

**OPS**



# **PRIORIDADES PARA LA OPTIMIZACIÓN DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES EN LA POBLACIÓN ADULTA E INFANTIL: INFORME DE UNA REUNIÓN CONJUNTA DE CADO, PADO Y HIVResNet**

DEL 27 DE SEPTIEMBRE AL 15 DE OCTUBRE DEL 2021



**PRIORIDADES PARA LA  
OPTIMIZACIÓN DE FÁRMACOS  
ANTIRRETROVIRALES EN LA  
POBLACIÓN ADULTA E INFANTIL:  
INFORME DE UNA REUNIÓN  
CONJUNTA DE CADO, PADO  
Y HIVResNet**

DEL 27 DE SEPTIEMBRE AL 15 DE OCTUBRE DEL 2021

Versión oficial en español de la obra original en inglés

Priorities for antiretroviral drug optimization in adults and children: report of a CADO, PADO and HIVResNeT joint meeting, 27 September–15 October 2021

© Organización Mundial de la Salud, 2022

ISBN: 978-92-4-005303-8 (versión electrónica)

*Prioridades para la optimización de fármacos antirretrovirales en la población adulta e infantil. Informe de una reunión conjunta de CADO, PADO y HIVResNeT, del 27 de septiembre al 15 de octubre del 2021*

ISBN: 978-92-75-32707-4 (PDF)

ISBN: 978-92-75-12707-0 (versión impresa)

© Organización Panamericana de la Salud, 2023

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO).



Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

**Adaptaciones:** si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: "Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS".

**Traducciones:** si se hace una traducción de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: "La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción".

**Cita propuesta:** Organización Panamericana de la Salud. Prioridades para la optimización de fármacos antirretrovirales en la población adulta e infantil. Informe de una reunión conjunta de CADO, PADO y HIVResNeT, del 27 de septiembre al 15 de octubre del 2021. Washington, DC: OPS; 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275327074>.

**Datos de catalogación:** pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

**Ventas, derechos y licencias:** para adquirir publicaciones de la OPS, diríjase a [sales@paho.org](mailto:sales@paho.org). Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase [www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias](http://www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias).

**Materiales de terceros:** si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros —como cuadros, figuras o imágenes—, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

**Notas de descargo generales:** las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

CDE/HT/2023

# ÍNDICE

ABREVIACIONES .....	iv
1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. OBJETIVO DE LAS REUNIONES Y RESULTADOS PREVISTOS .....	2
3. PARTICIPANTES Y MÉTODOS .....	3
4. RESUMEN DE LOS DEBATES .....	5
4.1 CADO 4 .....	5
4.2 PADO 5 .....	10
4.3 HIVResNet .....	17
5. CONCLUSIONES .....	20
6. PRÓXIMOS PASOS .....	21
REFERENCIAS .....	22
ANEXO 1. LISTA DE PARTICIPANTES .....	24
ANEXO 2. AGENDA DE LAS REUNIONES .....	25

# ABREVIACIONES

3TC	lamivudina
ABC	abacavir
CADO	Conferencia sobre Optimización de Medicamentos Antirretrovirales (por su sigla en inglés)
CAB	cabotegravir
DTG	dolutegravir
DRV	darunavir
DRV/r	darunavir-ritonavir
EFV	efavirenz
GLASS	Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (por su sigla en inglés)
HIVResNet	Red Mundial de Vigilancia de la Farmacorresistencia del VIH de la OMS (por su sigla en inglés)
IMPAACT	red internacional de ensayos clínicos sobre el sida en las madres y la población infantil y adolescente (por su sigla en inglés)
ISL	islatravir
LEN	lenacapavir
LPV/r	lopinavir-ritonavir
NNRTI	inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (por su sigla en inglés)
NRTTI	inhibidor nucleosídico de la traslocación de la transcriptasa inversa (por su sigla en inglés)
NRTI	inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa (por su sigla en inglés)
NVP	nevirapina
PADO	optimización de medicamentos antirretrovirales pediátricos (por su sigla en inglés)
PrEP	profilaxis previa a la exposición (por su sigla en inglés)
RPV	rilpivirina
TAF	fumarato de tenofovir alafenamida
TAR	tratamiento antirretroviral
TDF	fumarato de disoproxilo de tenofovir
TLD	tenofovir + lamivudina + dolutegravir
TLE	tenofovir + lamivudina + efavirenz

