

## Consenso de la infección por VIH en adultos

Hernández Marbelys<sup>1</sup>, Comegna Mario<sup>2</sup>, Guevara Napoleón<sup>3</sup>, Carballo Martín<sup>4</sup>, López María Graciela<sup>5</sup>, Castillo Zenaida<sup>6</sup>, Drummond Tatiana<sup>7</sup>, Dapena Elida<sup>8</sup>, Moy Francia<sup>9</sup>, Álvarez José<sup>9</sup>, Hernández Moraima<sup>10</sup>, Carnevale Mayli<sup>11</sup>

### RESUMEN

La infección por el VIH, es un problema de salud pública mundial. Los conocimientos en relación con el virus, su historia natural, diagnóstico y enfermedades asociadas está en constante evolución, tanto como el tratamiento antirretroviral (TARV). En Venezuela, según datos reportados por ONU sida, para el año 2019, existían 110 000 personas que vivían con VIH entre adultos y niños, con una prevalencia del 0,6 % y una tasa de 0,33 por 1 000 habitantes, en las personas con edades comprendidas entre 15 y 49 años.

Desafortunadamente estos datos demuestran que Venezuela no pudo alcanzar las metas de 90-90-90 promovidas por ONUSida para el año 2020, poniendo en evidencia, unas 5 200 nuevas infecciones en 2019, de las cuales 4 700 correspondían a mayores de 15 años, por lo que afianzar el conocimiento de la epidemia, de sus mecanismos de transmisión y prevención es vital.

La utilización del TARV implica resaltar su objetivo epidemiológico, pues su uso se asocia con menor riesgo de transmisión y reducción de nuevas infecciones, por lo que se recomienda su inicio lo más temprano posible, independientemente del conteo de linfocitos T CD4 y CVP en todos los pacientes con infección por VIH.

Resulta necesario disponer de recomendaciones actualizadas en relación con el TARV, que sirvan de orientación al clínico especialista en el área, dada la complejidad y constantes avances en la investigación de las distintas familias de antirretrovirales, así como su eficacia, toxicidad, interacciones medicamentosas, aparición de resistencias, tropismo y al adecuado manejo en diversas situaciones especiales. Este consenso busca brindar una orientación general en algunos aspectos de importancia del VIH y el sida así como de su diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** VIH; Adultos; Diagnóstico; Transmisión; Tratamiento antirretroviral.

### SUMMARY

HIV infection is a global public health problem. Knowledge in relation to the virus, its natural history, diagnosis and associated diseases is constantly evolving, as is antiretroviral therapy (ART). In Venezuela, according to data reported by UNAIDS, for the year 2019, there were 110 000 people living with HIV among adults and children, with a prevalence of 0.6 % and a rate of 0.33 per 1 000 inhabitants, in people with ages between 15

<sup>1</sup>Internista, Infectólogo, Coordinador del Consenso, Junta Directiva SVI, Consulta de VIH, Hospital "Dr. Felipe Guevara Rojas", Grupo Médico del Sur, El Tigre, Anzoátegui.

<sup>2</sup>Internista Infectólogo, Coordinador del Consenso, Hospital Vargas y Clínica Avila, Caracas.

<sup>3</sup>Internista Infectólogo, Hospital Universitario de Caracas y Clínica La Floresta, Caracas.

<sup>4</sup>Internista Infectólogo, Hospital Universitario de Caracas y Centro Médico Docente la Trinidad, Caracas.

<sup>5</sup>Pediatra Infectólogo, Presidente de la Junta Directiva SVI, Hospital "Dr. JM de los Ríos" y Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas.

<sup>6</sup>Internista Infectólogo, Servicio de Infectología del Hospital Angel Larralde, Valencia, Carabobo.

<sup>7</sup>Pediatra Infectólogo, Hospital Universitario de Caracas y Clínica Piedra Azul, Baruta, Miranda.

<sup>8</sup>Pediatra, Centro de Atención Primaria Moncada, Valencia, España.

<sup>9</sup>Internista Infectólogo, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", Caracas.

<sup>10</sup>Infectólogo Epidemiólogo, Hospital Maternidad "Concepción Palacios", Caracas.

<sup>11</sup>Pediatra Infectólogo, Hospital Pediátrico "Agustín Zubillaga", Barquisimeto, Lara.

Responsable: Dra Marbelys Hernández.  
Correo electrónico: mjhp455@yahoo.com.\_

Historia del artículo: Recibido el 20 de marzo de 2021.  
Aceptado el 20 de abril de 2021. On-line el 08 de junio de 2021.

and 49 years.

Unfortunately, these data show that Venezuela could not reach the goals of 90-90-90 promoted by UNAIDS for the year 2020, highlighting some 5 200 new infections in 2019, of which 4 700 corresponded to those over 15 years of age, so consolidating knowledge of the epidemic, its transmission and prevention mechanisms is vital.

The use of ART implies highlighting its epidemiological objective, since its use is associated with a lower risk of transmission and reduction of new infections, so it is recommended to start it as early as possible, regardless of the CD4 and CVP T lymphocyte count in all HIV-infected patients.

It is necessary to have up-to-date recommendations in relation to ART, which serve as guidance to the specialist clinician in the area, given the complexity and constant advances in research of the different families of antiretrovirals, as well as their efficacy, toxicity, drug interactions, appearance of resistance, tropism and proper handling in various special situations. This consensus seeks to provide general guidance on some important aspects of HIV and AIDS, as well as their diagnosis and treatment.

**Key words:** HIV; Adults; Diagnosis; Transmission; Antiretroviral treatment.

## INTRODUCCIÓN

En junio de 1981, en el Morbidity Mortality Weekly Report (MMRW) se reportaron los primeros casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), y ya desde 1983, con el descubrimiento del virus por los investigadores franceses del grupo del Dr. Luc Montagnier en el Instituto Pasteur de París, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) comenzó a percibirse como una nueva pandemia. En 1985, se desarrolló un análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) que permitió la detección de anticuerpos (Acs) contra el virus de Inmunodeficiencia humana (VIH) y por ende comenzó a diagnosticarse la infección. En 1986, se dispuso de la prueba de Western Blot que detecta Acs específicos contra las proteínas estructurales del VIH. En 1987, se aprobó el primer medicamento para el tratamiento, llamado Zidovudina (AZT)<sup>1</sup>.

Se sabe que desde el inicio de la pandemia hasta finales del 2019 unos 75,7 millones [55,9 millones–100 millones] de personas contrajeron la infección por el VIH, de las cuales 32,7 millones [24,8 millones–42,2 millones] fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el sida. El

informe de ONU sida para junio 2020, señala que 38,0 millones [31,6 millones–44,5 millones] de personas vivían con el VIH para el 2019, de los cuales 36,2 millones [30,2 millones–42,5 millones] son adultos, 26,0 millones [25,1 millones–26,2 millones] recibían tratamiento antirretroviral (TARV); 1,7 millones [1,2 millones–2,2 millones] de personas contrajeron la infección y 690 mil han muerto por causas relacionadas con el sida para el 2019. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han señalado que según estimaciones para el 2019, en América Latina y el Caribe, el 79 % de los pacientes conocían su diagnóstico, 61 % se encontraban cumpliendo su tratamiento antirretroviral y solo el 53 % presentaron una carga viral indetectable, expresando un aumento del 10 % de personas en tratamiento entre 2018 a 2019<sup>2</sup>.

Por su parte, el Plan Maestro para el Fortalecimiento de la respuesta al VIH, la Tuberculosis (TB) y la Malaria en Venezuela en 2018, con base en las últimas estimaciones disponibles, señalaba que para el 2016 había un estimado de 120 mil personas que vivían con el VIH, con 6 500 nuevas infecciones y 2 500 defunciones relacionadas con el sida, considerando que la epidemia es concentrada en poblaciones claves como los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres y las personas que ejercen trabajo sexual, aunque no haya datos de prevalencia específicos y recientes. También en este informe resaltaron que, los últimos datos de mortalidad disponibles (2015) mostraron una tendencia al aumento en la mortalidad por sida y una reducción en la tasa de detección de casos de VIH (últimos datos son de 2016), aunque la escasez de reactivos para las pruebas de VIH es planteada como de impacto en dicha situación<sup>3</sup>.

