociado con una disminución de la densidad mineral ósea (DMO), independiente de la presencia o no de otros factores de riesgo de osteoporosis, que es mayor que con el ABC, por lo que el cambio de TDF a ABC es una opción en pacientes con osteopenia u osteoporosis asociada al uso de TDF. A su vez, puede sugerirse el cambio de TDF/FTC a TAF/FTC pues es seguro virológicamente y se asocia a mejoría de la DMO y de los parámetros de la función renal.

**De ITRNN:** En pacientes con EAs del SNC causados por TDF/FTC/EFV el cambio a TDF/FTC/RPV es una de las opciones que puede mejorar los síntomas neuropsicológicos asociados al EFV. No hay datos para recomendar un cambio proactivo en pacientes sin síntomas del SNC, ni tampoco los hay en relación a este cambio frente al cambio por otros ARVs que tampoco causen síntomas del SNC.

El cambio de TDF/FTC/RPV o TDF/FTC/EFV a TAF/FTC/RPV es seguro virológicamente. Este cambio se asocia a mejoría de la DMO y de los parámetros de la función renal.

El cambio a TDF/FTC/EFV es una opción en pacientes que reciben EFV separado a 2 ITRN, en los que se desea disminuir el número de tabletas diarias.

**De IPs:** Pueden hacerse simplificaciones de un IP a otro IP, o a un mismo IP, pero con menor número de dosis de dos veces al día a una vez al día, como en el caso de LPV/r o DRV/r según la población a considerar y solo en primeros esquemas de TARV.

En pacientes que reciben tratamiento con ATV/r o DRV/r el cambio a ATV/c o DRV/c es una opción de simplificación que reduce el número de tabletas. Los resultados de los ensayos de los estudios de bioequivalencia hacen recomendable el uso indistinto de ATV/c o DRV/c como parte de esquemas triples.

El cambio de TDF/FTC/IP potenciado a TAF/FTC/DRV/c es seguro virológicamente y se asocia a mejoría de la DMO y de los parámetros de la función tubular. Es una opción si se quiere disminuir el número de tabletas y/o evitar los efectos adversos del TDF.

#### **Cambio de ARVs de distinta clase**

**De ITRNN o IP/r a INI: Cambio de EFV a RAL:** El cambio de EFV a RAL es una opción en pacientes con efectos adversos del SNC causados por EFV. No hay datos para recomendar un cambio proactivo en pacientes sin síntomas del SNC. Esta también es una opción en pacientes con dislipidemia causada por EFV.

El cambio de dos ITRN más un IP potenciado a TDF/FTC/RPV coformulados es una opción en pacientes con deseos de disminuir el número de tabletas diarias, alteraciones GI o dislipidemia.

El cambio a dos ITRN activos más RAL es una opción para pacientes con dislipidemia que reciben TARV con dos ITRN más un IP potenciado. Este cambio se asocia en una mejoría de los niveles de CT, C-LDL, cociente CT/C-HDL y TG.

#### **Cambio de 2 ITRN + IP potenciado a 2 ITRN + DTG**

Se ha demostrado que el cambio de 2 ITRN más un IP potenciado (fundamentalmente ATV/r o DRV/r) a 2 ITRN más DTG es seguro virológicamente en ausencia de FV previos, con mejoría significativa del perfil lipídico.

### **Cambio a TAF/FTC/COBI/EVG desde pautas que contienen TDF**

El cambio de TDF/FTC/COBI/EVG, TDF/FTC/EFV o TDF/FTC-ATV/r a TAF/FTC/COBI/EVG es virológicamente seguro en pacientes cuyo VIH conserva sensibilidad a todos los componentes del esquema. Este cambio se asocia a mejoría de la DMO y de los parámetros de la función renal. Este cambio es factible incluso en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

### **Cambio a ABC/3TC/DTG desde pautas que contienen 2 ITRN e IP, ITNN o INI**

El cambio a ABC/3TC/DTG desde pautas que contienen 2 ITRN+IP (o ITNN o INI) es seguro virológicamente. Este cambio es una opción para los pacientes que quieran simplificar su TARV actual y que sean HLA-B\*5701 negativos.