# 1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento antirretroviral (TAR) ha evolucionado de las mono y biterapias menos potentes y más tóxicas utilizadas a principios de los años noventa a esquemas de tres fármacos combinados, altamente activos y mejor tolerados, incluidas la adopción de combinaciones de dosis fijas administradas una vez al día y la armonización de los esquemas de tratamiento en diferentes grupos poblacionales, con una reducción considerable de los costos (1). Este perfil terapéutico y de seguridad mejorado también sirvió de base para iniciar el tratamiento más temprano, con la consiguiente reducción de la mortalidad y la morbilidad, y el mejoramiento de la calidad de la atención a las personas con infección por el VIH en entornos de ingresos bajos. Más recientemente, se aprobó la combinación cabotegravir + rilpivirina (CAB + RPV), primera formulación de antirretrovirales (ARV) de acción prolongada inyectables para el tratamiento del VIH, lo que representa un paso importante hacia el logro del objetivo mundial de erradicar el sida como una amenaza para la salud pública para el 2030 (2).

La optimización del tratamiento de la infección por el VIH se ha facilitado gracias al esfuerzo conjunto de colaboración a largo plazo entre las organizaciones internacionales, las instituciones académicas, los productores de fármacos innovadores y genéricos y otras partes interesadas, sobre todo en el último decenio. Esta labor colectiva ha dado lugar a varias iniciativas en pro de la optimización de los antirretrovirales que tenían como objetivo actuar de forma proactiva para definir la agenda de investigación y de políticas, incluidas la realización de conferencias internacionales, reuniones de grupos de estudio y consultas a expertos.

La Conferencia sobre la Optimización de los Medicamentos Antirretrovirales (CADO, por su sigla en inglés) es un evento científico periódico coorganizado por la Universidad Johns Hopkins, la OMS, Unitaïd y la Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud para deliberar acerca de la agenda mundial de investigación esencial y necesaria para optimizar los esquemas de tratamiento y las estrategias terapéuticas para las personas con infección por el VIH desde una perspectiva de salud pública. Se celebraron tres eventos en el 2010 (CADO 1), el 2013 (CADO 2) y el 2017 (CADO 3), en los que se hicieron importantes contribuciones a la evolución del marco de optimización del TAR, el establecimiento de listas de medicamentos de desarrollo prioritario y la determinación de las principales brechas de investigación (3-5). En la cuarta reunión (CADO 4) se examinaron datos recientes, oportunidades y desafíos a la transición hacia un nuevo tratamiento óptimo con medicamentos antirretrovirales para la población adulta en diferentes contextos y situaciones, y para prever el panorama de los antirretrovirales futuros y su posible impacto sobre la optimización de estos fármacos.

No obstante los considerables avances registrados en la ampliación de los servicios contra la infección por el VIH para la población infantil, persiste la brecha de tratamiento para este segmento de la

población que tiene la infección por el VIH, en la cual se continúan observando tasas de supresión viral más bajas que en la población adulta. En los últimos años, distintos actores interesados de todo el mundo se han unido para impulsar una acción más concreta y coordinada que facilite y acelere la disponibilidad de formulaciones óptimas apropiadas para la edad destinadas a lactantes, niños y adolescentes con infección por el VIH. Entre estas iniciativas cabe mencionar el grupo de optimización de antirretrovirales pediátricos (PADO, por su sigla en inglés), dirigido por la OMS, que ha establecido prioridades a mediano y largo plazo para el desarrollo de medicamentos con miras a acelerar el acceso a formulaciones óptimas en un contexto de mercados fragmentados de medicamentos antirretrovirales para la población infantil. Desde el 2013, el grupo de PADO ha elaborado una lista prioritaria basada en la evidencia, así como un mensaje claro y sostenido para orientar a la industria y a las partes interesadas sobre las formulaciones de ARV más necesarias para la población infantil que han de ser investigadas y desarrolladas (6). Esta lista se actualizó en el 2014, el 2017 y el 2018 (7-9). En el 2021, durante la quinta reunión (PADO 5), se hizo un balance del progreso registrado a esa fecha y se continuó avanzando en la agenda de optimización de los medicamentos pediátricos, en consonancia con la agenda de investigación para la población adulta. Esta reunión se concibió también para revisar la lista de prioridades a mediano y largo plazo para el desarrollo de medicamentos y formulaciones, y definir otras brechas de investigación en esta área, buscando al mismo tiempo armonizarlas con las listas para la población adulta.