## CONSIDERACIONES EN VENEZUELA SOBRE LA SITUACIÓN DEL VIH

En Venezuela, según datos reportados por ONUSida<sup>2</sup>, se estimó que para el año 2019, existían 110 000 personas que vivían con VIH entre adultos y niños, con una prevalencia del 0,6 % y una tasa de 0,33 por 1 000 habitantes, en las personas con edades comprendidas entre 15 y 49 años. Se registraron 5 200 nuevas infecciones en ese año, de las cuales 4 700 correspondían a mayores de 15 años.

No hay reportes de mortalidad en esta publicación. De las 110 000 personas que vivían con VIH se estimó que solo 70 000 conocían su estado serológico y aproximadamente 45 000

personas estaban recibiendo terapia antirretroviral.

No existen datos de cuántas personas en tratamiento tenían una adecuada supresión viral por la falta de reactivos para cargas virales. El 10 % de la población se hizo el diagnóstico de forma tardía (cuenta de linfocitos T CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>). Solo el 17 % de las mujeres embarazadas recibieron tratamiento (267 de 1 600). En estudios realizados en el año 2019, la prevalencia en trabajadoras sexuales fue de 3,7 %; en hombres que tienen sexo con hombres<sup>4</sup> 22,3 % y en población trans<sup>5</sup> del 35 %.

Estos datos demuestran que Venezuela no pudo alcanzar las metas de 90-90-90 promovidas por ONUSida para el año 2020<sup>2</sup>.

### CLASIFICACIÓN DEL VIH

El VIH pertenece a la familia Retroviridae, Género Retrovirus, subfamilia Lentivirus. Dentro de los Retrovirus humanos se reconoce en el grupo de los citopáticos, con 2 tipos: VIH 1 y VIH 2<sup>6</sup>.

Tabla 1. Características de los tipos de VIH

Tipos de VIH	VIH 1	VIH 2
<i>Subtipos</i>	Tres: M (mayor) más frecuente, O (outlier) y N	Seis: A-F, con gran variabilidad
<i>Subgrupos</i>	A hasta la O	-
<i>Distribución</i>	Ampliamente en todo el mundo	Zonas de África Subsahariana occidental
<i>Descripción</i>	1983	1986
<i>Variante relacionada</i>	VIS del chimpance	VIS del mono Mangabey moteado
<i>Genes predominantes</i>	Vpu, gap y pol	Vpx, gap y pol

Fuente: Capítulo 37, VIH, Microbiología Médica, Catedra de Microbiología, Escuela de Medicina "Luis Razetti", Facultad de Medicina, UCV.

### CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y MORFOLÓGICAS

Es un virus envuelto, de estructura icosaédrica, 80-100 nm de diámetro, con una membrana bilipídica con proyecciones externas conformadas por glicoproteínas estructurales (gp120 de envoltura y gp41 transmembrana), así como otras proteínas en la membrana interna (p18) y en el core (p24). Su genoma está formado por 2 cadenas de ARN, sencillas y lineales. Dentro del core se encuentran enzimas de importancia en el ciclo vital del virus como lo son: Transcriptasa reversa (TR), la Integrasa y la Proteasa, blancos en el tratamiento antirretroviral (TARV)<sup>1,6</sup>.

### MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DEL VIH

#### TRANSMISIÓN SEXUAL

La tasa de transmisión sexual del VIH cuando solo un miembro de la pareja está infectado se estima en 1 de cada 500 a 1 000 relaciones sexuales desprotegidas<sup>6</sup>. Esta tasa aumenta exponencialmente cuando la carga viral de la persona infectada es elevada, o bien cuando existen úlceras, inflamaciones o abrasiones genitales. El riesgo de transmisión sexual es mucho menor en pacientes en TARV con carga

viral indetectable, como demostró el estudio HTPN 052<sup>7</sup>.

Los estudios PARTNER 1 y 2, que incluyen heterosexuales y hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), demuestran riesgo cero de transmisión en parejas serodiscordantes donde el infectado recibe TARV y está con CVP inferior a 200 copias RNA/mL<sup>7,8</sup>.

#### TRANSMISIÓN VERTICAL

En la transmisión vertical intervienen diversos factores, entre los que se encuentran: estado de la infección en la madre, carga viral, cuenta de linfocitos T CD4, infección aguda durante la gestación, infecciones concomitantes, realización de procedimientos invasivos y la administración del TARV durante el embarazo<sup>10</sup>.

La transmisión vertical disminuye claramente con el tratamiento antirretroviral materno, cesárea programada, ausencia de ruptura de membranas, y profilaxis del recién nacido<sup>11</sup>.

#### TRANSMISIÓN PARENTERAL

La transmisión del VIH por la sangre es, uno de los modos de transmisión más reportados en países desarrollados ya que buena parte de los usuarios de drogas endovenosas (UDEV) son VIH

positivos. Las jeringas y agujas contaminadas que son compartidas pueden transmitir el VIH; además, los objetos que se utilizan para la preparación de la droga también pueden estar contaminados.

La transmisión por transfusiones u otros hemoderivados son casi nulas ya que desde 1987 existe la obligatoriedad de realizar pruebas serológicas de anticuerpos para VIH. El riesgo promedio de transmisión entre los trabajadores de la salud luego de la exposición percutánea con sangre infectada es aproximadamente 0,3 % (0,2 %-0,5 %)<sup>1,12</sup> y luego de la exposición a través de mucosas es 0,09 % (0,006 %-0,5 %)<sup>1,6,13</sup>. Estadísticamente, el riesgo es bajo. Sin embargo, es indispensable el cumplimiento de las medidas de prevención universal.

## HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

### INFECCIÓN PRIMARIA O PRIMOINFECCIÓN

Se denomina infección primaria, primoinfección o síndrome retroviral agudo (SRA) a la adquisición de la infección viral y a las manifestaciones asociadas al episodio de replicación viral inicial. Pocas veces se detecta en población abierta y rara vez en nuestro medio, aun cuando probablemente es sintomática en un 50 % a 70 % de los casos. La sintomatología generalmente se presenta de dos a seis semanas después de la adquisición de la infección, pero a veces su duración puede ser hasta de 10 semanas.

**Las principales manifestaciones son:** fiebre y cefalea, adenopatías, faringitis, erupción maculopapular en cara y tronco denominado síndrome mononucleósido, ulceraciones en mucosas, mialgias, artralgias, con un bajo conteo de linfocitos T CD4 y altos niveles de carga viral plasmática (CVP).

La infección aguda puede provocar **afectación neurológica** como meningitis aséptica (24 %), mielopatía, encefalitis, radiculopatía, e incluso cursar con infecciones oportunistas, como Candidiasis, infección por Citomegalovirus o neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, debidas a un profundo deterioro inmunológico. Junto a estas manifestaciones pueden haber alteraciones inespecíficas de paraclínicos, como: leucopenia, trombocitopenia y elevación de las transaminasas, confundiendo en algunos casos con un Síndrome febril por Dengue<sup>13,14</sup>.

La presencia de síntomas durante la infección primaria se asocia a una progresión rápida de la enfermedad, lo cual nos está hablando de la importancia de los eventos que en este período ocurren. En efecto, se ha determinado que los niveles de CVP principalmente, y también los de

conteo de linfocitos T CD4 seis a ocho meses después de la infección primaria, se correlacionan fuertemente con el pronóstico de desarrollo de sida en los siguientes cinco años, en lo que se ha denominado “*setpoint*” o período estable inicial<sup>1,13</sup>.

Este “*setpoint*” es el resultado de una lucha inicial que se libra entre dos fuerzas: la respuesta inmune y la virulencia de la cepa viral adquirida, e implica desde luego la predominancia de alguna de estas cepas determinando así el curso posterior que va a seguir la infección por VIH y la prontitud del desarrollo de sida. Se ha demostrado claramente que durante la infección primaria es necesaria la acción de linfocitos T CD4 para lograr una mayor supresión viral y, por lo tanto, disminuir la carga viral inicial y prolongar el tiempo a desarrollo a sida<sup>13</sup>.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA INFECCIÓN AGUDA POR VIH

1. **Clínica compatible con SRA**, en pacientes con factores de riesgo y/o conductas de riesgo para una infección reciente.
2. Anticuerpos contra virus del VIH negativo: **ELISA y/o WESTERN BLOT** negativo o indeterminado y deberá repetirse unas semanas después del comienzo de los síntomas para confirmar su positividad.
3. **Anticuerpos ultrasensibles positivos**, pero con anticuerpos sensibles (“detuned”) negativos, que sugieren infección reciente.
4. **CVP para VIH-1 positiva por reacción en cadena de polimerasa (PCR)**, especialmente con valores por encima de 10 000 copias RNA/ml, a veces hasta un 1 000 000 copias RNA/ml (Sensibilidad y especificidad del 100 % y 97 % respectivamente).
5. **Antígeno p24 positivo**<sup>1,14,15</sup>.