Aunque existen ensayos clínicos aleatorizados y abiertos que han demostrado que el cambio a **esquemas de menos de 3 ARVs** no es inferior a la triple terapia, **en este consenso no se recomiendan.**

### **Seguimiento posterior a un cambio de TARV en pacientes con CV suprimida**

Tras el cambio de un TARV el médico debe evaluar en un plazo de 3-6 semanas el mantenimiento de la supresión virológica y las determinaciones de laboratorio pertinentes que dependerán del motivo del cambio (perfil lipídico, función renal, etc.). Una vez demostrada la continuación de la supresión virológica el paciente puede volver a la rutina de visitas cada 4 o 6 meses.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One* 2012;7:e31591.
2. Moyle GJ, Orkin C, Fisher M, et al. A randomized comparative trial of continued abacavir/lamivudine plus efavirenz or replacement with efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in hypercholesterolemic HIV-1 infected individuals. *PLoS One* 2015;10:e0116297.
3. Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1637-1645.
4. Behrens G, Maserati R, Rieger A, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: Effect on lipid profiles. *Antivir Ther*. 2012;17:1011-1020.
5. Winston A, Post FA, de Jesus E, Podzamczar D, et al. Phase 3 randomized controlled trial of switching to emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF) from

abacavir/lamivudine (ABC/3TC) in virologically suppressed adults: week 48 results. EACS 2017, Milan. Oral abstract PS8/4.

6. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, 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;203:1791-1801.
7. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir/emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. 2010;51:963-972.
8. Negrodo E, Domingo P, Perez-Alvarez N, et al. Improvement in bone mineral density after switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: Two-centre randomized pilot study (OsteoTDF study). *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:3368-3371.
9. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *The lancet HIV* 2016;3:e158-65.
10. Mills AM, Cohen C, DeJesus E, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials*. 2013;14:216-223.
11. Nelson M, Winston A, Waters L, et al. Multicentre open-label study of switching from Atripla to Eviplera for possible efavirenz associated CNS toxicity. 53rd ICAAC, September 10-13, 2013, Denver. Abstract H-672b.
12. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: A randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *The lancet HIV* 2017;4:e195-e204.
13. DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: A randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *The lancet HIV*. 2017;4:e205-e13.
14. DeJesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:163-174.
15. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis* 2013;208:32-39.
16. Orkin C, Molina JM, Negrodo E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, noninferiority trial. *The lancet HIV* 2017;10.

## FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Se considera fracaso al TARV, cuando la respuesta al tratamiento es deficiente, a pesar de un adecuado cumplimiento (>95 %) y no tener razones clínicas o por interacción farmacológica con los ARV. Los tipos de fallas: Falla Viroológica (FV), falla inmunológica (FI) o falla clínica (FC).

**Falla virológica (FV):** cuando la CV está por encima del nivel detectable (20, 50 o 200 copias RNA/ml), después de las 24 semanas (6 meses) del inicio del TARV. Si la CV basal es muy elevada puede ser necesario más de 24 semanas para alcanzar niveles indetectables (CV <20, 50 o 200 de copias RNA/mL) respectivamente.

**Repuntes virológicos transitorios aislados (“blips” o “saltos”):** se definen como episodios intermitentes de viremia detectable precedidos y seguidos de viremia indetectable. Los “blips” aislados no tienen repercusión clínica. Sin embargo, los “blips” frecuentes o cifras de CV entre 500 y 1 000 copias RNA/mL se han asociado a mayor riesgo de FV y aparición de mutaciones de Resistencia.

**Falla inmunológica (FI):** incapacidad de obtener un CD4 > 200 cel/mm<sup>3</sup>, a pesar de mantener la CV indetectable. No se recomienda modificar el TARV, salvo que algunos de los medicamentos puedan estar causando linfopenia, ej. ZDV, o la combinación TDF+DDI (muy improbable que se utilice esta combinación en la actualidad). Siempre considerar la relación porcentual del conteo de linfocitos CD4 y CD8 antes de hacer éste diagnóstico.