Las reuniones CADO 4 y PADO 5 se celebraron virtualmente entre septiembre y octubre del 2021 para promover la armonización y la sinergia entre estos dos grupos de expertos, y formular una visión compartida para el futuro de la optimización del tratamiento de la infección por el VIH. Reconociendo el papel crítico de la farmacorresistencia del VIH en el marco de optimización de los medicamentos de TAR y los efectos de la farmacorresistencia sobre la durabilidad y secuenciación del esquema de medicamentos antirretrovirales en el contexto de las opciones actuales y futuras para el tratamiento de segunda y tercera línea, también se convocó a la Red Mundial de Vigilancia de la Farmacorresistencia del VIH (HIVResNet, por su sigla en inglés). Esta consonancia estratégica permitió a la HIVResNet hacer aportes pertinentes a los procesos de priorización de las reuniones CADO 4 y PADO 5, y abordar las implicaciones de la farmacorresistencia en la selección de nuevas estrategias de TAR, la armonización de los esquemas farmacológicos para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH, y el impacto de los nuevos ARV sobre la supresión de la carga viral en las embarazadas y el papel futuro de la profilaxis posnatal.

En este informe conjunto se resumen las principales deliberaciones y conclusiones de las reuniones CADO 4, PADO 5 y HIVResNet de la OMS.

## 2. OBJETIVO DE LAS REUNIONES Y RESULTADOS PREVISTOS

El propósito de estas reuniones conjuntas fue avanzar en la agenda de investigación sobre la optimización de los ARV mediante la revisión de las prioridades a corto, mediano y largo plazo en materia de medicamentos y formulaciones para la población adulta e infantil establecidas en la última reunión de CADO y PADO, y determinar las brechas de investigación emergentes en el uso de ARV para la población infantil, adolescente y adulta, incluidas las embarazadas y los lactantes.

Los resultados previstos eran:

- elaboración de una lista revisada de las principales prioridades a corto y largo plazo para el desarrollo de medicamentos y formulaciones antirretrovirales para la población adulta e infantil con miras a orientar a la industria y a las partes interesadas pertinentes; y
- determinación de las prioridades clave de investigación en la optimización del tratamiento para la población adulta e infantil con infección por el VIH, incluidas las embarazadas o los lactantes.



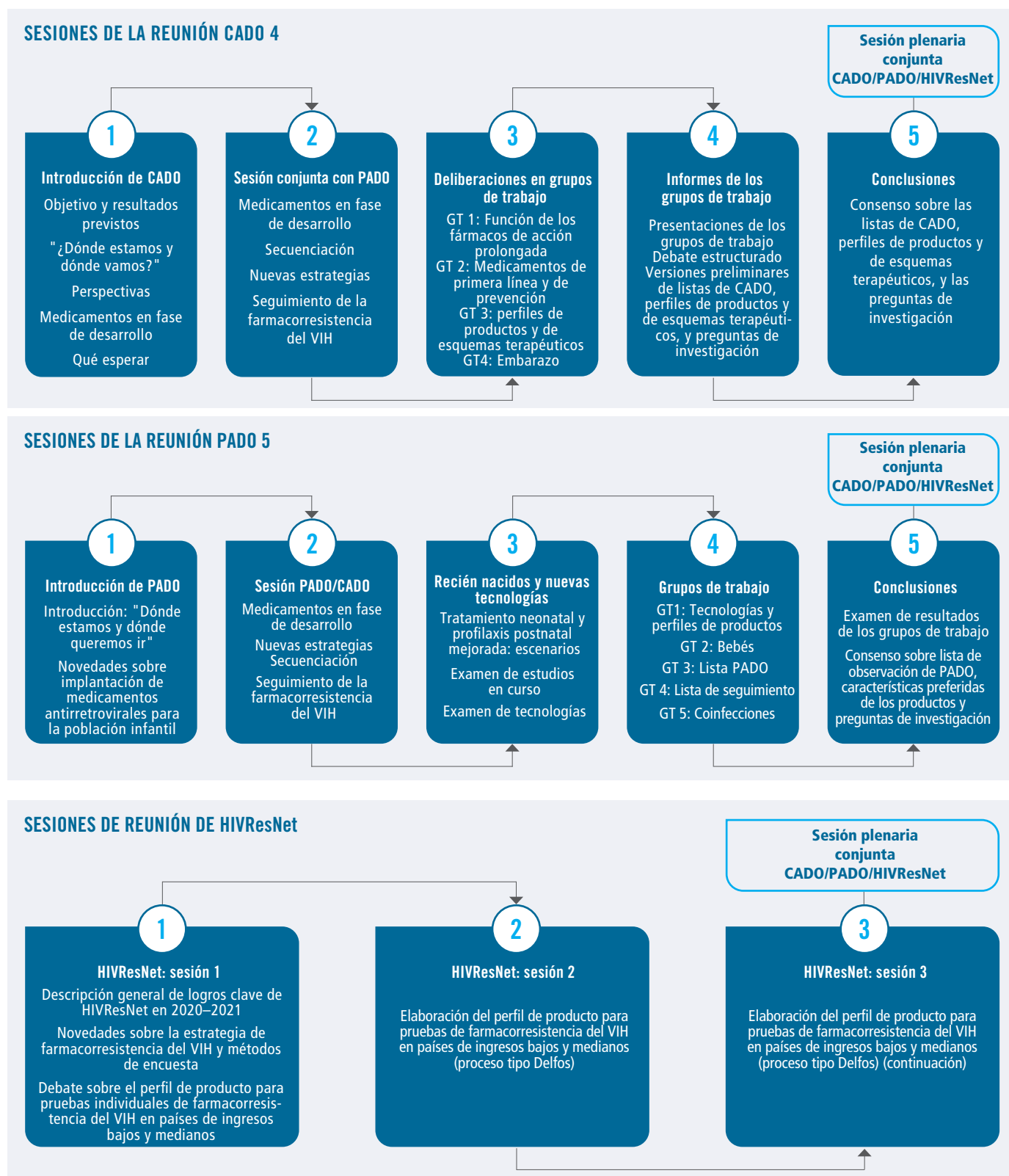
© OMS / SEARO / Gary Hampton: 31/10/2005: Indonesia