Se ha propuesto que el tratamiento dentro de los primeros meses de la infección primaria pudiera tener un efecto esperado, disminuyendo la CVP y retrasando la progresión a enfermedad<sup>16</sup>.

A la semana del inicio de los síntomas se puede detectar una intensa viremia, con una diseminación de la infección a través de la migración de los linfocitos infectados con afectación del sistema nervioso central (SNC) y del tejido linfático, lo que probablemente se traducirá, en este último caso, en la linfadenopatía generalizada frecuente en estos pacientes. Más de 1 % de los linfocitos T CD4 de sangre periférica se infectarán con llevando a una caída inicial<sup>15</sup>.

Aproximadamente 2 semanas después de la infección inicial, comienzan a aparecer respuestas inmunes celulares y humorales dirigidas

específicamente contra el VIH. Los linfocitos T CD8 citotóxicos destruyen a los linfocitos T CD4 infectados que expresan antígenos virales en su superficie, y anticuerpos dirigidos a diferentes antígenos virales se unen a las partículas virales que son luego atrapadas y destruidas por las células del sistema dendrítico folicular en los ganglios linfáticos. De esta manera disminuye el número de células productoras de VIH y el número de partículas virales circulantes en sangre, y la infección es parcialmente controlada<sup>1,15,16</sup>.

Sin embargo, existe una gran diferencia entre la interacción del sistema inmune y el virus en sangre comparada con la misma interacción en los ganglios linfáticos durante este estadio de la enfermedad. La carga viral en los ganglios linfáticos es de 5 a 10 veces más alta que la carga en sangre, y la cantidad de virus que se produce en los ganglios es de 10 a 100 veces más alta que la producida en sangre. Estos eventos corresponden a la fase de latencia clínica de la enfermedad<sup>14</sup>.

### INFECCIÓN CRÓNICA

Es aquella que incluye a pacientes con más de 6 meses de adquirida la infección por VIH. Tras la infección aguda, se reduce la carga viral plasmática aproximadamente 100 veces con el desarrollo de una respuesta T citotóxica hasta alcanzar entre los 6 y los 12 meses un equilibrio dinámico entre la producción y el aclaramiento del virus. Durante este período de infección crónica se pueden detectar altos niveles de ARN del VIH en todo el ganglio linfático, especialmente en las regiones perifoliculares de los centros germinales, produciéndose una hiperplasia de estos<sup>14</sup>.

De una manera similar, se van perdiendo las respuestas inmunes celulares y humorales que mantienen la reproducción viral bajo control. El resultado final es un aumento explosivo en la reproducción viral, los linfocitos T CD4 disminuyen de manera marcada y comienzan a aparecer las infecciones oportunistas y neoplasias que definen al sida. Estos fenómenos finales ocurren, en promedio, 7 a 10 años después de contraída la infección.

No todos los pacientes infectados con VIH evolucionan inexorablemente a Sida. La velocidad de progresión no es la misma en todos los pacientes. Se ha reportado que un 2 %-5 % de pacientes, a pesar de haber estado infectados con VIH por un mínimo de 12 a 20 años y de nunca haber recibido la TARV, nunca han desarrollado infecciones oportunistas y mantienen un número normal de conteo de linfocitos T CD4. La carga viral plasmática basal es el principal factor

pronóstico del tiempo de evolución a sida<sup>1,13,14</sup>.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA INFECCIÓN CRÓNICA POR VIH

El diagnóstico del VIH es la puerta de entrada a la prevención y el inicio oportuno del tratamiento antirretroviral<sup>15,16</sup>. Los CDC recomiendan realizar la prueba del VIH a todos los pacientes con edades de 13 - 64 años, por lo menos una vez en su vida, y en personas de "alto riesgo" o poblaciones claves, al menos una vez al año<sup>17-19</sup>.

La oferta del examen de VIH siempre se basa en 5 principios: consentimiento, confidencialidad, asesoramiento, garantía de resultados correctos y vinculación a atención ("**5C**": **consentimiento, confidencialidad, consejería, resultados correctos y conexión**")<sup>14,15,20-22</sup>.

#### Métodos indirectos

##### a. Pruebas de screening serológicas

- I. Técnicas inmunoenzimáticas (ELISA)
  - ELISA indirecto con antígeno obtenido de lisado vírico (primera generación).
  - ELISA indirecto o competitivo con antígeno obtenido de proteínas recombinantes y/o péptidos sintéticos (segunda generación)
  - ELISA de tipo sándwich o de inmunocaptura, con antígeno obtenido de proteínas recombinantes y/o péptidos sintéticos y detección conjunta de anticuerpos específicos de clase IgG, IgM e IgA (tercera generación).
  - Detección combinada de anticuerpos específicos y antígeno de VIH (cuarta generación).
  - Pruebas rápidas.

##### II. Otras técnicas

- Aglutinación
- Dot blot
- Inmunocromatografía

##### b. Pruebas confirmatorias

- I. Western blot
- II. Inmunofluorescencia indirecta (IFI)
- III. Radioinmunoprecipitación (RIPA)
- IV. Inmunoensayo lineal (LIA)

#### Métodos directos

- a. Cultivo viral.
- b. Detección de antigenemia (antígeno p24)
- c. Detección molecular de ADN provírico y ARN vírico
  - I. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
  - II. ADN ramificado (bDNA)
  - III. Amplificación basada en la transcripción o TMA (NASBA)<sup>14,16,21</sup>.

Tabla 2. Características de pruebas diagnósticas

Pruebas	Muestra	Principio	Sensibilidad	Especificidad
Prueba rápida (4ta generación)	Sangre, Suero, plasma fluido oral *	Determina la presencia anticuerpos anti VIH-1/VIH-2 y antígeno p24. Prueba de tamizaje	99,3 % -100 %	99,7 % - 99,9 %
ELISA 4ta gen	Sangre	Determina Ac anti VIH-1/2 y antígeno p24	99,99 %	99,5 %
Western Blot (Confirmatoria)	Sangre	Determina Ac (IgG), que se unen a proteínas del VIH	98,99 %	99,9 %
PCR	Sangre	Amplificación de ácidos nucleicos (ADN o ARN)	99 %	99,9 %

\* presentan el período de ventana más largo

Fuente: Centers for Disease Control & Association of Public Health Laboratories, 2016 y Update on HIV Diagnostic Testing Algorithms. J Clin Virol 2011, 52(1).

Actualmente se utilizan las pruebas rápidas de detección de antígeno y anticuerpo (4ta generación) como pruebas de tamizaje. En países sin acceso fácil y oportuno a pruebas moleculares, se puede confirmar el resultado con una segunda prueba de anticuerpos de tecnología

diferente. En países con acceso fácil y oportuno a técnicas moleculares, se recomienda el uso de dos pruebas de tamizaje secuenciales seguidas de confirmación con carga viral plasmática, en lugar de Western Blot<sup>14-16,21</sup>.

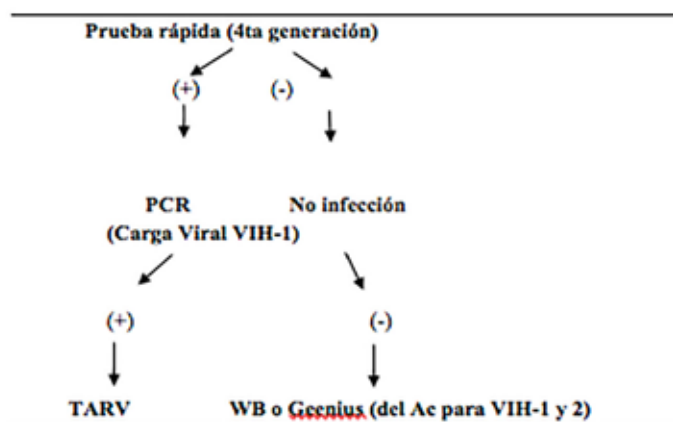


Figura 1. Algoritmo diagnóstico al usar prueba rápida

**Sida**

La fase avanzada o sida se caracteriza esquemáticamente por ser una etapa con un conteo de linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup>, aumento en la tasa de replicación viral, descenso de la actividad de linfocitos T citotóxicos anti-VIH, destrucción de la arquitectura linfática la cual es indispensable para filtrar al virus y mantenerlo atrapado adentro de los mismos, síntomas constitucionales y desarrollo de

infecciones oportunistas, que permiten también clasificar la infección por el VIH<sup>1,13-16</sup>.