**Falla clínica (FC):** presencia de una enfermedad relacionada con SIDA luego de 3 meses de iniciado tratamiento, excluyendo las alteraciones relacionadas al SIFI. Tanto en la FI y en la FC, si los niveles CV son indetectables no se debe cambiar tratamiento.

### Incidencias y factores determinantes del FV

No hay datos disponibles en la actualidad, muchos de los cambios están relacionados a la irregularidad en el suministro de las drogas ARVs.

### Factores determinantes

- **Dependientes del paciente:** mala adherencia o desapego al TARV, mala absorción intestinal.
- **Dependiente del fármaco:** esquemas y/o dosis inadecuadas o interacción farmacológica.
- **Dependiente del sistema sanitario:** suministros inadecuados y no actualizados de los ARV.

- **Dependientes del virus:** con la preexistencia mutaciones de resistencia (MR) transmitida o adquirida.

### Objetivos del TARV posterior a la FV

Conseguir de nuevo la supresión viral de manera sostenida a niveles indetectables, instaurando un TARV con tres o al menos dos ARV activos, incluyendo preferentemente al menos un fármaco de nueva familia. No debe haber retrasos en el tratamiento para evitar acúmulos de MR, elevación de la CV y el deterioro inmunológico.

### Estrategias para el éxito de los TARV de rescate

**Facilitar la adherencia y tolerabilidad:** el TARV con posologías cómodas, bien toleradas, escasa toxicidad, teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente y las interacciones medicamentosas, identificar e intentar corregir las posibles causas del desapego a la medicación.

**Test Resistencia:** en un segundo esquema por FV considerar estudios de resistencia con el fin de optimizar el nuevo tratamiento. Se debe tener en cuenta los resultados de test previos. La ausencia de MR durante FV sugiere desapego o mala adherencia al TARV.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guidelines for the Prevention and treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. AIDSinfo. March 2018.
2. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, Second Edition: recommendations for public health approach. World Health Organization; 2016.
3. Documento de consenso de GeSIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana; enero 2018, panel de experto Gesida y PNS, España.
4. Vandenhende MA, Perrier A, Bonnet F, et al. Risk of virological failure in HIV-1-infected patients experiencing low-level viraemia under active antiretroviral therapy (ANRS C03 cohort study). *Antivir Ther* 2015;20:655-60.
5. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:803-805.
6. Grennan JT, Loutfy MR, Su D, et al. Magnitude of virologic blips is associated with a higher risk for virologic rebound in HIV-infected individuals: A recurrent events analysis. *J Infect Dis* 2012;205:1230-8.
7. Guía de Tratamiento Antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA en Venezuela; Programa Nacional de SIDA/ITS; quinta edición 2014-2016.
8. Programa regional de VIH/SIDA del Distrito Capital. informe PVIH-DC DSDC septiembre 2016.

## ESCENARIOS CLÍNICOS DE FRACASO VIROLÓGICO

**Fracaso virológico con viremias bajas CVP de 50-200 copias RNA/mL:** la probabilidad de realizar el genotipo y de amplificar el ARN viral, es baja aunque pueden existir formas para aumentar la sensibilidad. No existe un consenso respecto al tratamiento óptimo de los pacientes con CV en este rango. Si el genotipo no muestra mutaciones de resistencia, se recomienda administrar un TARV con alta barrera genética e insistir en la adherencia. En estos casos especialmente en los pacientes pre tratados es recomendable mantener un seguimiento frecuente.

**CVP: 200-1000 copias RNA/mL:** se asocia a un mayor riesgo de FV y de selección de mutaciones de resistencia. Por lo tanto, la persistencia de CVP de bajo nivel debe considerarse una FV y es preciso realizar un estudio genotípico y elaborar un esquema de rescate, además de evaluar los problemas de adherencia, toxicidad y riesgo de interacciones con otros medicamentos.

En ambas situaciones, no se recomienda la intensificación terapéutica con un solo ARV activo.