## 3. PARTICIPANTES Y MÉTODOS

Aproximadamente cien participantes, entre investigadores sobre el VIH, médicos, gerentes de programas y otras partes interesadas, asistieron a las reuniones conjuntas (véase el anexo 1). Las reuniones fueron totalmente virtuales y se llevaron a cabo durante cinco días a lo largo de tres semanas. El orden del día incluyó presentaciones breves en sesiones plenarias para proporcionar actualizaciones o resúmenes de

la evidencia que serviría de base para la consulta, seguidas de debates en sesiones plenarias a partir de un conjunto de preguntas clave. También se organizaron sesiones de grupos de trabajo en los que podían realizarse debates más exhaustivos sobre aspectos específicos que debían considerarse para la optimización de los medicamentos (véase el anexo 2). Debido a la importante intersección entre las agendas de optimización



de los medicamentos para la población adulta e infantil, algunas sesiones se llevaron a cabo conjuntamente con grupos

de expertos de CADO, PADO y HIVResNet, como se describe a continuación.



© OMS / Christopher Black

Cabe señalar que, tras concluir la consulta y luego del anuncio de una pausa temporal en el programa de desarrollo de islatravir (ISL) en diciembre del 2021 por parte del originador (10), los tres grupos se reunieron nuevamente de manera virtual en marzo del 2022

para examinar la información disponible sobre este tema y revisar las listas de medicamentos y las preguntas de investigación de acuerdo con los resultados de la consulta.

## 4. RESUMEN DEL DEBATE

### 4.1 CADO 4

#### 4.1.1 Papel de los esquemas de acción prolongada en el contexto de los esquemas orales existentes y futuros

Se analizaron las oportunidades y los desafíos de implantar esquemas de acción prolongada tanto en entornos de ingresos altos como de ingresos bajos y medianos. El grupo definió las principales características del CAB + RPV inyectable y otros esquemas de acción prolongada, y cuáles serían los desafíos en los países de ingresos bajos y medianos para adoptar estas formulaciones. También debatieron los requisitos para introducir productos inyectables de acción prolongada en el mercado genérico y si la transición a esquemas de acción prolongada debería aplicarse a todos los grupos poblacionales o solo a grupos o situaciones clínicas específicos.