**EVALUACIÓN INICIAL**

En la primera consulta del paciente, debe hacerse consejería y orientación acerca de los beneficios del TARV, para su propia salud y para la prevención de la transmisión del VIH.

En esta consulta se debe realizar una anamnesis detallada y un examen físico completo,

que se repetirán siempre que el paciente lo requiera y, como mínimo anualmente. Es importante realizar un estudio de contactos en todos los nuevos diagnósticos de forma voluntaria por parte del caso índice, garantizando la confidencialidad.

Comprende una evaluación médica exhaustiva, con examen físico completo y de laboratorio, haciendo énfasis en la serología para el VIH, tipo de prueba realizada, en caso de contar con serologías previas. Debe evaluarse la condición clínica del paciente, antecedentes familiares de importancia: Diabetes mellitus (DM), Hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardiovascular (ECV); identificación de comorbilidades: Hepatitis B o C (VHB o VHC) crónica, TB, DM e hiperlipidemia, riesgo cardiovascular (RCV), así como también la presencia de Infecciones Oportunistas (IO) y neoplasias<sup>17,20-22</sup>.

Se deben investigar antecedentes del uso de sustancias ilícitas, abuso de alcohol y otras alteraciones psiquiátricas, que puedan afectar la capacidad de comprensión y adherencia del paciente. Si el paciente ha recibido previamente TARV, debe investigarse los detalles de los esquemas recibidos, posología, tiempo de administración y motivo de cambio.

Deben solicitarse los siguientes exámenes de laboratorio: hematología completa, plaquetas, urea, creatinina, LDH, transaminasas, bilirrubina total y fraccionada, proteínas totales y fraccionadas, electrolitos séricos, perfil lipídico, uroanálisis, VDRL cualitativo y cuantitativo, serología para Hepatitis A, B y C, serología para Toxoplasma (anti IgG), Citomegalovirus y serología para Hongos.

Debe realizarse conteo de linfocitos T CD4, que es el indicador fundamental del estado inmunológico y nos sirve para estadificar la infección por el VIH, evaluar el riesgo de comorbilidad, de adquirir infecciones oportunistas, la necesidad de su profilaxis y su eventual discontinuación. Además, se debe indicar la carga viral plasmática, que es el principal marcador de respuesta al tratamiento antirretroviral (TARV).

Se debe colocar PPD y si lo amerita debe realizarse radiografía de tórax, citología vaginal, si es mujer; y anal, si es hombre<sup>14,17-19</sup>.

## SEGUIMIENTO DE LABORATORIO

### CONTAJE DE LINFOCITOS T CD4

- Realizar conteo de linfocitos T CD4 basal (en los nuevos diagnósticos antes de iniciar el TARV).
- En aquellos pacientes con supresión virológica y que alcanzan una buena reconstitución inmunológica (conteo de linfocitos T CD4 de

300-500 cél/mm<sup>3</sup> durante al menos dos años), la cifra de linfocitos T CD4 proporciona poca información, por lo que se recomienda su monitorización de forma anual.

- En pacientes con conteo de linfocitos T CD4 de más de 500 cél/mm<sup>3</sup> y cociente CD4/CD8 por encima de 0,5 durante al menos dos años se podría considerar opcional el recuento de los mismos<sup>13-16</sup>.
- Realizar conteo de linfocitos T CD4 si hay indicación (ejemplo, falla virológica o clínica)<sup>17</sup>.

Las elevaciones persistentes de las cifras de linfocitos CD8+ (>1500 cél/mm<sup>3</sup>) o los valores bajos del cociente CD4/CD8 traducen inmunosenescencia y se han asociado a morbimortalidad por complicaciones definitivas de sida y no definitivas de sida, independientemente del conteo de linfocitos T CD4. Por tanto, se sugiere su monitorización<sup>17</sup>.

### CARGA VIRAL PLASMÁTICA (CVP)

- Se debe determinar en la valoración inicial del paciente y antes de iniciarse el TARV y es el parámetro fundamental para monitorizar su respuesta.
- El objetivo del TARV es conseguir de forma permanente la supresión viral por debajo de 50 copias RNA/mL, lo que evita la transmisión del VIH (indetectable = intransmisible), se asocia a la máxima recuperación inmunológica y previene la aparición de mutaciones de resistencia<sup>20-22</sup>.
- Es conveniente medir la CVP cada 6 meses, para comprobar la respuesta virológica y como medida indirecta de adherencia al TARV y refuerzo de la misma<sup>17</sup>. En pacientes clínicamente estables con CVP repetidamente suprimida y conteo de linfocitos T CD4 >300 cél/mm<sup>3</sup> este intervalo de tiempo puede alargarse incluso hasta 12 meses<sup>15</sup>.
- En pacientes con CVP indetectable a los que se modifique el TARV es aconsejable determinar la CVP a las 8 semanas del cambio para comprobar que se mantiene la supresión virológica<sup>23,24</sup>.

### Otras pruebas a tener en cuenta en consultas para determinar infecciones de transmisión sexual, 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<sup>14,17</sup>.

### TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El TARV debe ser iniciado lo más temprano posible, independientemente del conteo de linfocitos T CD4 y de la CVP en todos los pacientes con infección por VIH, con o sin sintomatología. Esta recomendación se sustenta en diferentes estudios observacionales<sup>18-23</sup>, en algunos sub-análisis de ensayos clínicos<sup>24,25</sup>, y en dos grandes ensayos clínicos aleatorizados<sup>26</sup>, 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.

Por otra parte, se ha demostrado que el inicio temprano del TARV se asocia con un riesgo menor de transmisión del VIH y reducción de nuevas infecciones, e incluso sustancialmente disminuye la transmisión vertical (TV). Existen algunas consideraciones especiales en las que el TARV podría diferirse; para evitar la aparición del Síndrome de Reconstitución Inmune (SIRI); como son las neuroinfecciones por *Cryptococcus neoformans* y *Mycobacterium tuberculosis*<sup>17,18</sup>.

En la actualidad existen un número importante de medicamentos antirretrovirales (ARVs) disponibles, de las cuales muchos 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<sup>19,24-31</sup>.

### Inhibidores del Transcriptasa Reversa Nucleosidos (ITRN)

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

Tenofovir alafenamide (TAF), Emcitritabina (FTC).

### Inhibidores No Nucleosidos de la Transcriptasa Reversa (ITRNN)

Efavirenz (EFV), Nevirapina (NVP), Rilpivirina (RPV oral e inyectable), Etravirina.

### Inhibidores de Proteasa (IP)

Atazanavir/ritonavir (ATV), Lopinavir/ritonavir (LPV/r), Darunavir (DRV).

### Inhibidores de Integrasa (INI)

Raltegravir (RAL), Elvitegravir (EVC), Dolutegravir (DLV o DTG), Bictegravir (BIC), Cabotegravir (inyectable).

### Inhibidores de la Entrada

Maraviroc (MVC).

### Inhibidores de fusión

Enfuvirtide (T20 inyectable).

### Reforzadores

Ritonavir (r), Cobicistat (c).

La estrategia de inicio rápido del TARV requiere que exista disponibilidad de recursos que se coordinen adecuadamente entre los centros donde habitualmente se realiza el diagnóstico. En cualquier caso, se deben evitar demoras innecesarias y favorecer el inicio del TARV lo antes posible, tras el diagnóstico.

La selección adecuada del esquema es esencial para minimizar el riesgo de fracaso. Idealmente debe cumplir: facilidad en la toma; buena tolerabilidad; no requerir estudio previo de HLA-B\*5701 (no disponible en el país); mínimo riesgo de interacciones farmacológicas; alta probabilidad de mantener actividad antiviral en presencia de CVP elevadas, cifras bajas de linfocitos T CD4+ o de virus con mutaciones de resistencia basales; y capacidad de suprimir VHB en caso de coinfección por este virus<sup>24</sup>.

Si por algún motivo se valorara posponer el inicio del TARV, se debe tener en cuenta que en algunos grupos de pacientes el tratamiento precoz puede aportar ventajas adicionales, como se ha evidenciado en los que presentan CVP >50 000 copias RNA/mL, cociente CD4/CD8 <0,5, edad igual o mayor a 50 años<sup>22</sup>, comorbilidades cuya progresión se facilite por el VIH (como cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC, existencia de factores de riesgo cardiovascular elevado, CA no relacionados con el Sida y los trastornos neurocognitivos), así como en mujeres embarazadas, en la coinfección por VHB o las parejas serodiscordantes que deseen disminuir al máximo el riesgo de transmisión del VIH (indetectable = intransmisible)<sup>26,29,31</sup>.