### Fracaso virológico precoz

Es el fracaso de la terapia de primera línea. La selección de mutaciones de resistencia y las pautas de segunda línea difieren dependiendo de la pauta de inicio utilizada:

**Fracaso virológico a 2 ITRN + ITRNN:** las mutaciones seleccionadas con mayor frecuencia tras una falla con EFV o NVP son: K103N, L100I o Y181C. Las variantes virales con K103N aislada mantienen la sensibilidad a RPV y ETR. El FV con RPV selecciona preferentemente las mutaciones E138K y Y181C, que confieren resistencia cruzada a todos los ITRNN. El fracaso virológico a ITRNN puede acompañarse de mutaciones a ITRN, especialmente M184V y, con menor frecuencia, K65R.

**Fracaso virológico a 2 ITRN + IP/r:** la probabilidad de seleccionar mutaciones de resistencia a IP es muy baja. Los IP potenciados protegen además a los ITRN, observándose sólo muy rara vez la selección de MR, sobre todo M184V.

**Fracaso virológico a 2 ITRN + IN:** la falla a RAL o EVG seleccionan resistencias cruzadas entre ambos fármacos: T66K, E92Q, Q148H/K/R y N155H, y con frecuencia se acompañan de resistencia para ITRN, la frecuencia es baja, pero la mitad de los sujetos las pueden seleccionar. Los ensayos clínicos en pacientes *naive* han demostrado que DTG es un INI de alta barrera genética. En estos ensayos no se detectan MR

en el gen de la integrasa ni en la transcriptasa inversa tras un FV a una pauta inicial con **DTG + 2 ITRN**.

### Fracaso virológico avanzado

En este escenario, la mayoría de los PVVs han fracasado a varias líneas de TARV y presentan mutaciones de resistencia a dos o más familias.

**Respecto a los IPs:** en este escenario **DRV/r fue superior al resto de los IPs** sugiriéndose que debería ser incluido en la mayoría de las pautas de rescate.

En PVVs con experiencia a ITRN, ITRNN e IP, pero *naive* a LOP/r y a DRV/r, el uso de **DRV/r a 600/100 dos veces al día fue superior a LOP/r**.

El estudio TRIO, abierto y no comparativo, evaluó la eficacia y seguridad de **DRV/r/ETR/RAL**, y el 94 % de los pacientes alcanzó una CVP < 50 copias RNA/mL en la semana 24 de tratamiento, combinación recomendada en estos casos.

**Respecto a los ITRN:** En el caso de FV avanzado, la adición de un ITRN inactivo o parcialmente activo a la pauta con 3ARVs puede hacerse. Si son activos aumenta la eficacia, su interrupción podría disminuir la toxicidad a largo plazo.

**Respecto a los INI:** EVG se comparó con RAL, ambos con IP/r + 1ARV activo) en pacientes con CVP >1 000 copias RNA/ml y experiencia o resistencia ≥ 2 familias de ARVs. EVG resultó no inferior a RAL en la semana 48.

DTG 50 mg diarios resultó superior a RAL, en pacientes *naive* a INI, con CVP >1 000 copias RNA/mL y resistencia a ≥ 2 familias de ARVs (estudio SAILING). La selección de resistencias fue asimismo significativamente menor con DTG.

### Fracaso virológico en pacientes sin opciones terapéuticas

En estos casos, debe derivarse al paciente a un centro especializado con experiencia y acceso a nuevos fármacos y mantener un esquema que aunque no sea supresor, tenga poca toxicidad y no seleccione nuevas mutaciones de resistencia.

Se recomienda el uso de pautas con solo ITRN que incluyan 3TC o FTC con ZDV. No debe interrumpirse el TARV ya que el descenso de CD4 es mayor que si se continúa administrando un TARV no supresor.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lepik KJ, Harrigan PR, Yip B, et al. Emergent drug resistance with integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *AIDS* 2017;31:1425-3
2. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, Dufresne S, Trottier H. Virologic failure following persistent low-level viremia

- in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1489-96.
3. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: A randomised controlled phase III trial. *Lancet*. 2007;370:49-58.
  4. ImazA, delSaz SV, Ribas MA, et al. Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir: A safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:382-386.
  5. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: Week 48 results from the random. 2013;382:700-8.