La transición programática del tenofovir-lamivudina-efavirenz (TLE) al tenofovir-lamivudina-dolutegravir (TLD) se ha realizado su mayor parte en los últimos dos años, con frecuencia sin una prueba de carga viral reciente para verificar la supresión viral. Este sería probablemente el caso en la transición de cualquier producto oral a productos de acción prolongada en países de ingresos bajos y medianos en el futuro. Se debatió la necesidad de reemplazar las actuales consultas semestrales recomendadas con el tratamiento oral estándar de un comprimido al día por consultas una o dos veces al mes para tratamientos inyectables, y se consideró que eso sería un obstáculo importante para la introducción del CAB + RPV, dada la diferencia con respecto al marco actual de prestación de servicios adoptado por los programas contra el VIH.

En cuanto a la transición a formulaciones genéricas de acción prolongada, el grupo coincidió en que se requerirán estudios de bioequivalencia, los cuales tomarán más tiempo que los estudios de bioequivalencia que generalmente se aplican para las formulaciones orales. Un estudio normal de bioequivalencia para una formulación oral puede concluirse en unas pocas semanas, mientras que en el caso de una formulación de acción prolongada pueden transcurrir de 12 a 18 meses. Será importante obtener un acuerdo regulatorio sobre el diseño de los estudios para facilitar el desarrollo de formulaciones genéricas de acción prolongada; de lo contrario, el tiempo requerido para los estudios de bioequivalencia será un obstáculo importante para la implementación.

Se examinaron los altos costos de producción actuales de los productos de acción prolongada, pero hubo consenso en que estos se reducirían considerablemente con formulaciones genéricas fabricadas a escala. En Estados Unidos de América, el vial de 6 ml (dosis de carga) de CAB + RPV cuesta alrededor de

US\$ 6 000 y el vial de 4 ml (dosis de mantenimiento) alrededor de US\$ 4 000, más los costos de acudir a la consulta para la inyección. Sin embargo, el costo del tratamiento con CAB + RPV genérico podría ubicarse cerca o por debajo del costo del TLD, dada la dosis masiva diaria requerida de los ingredientes farmacéuticos. Se necesitarán mecanismos de financiamiento novedosos, similares a los establecidos para la anticoncepción de acción prolongada.

Desde la perspectiva comunitaria, se manifestó un entusiasmo general para cambiar a formulaciones de acción prolongada, pero también se expresó preocupación sobre la posibilidad de que no se acuda a la consulta de inyección y sobre las reacciones adversas a los medicamentos. El entusiasmo inicial puede disminuir cuando los pacientes se den cuenta de que necesitan regresar al centro de salud cada uno o dos meses para recibir las inyecciones en lugar de cada tres a seis meses como ocurre actualmente con los esquemas de TAR oral. También se analizó la vía de administración y el requisito de que sean prestadores de atención médica capacitados quienes apliquen las inyecciones de manera segura. Se necesita hacer investigación en la comunidad sobre las perspectivas, valores y preferencias de los usuarios finales en diversas regiones.

El grupo estuvo de acuerdo en que el esquema de CAB + RPV es una prueba de concepto importante, pero podría no ser el esquema ideal de acción prolongada para introducir en los países de ingresos bajos y medianos. Sin embargo, es necesario conducir estudios de implementación de la administración del CAB + RPV y otras formulaciones de acción prolongada en países de ingresos bajos y medianos, y estos deberían comenzarse ahora. Es importante entender que no todos los países de ingresos bajos y medianos son iguales, por lo que la introducción de productos de acción prolongada deberá adaptarse en función de sus necesidades locales y los recursos disponibles.

#### 4.1.2 Uso de productos de acción prolongada para prevenir la infección por el VIH

Actualmente hay dos productos de acción prolongada aprobados para prevenir la infección por el VIH: el anillo vaginal de dapivirina y la formulación inyectable de cabotegravir (CAB) de acción prolongada. El anillo vaginal de dapivirina tiene un alto perfil de seguridad porque es un agente tópico que se absorbe mal, lo que le da el potencial para una gran distribución comunitaria. La OMS está llevando a cabo actualmente un examen sistemático del CAB de acción prolongada y una evaluación de los valores y preferencias de la comunidad antes de emitir una recomendación para su uso en los países de ingresos bajos y medianos. También se están llevando a cabo estudios de costo-efectividad. Quedan por

responder algunas preguntas operativas importantes sobre el riesgo de farmacoresistencia del VIH, la seguridad del medicamento y la implementación fuera de los entornos de ensayos clínicos. A gran volumen, se estima que la formulación de CAB de acción prolongada cuesta US\$ 2 por vial (US\$ 15-20 por persona por año).

Se debatió el desarrollo de un esquema de dosificación cada tres meses para las mujeres a fin de armonizarlo con los anticonceptivos de acción prolongada, como el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada, pero esto puede no ser posible con las tecnologías de formulación de acción prolongada actuales.