Como excepción se consideraran los PVVs que tengan CVP indetectable de forma mantenida sin TARV (controladores de élite)<sup>26-29</sup>.

### TRATAMIENTOS PREFERIDOS

#### 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.

DTG mas 3TC\*\*\*\*

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 CVP menores de 100.000 RNA/mL y que no tengan conteo de linfocitos T CD4 menos de 200 cél/mm<sup>3</sup>).

#### Con IP

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

**A continuación se realizan las siguientes recomendaciones adaptadas al contexto nacional, según la disponibilidad de ARVs aprobadas o por aprobarse en Venezuela.**

Tabla 3. TARV sugeridos en Adultos

Contexto	Población	Esquema Preferente	Esquema Alternativo*	Situaciones Especiales
Personas con diagnóstico reciente (inicio de tratamiento por primera vez)	Adultos y adolescentes de ambos sexos incluyendo mujeres en edad fértil y embarazadas.	TDF/3TC/DTG**** (TLD co-formulado). DTG+TDF/3TC**** RAL+TDF/FTC**	ABC*/3TC + DTG****	TDF/3TC+EFV*** ABC/3TC + EFV* TDF/3TC+ATV/r**** ABC/3TC + ATV/r*

3TC: lamivudine; ABC: abacavir; AZT: zidovudine; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabine; PI/r: inhibidor de proteasa reforzado con ritonavir ATV/r: atazanavir/ritonavir; TDF: tenofovir disoproxil fumarate. RAL: Raltegravir.

Fuente: Tratamiento antirretroviral para personas que viven con VIH, Guía práctica 2020, PNSIDA/ITS, OPS, OMS, ONUSIDA, SVI.

\*Aunque no se encuentra disponible en nuestro país, se recomienda antes de iniciar abacavir realizar la determinación del HLAB\*5701. Adicionalmente se ha relacionado el abacavir con la aparición de cardiopatía isquémica durante el primer año de su uso.

\*\*Para pacientes que inician tratamiento que no presenten Infección por el VHB y con CVP mayor de 500 000 RNA/mL. Puede utilizarse en lugar de la FTC y viceversa.

\*\*\* Evitar usar TDF en pacientes con depuración de creatinina menor de 50 cc/hora, en PVV con osteoporosis establecida, osteopenia con riesgo de fractura mayor del 10% en los próximos 10 años (FRAX).

\*\*\*\*DTG ha demostrado ser seguro durante el embarazo de acuerdo con estudios clínicos y en pacientes con TB debe duplicarse a 100 mg/día<sup>17,18,19,22</sup>.

Tabla 4. Recomendaciones en el reinicio del TARV

Esquema anterior	Población	Esquema Preferente	Esquema alternativo
Personas en esquema con 2 INTR+EFV o 2 INTR+IP/r sin falla clínica/virológica	Adultos y adolescentes de ambos sexos incluyendo mujeres en edad fértil y embarazadas	TDF/3TC/DTG* (co-formulado).  RAL+TDF/FTC***	ABC*/3TC + DTG TDF/3TC+ ATV/r ABC/3TC+ATV/r
Personas en esquema de 2 INTR+IP/r sin falla clínica/virológica	Adultos y adolescentes de ambos sexos incluyendo mujeres en edad fértil y embarazadas	TDF/3TC/DTG (co-formulado) ABC/3TC** + DTG AZT/3TC + DTG  Nota – mantener mismos 2 INTR y cambiar IP/r por DTG	Mantener esquema de 2ª con IP/r si hay disponible IP/r (ATV/r o DRV/r)
Personas en esquema con 2 INTR+EFV o con 2 INTR+IP/r con falla clínica/virológica	Adultos y adolescentes de ambos sexos incluyendo mujeres en edad fértil y embarazadas	TDF/3TC**/DTG (co-formulado) ABC/3TC+ DTG**** AZT/3TC + DTG	TDF****/3TC+DRV/r ABC/3TC+DRV/r AZT/3TC+DRV/r

3TC: lamivudine; ABC: abacavir; AZT: zidovudine; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabine; PI/r: inhibidor de proteasa reforzado con ritonavir ATV/r: atazanavir/ritonavir; TDF: tenofovir disoproxil fumarate. RAL: Raltegravir.

Fuente: Tratamiento antirretroviral para personas que viven con VIH, Guía práctica 2020, PNSIDA/ITS, OPS, OMS, ONUSIDA, SVI.

**CAMBIO DE TARV CON CVP SUPRIMIDA**

Los cambios en pacientes con CVP suprimida pueden ser por las siguientes razones:

a) Intolerancia (o efectos adversos aunque no causen completa intolerancia), b) toxicidad, c) comorbilidades, d) interacciones farmacológicas, e) simplificación (disminución del número de tabletas o dosis), f) embarazo, de ser necesario, g) costos y h) disponibilidad.

El cambio de TARV puede ser proactivo o reactivo. Proactivo cuando queremos prevenir algún posible efecto indeseado y reactivo cuando este efecto ya ha ocurrido<sup>32</sup>.

Definimos CVP suprimida cuando está por debajo de 50 copias RNA/mL, y mientras mayor

tiempo haya tenido el paciente con supresión virológica, menos probable haya falla virológica (FV).

Después de varios años sin realizarse en el país, la disponibilidad actual de reactivos para CVP sigue siendo limitada, por lo que nos hemos visto obligados a hacer cambios en pacientes que alguna vez estuvieron indetectables y que están tomando regularmente su tratamiento, o en aquellos que simplemente no tienen CVP previas, pero están clínicamente bien.

El nuevo TARV debe garantizar en primer lugar mantener la CVP indetectable, por lo tanto es importante revisar si el paciente ha fallado con anterioridad y tener cuidado cuando se cambia un tratamiento de rescate con IPs<sup>33-37</sup>.

Tabla 5. Recomendaciones para cambio de TARV (solo TARV disponible en Venezuela)

TARV actual	Causa	Necesidad de cambio	Alternativas
TDF+ 3TC/FTC	Osteoporosis/osteopenia/ disminución de la FG	Obligado	ABC/3Tc AZT/3Tc * 3Tc (biterapia)**
ABC/3TC	Riesgo CV	Variable	TDF+ 3Tc 3Tc (biterapia) AZT+ 3Tc*
AZT/3TC	Evitar/detener lipoatrofia	Obligado	TDF+ 3Tc-FTC ABC+ 3Tc 3Tc (biterapia)
EFV+ 2 ITRN	Alteraciones del SNC	Obligado	DTG+ 2 ITIAN RTG+2 ITIAN IP/r+2 ITIAN
IP/r+ 2 ITRN	Trastornos GI	Obligado	DTG+ 2 ITIAN DTG+ 3TC RTG+ 2 ITIAN EFV+ 2 ITIAN
IP/r	Dislipidemia	Variable	DTG+ 2 ITIAN*** DTG+ 3TC RTG+ 2 ITIAN***
Múltiples comprimidos	Una sola tableta	Variable	DTG/TDF/3TC-FTC EFV/TDF/3TC-FTC

\*Sólo en situaciones especiales, TARV de rescate, contraindicaciones para ABC.

\*\*Sólo si nunca ha fallado y no tiene hepatitis B.

\*\*\*Si es posible con TDF pues mejora el perfil lipídico, se prefieren INI sobre NN.

**Cambio de IP/r, NN o INI + 2 ITRN por DTG/ TDF/ 3TC-FTC o DTG/ABC/3TC:**

Varios estudios<sup>38-42</sup> han demostrado la no inferioridad virológica y mejoría en el perfil lipídico, sin embargo, se debe revisar si hubo FV previamente.

**Biterapia: IP/r + 3TC o DTG+ 3TC**

**IP/r+ 3TC:** Hay estudios que demuestran no

inferioridad de los esquemas de ATV/r+3TC, DRV/ r+ 3TC y LOP/r +3TC<sup>36,37</sup>. Es una buena alternativa cuando queremos evitar los efectos adversos de los ITIAN, es requisito que los pacientes tengan más de seis meses indetectables, que no tengan hepatitis B crónica y que no tengan mutaciones para IPs o 3TC.

**DTG/3TC:** Los estudios ASPIRE y TANGO<sup>37,38</sup> han demostrado no inferioridad cuando se

cambia de esquemas con IPs, NN o INI + 2 ITIAN DTG/3TC. Es una opción cuando se quieren evitar los efectos adversos de TDF o ABC.

**Monoterapia:** Los esquemas con un IP/r solo con DTG solo han sido inferiores a bi o triterapia, por lo tanto no se recomiendan.

## FALLA DEL TARV

### DEFINICIONES

- Falla virológica (FV): Se define como una CVP >50 copias después de 24 semanas de tratamiento.
- Blips: Son cargas virales entre 50 y 200 copias con CVP indetectables antes y después. Los blips aislados carecen de importancia clínica, pero cuando son frecuentes, o de mayor cuantía, entre 200 y 1 000 copias, están asociados a mayor FV y aparición de mutaciones de resistencia (MR). En todos estos casos no se recomienda el cambio de TARV, sino reforzar la adherencia y monitoreo cercano. Si las fallas con cargas alrededor de las 1 000 copias persisten cambiar el TARV según las indicaciones posteriores.
- Falla inmunológica (FI): Persistencia de contajes de linfocitos T CD4 menores a 200 cél/ul a pesar de lograr CVP indetectables. No es causa de cambio de TARV, a menos que el paciente esté tomando un análogo de la timidina, que podría estar frenando al contaje de linfocitos T CD4. Se ha demostrado que el contaje de linfocitos T CD4 persistentemente bajos con CVP indetectables no se asocian con falla clínica<sup>19,22,37</sup>.

### CAUSAS DE LA FALLA VIROLÓGICA

Se pueden dividir en las relacionadas al paciente, fundamentalmente la adherencia al TARV, relacionadas con el fármaco, esquema inadecuado, dosis erradas, efectos adversos intolerables o interacciones medicamentosas (por ejemplo uso de inhibidores de la bomba de protones con ciertas drogas), o uso de drogas recreacionales y finalmente relacionadas con el virus, que tenga MR. En nuestro país se agregan otras causas más, de indudable relevancia, la falta intempestiva de TARV, fallas en el suministro de drogas antirretrovirales (que han sido frecuentes en los últimos años) y la falta de insumos para realizar cargas virales que impide un monitoreo y diagnóstico de la FV.

### TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS FV

El objetivo del tratamiento de rescate debe

ser alcanzar nuevamente la indetectabilidad. El TARV de rescate debe contener tres, o al menos dos, drogas activas y si es posible al menos una con un mecanismo de acción que no se haya utilizado anteriormente. El TARV de rescate debe ser instituido en cuanto se detecta la FV para evitar la acumulación de MR y el deterioro inmunológico. En la elaboración del TARV de rescate se deben tener en cuenta los test de resistencia anteriores y los esquemas terapéuticos recibidos anteriormente por el paciente<sup>38-40</sup>.

### TEST DE RESISTENCIA

Las pruebas de resistencia mejoran la eficacia del TARV de rescate<sup>32,33</sup> y están indicadas en cualquier FV, sin embargo, en nuestro país contamos con muy escasos recursos para realizarlas, por lo que se harán en segunda falla y sucesivas.

Para realizar un test de resistencia se deben cumplir los siguientes requisitos:

- Que el paciente tenga una CV mayor a 1 000 copias RNA/mL.
- Que esté tomando el TARV<sup>14,19,37-41</sup>.

### PRIMERA FV

#### FV a 1 ITINN y 2 ITIAN

La FV a EFV o NVP selecciona la K103N, la L101I o, con menos frecuencia, la Y181C, se pueden rescatar fácilmente con un INI (lo mejor por disponibilidad) o un IP, en cuanto a los dos ITIAN existe el riesgo de que tenga la M184V o, más raro, la K65R. La importancia de la M184V es relativa, pues hay muchos estudios que demuestran que se puede rescatar con un esquema que contenga 3TC o FTC aunque tenga esa MR<sup>37-41</sup>.

Entonces si el paciente falla a EFV/AZT/3TC se puede rescatar con DTG/TDF/3TC. Si falla a EFV/TDF/3TC es algo arriesgado rescatarlo con DTG/TDF/3TC si no cuenta con test de resistencia, podría usarse DTG/ABC/AZT, o DTG/ABC/3TC. También se puede rescatar con un IP dos ITIAN, pero el estudio Dawning demostró superioridad de DTG<sup>39,42</sup>.

#### FV a 1IP y 2 ITIAN

Los IP tienen alta barrera genética y es muy poco probable que selecciones MR, también protegen a los ITIAN acompañantes. La mayoría de las veces la FV se deben a mala adherencia o interacciones medicamentosas. De hecho se ha demostrado que cambiar el TARV no es mejor que mantenerlo<sup>43</sup>.

Si se requiere el cambio (falla de larga data, MR en test, deterioro inmunológico o efectos

adversos importantes), se puede rescatar con DTG o DRV/r y 2 ITIAN, según lo que haya recibido el paciente. Si recibía AZT/3TC puede rescatarse con TDF/ABC, o con TDF/3TC, si recibía ABC/3TC puede rescatarse con TDF/3TC o TDF/AZT y si recibía TDF/FTC-3TC puede usarse ABC/AZT, o ABC/3TC, o AZT/3TC. Siempre teniendo en cuenta que es poco recomendable el uso de AZT y debe ser la última alternativa. No es recomendable rescatarlo con un ITINN pues éstos tienen muy baja barrera genética y más probable la FV.

### **FV a 1 INI y 2 ITIAN**

No hay datos de estudios clínicos que analicen la pauta de rescate en estos casos. Sin embargo, el sentido común dicta que deben rescatarse con un IP y dos ITIAN siguiendo las normas mencionadas anteriormente<sup>44</sup>.

### **FV AVANZADA, SEGUNDA, TERCERA Y SUCESIVAS**

Para tratar este tipo de pacientes se recomienda realizar test de resistencia y consultar con el Comité de Resistencia. Los test de resistencia se están haciendo en el IVIC a pacientes seleccionados. Además reiteramos la recomendación de incluir al menos dos y mejor tres fármacos activos en el nuevo régimen.

### **IPs**

La columna vertebral de un tratamiento de rescate en pacientes que han fallado a múltiples familias de ARVs en un IP y, como se demostró en los estudios POWER y TITAN<sup>40</sup>, DRV es superior al resto de los IPs, incluso frecuentemente encontramos pacientes con muchas MR para todos los IPs de primera generación y que conservan sensibilidad para DRV. De modo que si un paciente ha fallado a varios IPs, DRV debe ser uno de los fármacos de rescate, mejor si contamos con test de resistencia, pero en caso de no contar con el test igual se debe incluir DRV. Si el paciente es naive para IPs, también es mejor DRV<sup>43</sup>.

### **ITINN**

Si el paciente ha fallado a EFV o NVP, se podría rescatar con ETV, pero ya no contamos con esa droga, por lo tanto en la única situación que pondríamos un ITINN (EFV) en un tratamiento de rescate sería en los raros casos de pacientes naive para ITINN.

### **INI**

En los pacientes que han fallado a RTG se podría usar DTG en el esquema de rescate, como demostró el estudio VIKING, que logró un

69 % de éxito en pacientes que habían fallado a RTG o EVG. Si el paciente es naive a los INI es mejor rescatarlo con DTG que con RTG (estudio SAILING<sup>39</sup>). Si el paciente ha fallado a DTG no debemos incluir un INI a menos que tengamos un test de resistencia con análisis de las MR del gen de la integrasa (que no se hace de rutina). En pacientes que han fallado a RTG la dosis de DTG debe ser 50 mg BID.

### **ITIAN**

Este punto es controversial, se ha demostrado que la adición de ITIAN inactivos o parcialmente activos a una pauta no aumenta la eficacia<sup>42</sup> y puede aumentar la toxicidad y disminuir la adherencia. Se debe tener cuidado en pacientes con hepatitis B, en quienes debe dejarse el TDF y FTC para evitar una recidiva de la hepatitis. Muchos expertos consideran útil mantener 3TC, aunque no sea activo, para disminuir el *fitness* viral. En nuestro medio, dada la escasez de tratamientos para rescate (ETV, EFT, MRV y los nuevos medicamentos), podemos vernos obligados a reciclar ITIANs, sin embargo, debemos tener en cuenta la poca eficacia de esta estrategia.

### **FV EN PACIENTES SIN OPCIONES TERAPÉUTICAS**

Si no es posible construir un esquema de rescate con al menos dos drogas efectivas NO SE DEBE colocar una sola droga efectiva pues sería monoterapia funcional y rápidamente se perdería esa opción. Hay que poner un tratamiento de mantenimiento con 3TC (para disminuir el *fitness* viral), o 3TC y TDF, o 3TC, TDF y AZT (aprovechando el antagonismo entre las TAMs y la K65R) y mantener ese tratamiento hasta que surja una nueva droga que permita construir un TARV con posibilidades de éxito. No se debe dejar al paciente sin TARV pues el deterioro clínico e inmunológico es más rápido<sup>42,43</sup>.

### **RECOMENDACIONES GENERALES**

1. Analizar y corregir las causas que llevaron al FV.
2. Realizar un test de resistencia siempre que se pueda y consultar con el Comité de resistencia.
3. Realizar el cambio lo más pronto posible para evitar la acumulación de MR.
4. En pautas de rescate el IP de elección es DRV y el INI (DTG).
5. En pacientes sin alternativas terapéuticas dejar un tratamiento de mantenimiento y consultar con un experto, o con el Comité Nacional de Resistencia (CONARESAR) y plantear referirlo a un centro en el extranjero donde pueda

ser incorporado a estudios clínicos y donde dispongan de los nuevos ARVs (ETV, MRV, EFT (T20), Ibalizumab, fostemsamivir).

### PROFILAXIS PRE-EXPOSICIÓN (PREP)

Dos estudios aleatorizados, de casos y controles publicados en 2010 y 2012 respectivamente:

El **iPrEx**, y **2-El Partners PreEP**, demostraron que la PrEP con una dosis fija diaria de TDF/FTC, evita o previene significativamente la infección por VIH en HSH, heterosexuales (hombres o mujeres) con conductas de riesgo y en usuarios de drogas endovenosas que comparten jeringa, siendo estos la base para que la FDA aprobara en 2012 la PrEP<sup>44-47</sup>.

En 2012, el estudio **TDF 2**, mostró la eficacia de TDF en dosis diaria como PrEP y en 2015 el estudio **PROUD** volvió a demostrar la eficacia de una dosis diaria de TDF/FTC vs placebo en HSH para prevenir la infección por VIH, ese mismo

año un estudio Franco-Canadiense **Ipergay** que utilizó TDF/FTC a demanda pre y pos relaciones sexuales, también mostró eficacia para prevenir la infección por VIH, pero mostró una mayor tasa de efectos adverso renales y gastrointestinales, sin embargo en 2017 en un estudio de seguimiento, se demostró la seguridad del mismo<sup>48,49</sup>.

La eficacia de una dosis diaria de TDF/FTC excede el 90 %, pero esta guarda alta correlación con el grado de adherencia, lo cual quedó evidenciado en los estudios **FemPrEP** en mujeres, donde se comparó dosis diaria de TDF/FTC vs placebo y en el estudio **VOICE**, también en mujeres, este último con 4 brazos (placebo, TDF/FTC oral, TDF oral y TDF gel vaginal) donde ambos mostraron la no eficacia de la PrEP, pero esta fue debida a la baja adherencia, determinada posteriormente por medición sérica de los niveles de los fármacos involucrados<sup>50</sup>.

Tabla 6. Grupos de riesgo a considerar para PreP

GRUPO	FACTOR DE RIESGO
HSH o Heterosexuales (hombre o mujer)	<p>Uso inconsistente del condón en personas con pareja positiva para VIH*</p> <p>Uso inconsistente del condón en personas con múltiples parejas sexuales o que vivan en áreas de alta prevalencia de VIH</p> <p>ITS bacterianas en los últimos seis meses (considerar)</p> <p>Trabajadoras o trabajadores sexuales</p>
Usuarios de drogas endovenosas	<p>Personas usuarias de drogas endovenosas con pareja usuaria de drogas endovenosa positiva para VIH</p> <p>Personas que usuarias de drogas endovenosas que comparten jeringa</p>

\*Si la pareja es VIH positivo en TARGA y con carga viral indetectable podría no indicarse PrEP.

Fuente: Tomado de J Virus Erad. 2018;4(4):215-224.

Tabla 7. Despistaje antes de indicar PreEP

1	Documentar VIH negativo mediante ELISA de cuarta generación.
2	Evaluar clínica de infección aguda por VIH.
3	Si existe sospecha clínica de infección aguda, realizar PCR cuantitativo para VIH y/o repetir ELISA al mes.
4	Descartar infección por Hepatitis B.
5	Realizar funcionalismo renal: Si la depuración de creatinina es < 60 mL/min se contraindica TDF.
6	Realizar despistaje de ITS y tratarlas de estar presentes.
7	Descartar embarazo en mujeres.

Fuente: Tomado de J Virus Erad. 2018;4 (4):215-224.

### PAUTA PREFERENCIAL DE PREP

- Una dosis simple diaria de TDF/FTC 300/200 mg (1 tableta diaria). Tanto en hombres como en mujeres, la PrEP se debe tomar durante 7

días antes de la primera exposición y se debe dejar de tomar 7 días después de la última exposición<sup>50,51</sup>.

**PAUTAS ALTERNATIVAS DE PREP**

- El estudio **IPERGAY** avala la PrEP dosificada “a demanda” (doble dosis de TDF/FTC 2-24 horas antes de cada relación sexual, seguido de dos dosis únicas de TDF/FTC, 24 y 48 horas después de la primera toma) en personas HSH con conductas de riesgo. No hay datos de eficacia de PrEP a demanda con TDF/FTC en mujeres.
- El estudio **DISCOVER** en HSH y mujeres transgéneros, demostró que una dosis simple diaria de TAF/FTC no es inferior TDF/FTC. No hay datos disponibles en otros grupos de alto riesgo. El TAF no está disponible en Venezuela.

**POSIBLES PUNTOS DÉBILES DE PREP**

- Inducción de resistencia a TDF/FTC: Sin embargo, la incidencia de resistencia en usuarios de PrEP es rara (<0,1 %) y usualmente ocurre cuando se indica de manera inadvertida PrEP en sujetos con infección aguda por VIH o sujetos con pruebas de Ag/Ac falso negativas, cuando la infección fue adquirida 7 a 10 días antes de la realización del test.
- Aumento en la incidencia de ITS.
- Presencia de efectos adversos en la esfera gastrointestinal o renal, aunque solo 2 % de las personas descontinúan PrEP por efectos adversos<sup>51</sup>.

**FACTORES QUE CONDICIONAN EL ÉXITO DEL TARV****ADHERENCIA**

La adherencia es la capacidad del paciente para implicarse en la elección, inicio y seguimiento del TARV, a fin de conseguir una supresión mantenida de la replicación viral. La adherencia inadecuada es la primera causa de falla terapéutica.

Muchos son los factores asociados, entre ellos están: mala relación médico-paciente, consumo de drogas, enfermedad mental, deterioro neurocognitivo, bajo nivel educativo, falta de apoyo social, complejidad terapéutica y efectos secundarios del tratamiento<sup>52</sup>. Por el contrario, el apoyo emocional, la posibilidad de incluir los antirretrovirales en las actividades diarias y entender la importancia del cumplimiento terapéutico son factores que predicen una adherencia correcta.

Antes de iniciar el TARV conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que pueden dificultar la adherencia e intentar corregirlas<sup>54</sup>, con evaluaciones periódicas, utilizando más de un método, como la entrevista, los cuestionarios estructurados, el conteo de los ARVs sobrantes

y el registro de dispensación por farmacia.

Las interrupciones de tratamiento tienen mayor repercusión en la respuesta virológica que la omisión ocasional de dosis. La relación entre adherencia, control virológico y desarrollo de resistencias varía entre las diferentes clases de ARVs y la situación clínica del paciente (CVP, tiempo de viremia indetectable). Las pautas empleadas actualmente son más permisivas con un cumplimiento subóptimo. Así, con los IP/r la aparición de resistencias es mucho más difícil con cualquier nivel de adherencia debido a su elevada barrera genética. DTG también tiene una alta barrera genética y se ha demostrado eficaz incluso en pacientes con resistencia a otros INI.

Ante un paciente en el que se sospeche una adherencia incorrecta sería preferible iniciar TARV con pautas basadas en IP/r que podrían evitar el riesgo de seleccionar MR en caso de incumplimiento. Debe insistirse en la adherencia óptima, incluso en pacientes con viremia indetectable, al observar cifras más elevadas de biomarcadores inflamatorios entre los pacientes suprimidos con una adherencia inferior al 100 %<sup>53,54</sup>.

**REFERENCIAS**

1. Carballo M. Virus de Inmunodeficiencia Humana. En: Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina “Luis Razetti”, Facultad de Medicina, UCV. Microbiología Médica, Caracas: Cromotip C.A; 2010:1-919.
2. Informe UNAIDS DATA2020. Últimas estadísticas sobre la epidemia del Sida, Disponible en línea: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2020\\_aids-data-book\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf). (Consultado el 30/11/2020).
3. Plan Maestro para el fortalecimiento de la respuesta al VIH, la tuberculosis y la malaria en la República Bolivariana de Venezuela desde una perspectiva de salud pública, Situación epidemiológica en Venezuela, MPPS, Caracas, 2018.
4. Estudio de comportamientos sexuales y prevalencia de VIH en hombres que tienen sexo con otros hombres en ocho ciudades de la República Bolivariana de Venezuela - Caracas, diciembre 2019. Coordinación nacional del estudio, Organización Panamericana de la Salud y ONUSida. (Consultado el 30/12/2020)
5. Prevalencia de infección VIH, Sífilis y Comportamiento sexuales de riesgo en población de mujeres trans en la República Bolivariana de Venezuela - Caracas, diciembre 2019, Coordinación Nacional del estudio Organización Panamericana de la Salud y ONUSida.
6. Delgado R. Características virológicas del VIH. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2011;29(1):58-65. DOI: 10.1016/j.eimc.2010.10.001.
7. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2011;365 (6):493-450.
8. Supervie V, Viard JP, Costagliola D. Heterosexual risk of HIV transmission per sexual act under combined antiretroviral therapy: Systematic review and bayesian

- modeling. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):115-122.
9. Legardy WJ, Jamieson D, Read J. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: The role of cesarean delivery. *Clin Perinatol*. 2010;37:777-785.
  10. González M, Ramos J, Guillén S, Muñoz E, Sánchez J, Solís I. Evolución de la transmisión vertical del VIH y posibles factores involucrados. *Anales Pediatría*. 2005;62: 5-32.
  11. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med*. 1997;102(Suppl 5B):9-15.
  12. Soto R LE. Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. *Rev Invest Clín*. 2004;56(2):143-152. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-83762004000200005](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000200005). (Consultado el 30/11/2020)
  13. Clotet B, Gatell JM. Guía práctica del Sida, Clínica, Diagnóstico y tratamiento. 15 edición. Barcelona (España): Elsevier Masson; 2019:1-629.
  14. Cornett J, Kirn T. Laboratory diagnosis of HIV in adults: A review of current methods. *Clin Inf Dis*. 2013;57(5):712-718.
  15. Centers for Disease Control & Association of Public Health Laboratories. 2016 HIV Diagnostics Conference (Internet). Atlanta, Georgia; 2016. (citado el 13 de julio de 2017). Disponible en: <http://hivtestingconference.org/wp-content/uploads/2016/03/2016-HIVDX-Program>. (Consultado el 30/11/2020)
  16. Guías americanas de TARV 2019. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2019, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. (Consultado el 30/11/2020).
  17. Hernández M, Moreno J, Guevara R, Comegna M, López MG, Dapena E. Consenso de VIH: TARV en adultos. *Bol Venez Infect*. 2018;29(2):68-76.
  18. GESida: Grupo de Estudio de Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas. Documento consenso de GeSida sobre control y monitorización de la infección por el VIH. (Consultado el 30/11/2020) (Actualización abril 2020). Borrador, [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/02/gesida\\_DC\\_Control\\_Monitorizacion\\_VIH.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/02/gesida_DC_Control_Monitorizacion_VIH.pdf) (Consultado el 30/12/2020)
  19. BHIVA guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-positive individuals 2016 (2019 interim update) <https://www.bhiva.org/file/DqZbRxfzYtLg/Monitoring-Guidelines.pdf> (Consultado el 30/11/2020)
  20. Ferreira A, Young T, Mathews C, Zunza M, Low N. Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD002843.
  21. Caniglia EC, Sabin C, Robins JM. When to monitor CD4 cell count and HIV RNA to reduce mortality and AIDS-defining illness in virologically suppressed HIV-positive persons on antiretroviral therapy in high-income countries: a prospective observational study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 2:214-221.
  22. Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, Ryder LP, Obel N, Gerstoft J. Course and clinical significance of CD8+ T-cell counts in a large cohort of HIV-infected individuals. *J Infect Dis*. 2015; 211:1726-1734.
  23. Sterne JA, May M, Costagliola D. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: A collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009;373:1352-1363.
  24. Cain LE, Logan R, Robins JM. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med*. 2011;154:509-515.
  25. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*. 2008;197:1133-1144.
  26. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2016;375:830-839.
  27. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795-807.
  28. S, Schlusser KE, de la Torre P. The INSIGHT START Study Group. The benefit of immediate compared with deferred antiretroviral therapy on CD4R cell count recovery in early HIV infection. *AIDS* 2019;33:1335-1344.
  29. Guía práctica 2020 del tratamiento antirretroviral para personas, SVI y Red venezolana de gente positiva.
  30. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G. Immediate vs. deferred switching from a boosted protease inhibitor based regimen to a dolutegravir based regimen in virologically suppressed patients with high cardiovascular risk or age ≥50 years: Final 96 weeks results of NEAT 022 study. *Clin Infect Dis*. 2019;68:597-606.
  31. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J. 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;19:253-264.
  32. Trottier B, Lake JE, Logue K. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther*. 2017;22:295-305.
  33. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A. 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;15:775-784.
  34. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E. Atlas-M Study Group. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir/lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:1163-1171.
  35. Pulido F, Ribera E, Lagarde M. Dual therapy with darunavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with darunavir and ritonavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine or abacavir and lamivudine for maintenance of HIV-1 viral suppression: Randomised, open label, non-inferiority DUAL-GESida 8014-RIS-EST45 trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65:2112-2118.
  36. Taiwo. *Clin Infect Dis*. 2018; 66:1794. Taiwo. EACS 2017. Abstr PE8/5. NCT03446573. (Consultado el 30/11/2020).
  37. Palella FJ, Jr., Armon C, Buchacz K. The association of HIV susceptibility testing with survival among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2009;151:73-84.
  38. Zheng Y, Hughes MD, Lockman S. Antiretroviral therapy



- and efficacy after virologic failure on first-line boosted protease inhibitor regimens. *Clin Infect Dis* 2014; 59:888-96.
39. Clotet B, Bellos N, Molina JM. 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;369:1169-1178.
  40. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: Week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*. 2013;382:700-708.
  41. Tashima KT, Smeaton LM, Fichtenbaum CJ. HIV Salvage Therapy Does Not Require Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2015;163:908-917.
  42. Castagna A, Danise A, Menzo S. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: A randomized pilot study (E-184V study). *AIDS*. 2006;20:795-803.
  43. Grant RM, Lama JR, Anderson PL. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587-2599. doi:10.1056/NEJMoa1011205.
  44. Baeten JM, Donnell D, Nase P. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):399-410. doi:10.1056/NEJMoa1108524.
  45. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367(5):423-434. doi:10.1056/NEJMoa1110711.
  46. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012 ;367(5):411-422. doi:10.1056/NEJMoa1202614.
  47. Riddell J 4th, Amico KR, Mayer KH. HIV Preexposure Prophylaxis: A Review. *JAMA*. 2018;319(12):1261-1268. doi:10.1001/jama.2018.1917.
  48. Pilkington V, Hill A, Hughes S, Nwokolo N, Pozniak A. How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J Virus Erad*. 2018;4(4):215-224. Published 2018 Oct 1.
  49. Parikh UM, Mellors JW. Should we fear resistance from tenofovir/emtricitabine preexposure prophylaxis?. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(1):49-55. doi:10.1097/COH.0000000000000209.
  50. Hare C, Coll J, Ruane P. The phase 3 DISCOVER study: daily F/TAF or F/TDF for HIV preexposure prophylaxis. *CROI* 2019. Abstract# 104.
  51. Krakower DS, Daskalakis DC, Feinberg J, Marcus JL. Tenofovir Alafenamide for HIV Preexposure Prophylaxis: What Can We DISCOVER About Its True Value?. *Ann Intern Med*. 2020;172(4):281-282. doi:10.7326/M19-3337.
  52. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS medicine* 2016;13:e1002183.
  53. Recomendaciones GESida/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral, 2020, disponible en [www.gesida.seimc.org](http://www.gesida.seimc.org). (Consultado el 30/11/2020)
  54. Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR, et al. Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: Evidence-based recommendations from an International Association of Physicians in AIDS Care panel. *Ann Intern Med* 2012;156:817-833.