Los datos de seguridad sobre el CAB de acción prolongada para las mujeres embarazadas son muy limitados y deben estudiarse. La farmacocinética en el embarazo estará disponible para el CAB de acción prolongada, así como para otros productos de acción prolongada como el ISL y el lenacapavir (LEN), pero no hay datos sobre los resultados del parto con estos productos.

En diciembre del 2021, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos suspendió todas las investigaciones clínicas con las formulaciones orales y de implantes de ISL para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) y a la formulación inyectable de ISL para el tratamiento y la PrEP, así como una suspensión parcial de las investigaciones clínicas con la formulación diaria oral de doravirina/ISL para el tratamiento (10). Los ensayos clínicos de ISL, tanto para el tratamiento como para la prevención, indicaron disminuciones de las cifras de linfocitos relacionadas con la dosis que se están evaluando actualmente.

### 4.1.3 Uso de productos de acción prolongada para prevenir la infección por el VIH

El grupo de expertos analizó la sustitución del concepto clásico de secuenciación de tratamiento lineal de etiquetar los esquemas de TAR como tratamiento de primera, segunda y tercera línea (o tratamiento de rescate) por un nuevo concepto de favorecer la elección del paciente y el prestador con un número limitado de opciones o escenarios de esquema disponibles para escoger. Los esquemas deberían ser intercambiables en función del escenario de tratamiento y poder utilizarse en varias secuencias (ortogonalidad). Una cartera ideal de tratamiento completo debería incluir todos los grupos de pacientes, pero algunos esquemas pueden no incluirlos a todos. Por ejemplo, una cartera de acción prolongada proporciona facilidad de uso, pero puede no ser adecuada para todos los grupos de pacientes.

El grupo coincidió en que los atributos clave que se deben considerar en relación con los nuevos productos de acción prolongada son la tolerabilidad, la resistencia, la durabilidad,

la seguridad en el embarazo, la comodidad del paciente y el costo. Como atributos complementarios figuran un perfil favorable de eventos adversos, actividad contra el virus de la hepatitis B, pocas interacciones medicamentosas y una vía de administración favorable.

Se intercambiaron opiniones sobre la necesidad de que todos los perfiles de esquema terapéutico incluyan la actividad contra el virus de la hepatitis B y la compatibilidad con la rifampicina, o si los esquemas que son compatibles con el virus de la hepatitis B y la rifampicina solo deben estar disponibles por separado cuando se necesiten. Es probable que los productos de acción prolongada se usen en esquemas de cambio en el caso de las personas que ya están establecidas en el tratamiento en lugar aquellas que se encuentran al inicio de este.

Deberían recopilarse datos sobre los adolescentes en cuanto a nuevos medicamentos de acción prolongada mediante el reclutamiento de adolescentes para ensayos de fase 3 de nuevos productos para la población adulta.

### 4.1.4 Uso de ARV de acción prolongada durante el embarazo y la lactancia

El nuevo marco para la programación de estudios en los que participan embarazadas, elaborado a través del taller OMS-IMPACT sobre enfoques para mejorar y acelerar el estudio de nuevos medicamentos contra la infección por el VIH e infecciones asociadas en embarazadas, tiene como objetivo disponer de datos farmacocinéticos y de seguridad iniciales al momento del registro del producto (11). Los agentes y esquemas de acción prolongada que se prevé que tengan el mayor papel en el futuro de la optimización de los medicamentos deberían investigarse en embarazadas y lactantes con estudios de seguridad específicos una vez que la dosis se haya confirmado a través de estudios farmacocinéticos.

Estos productos prioritarios son nuevos agentes de acción prolongada (como el CAB y el LEN) e incluyen esquemas inyectables de dos medicamentos que han demostrado efectividad en mujeres que no están embarazadas. Otros fármacos con una prioridad posiblemente menor para uso en el embarazo son la doravirina, MK-8507, RPV de acción prolongada y anticuerpos ampliamente neutralizantes. Cada vez más, las mujeres con infección por el VIH que quedan embarazadas mientras participan en ensayos de fase 3 tienen la opción de dar su consentimiento para continuar recibiendo el medicamento del estudio y contribuir con datos farmacocinéticos y de seguridad durante el embarazo. El número de mujeres que quedan embarazadas mientras participan en ensayos es generalmente pequeño, pero en los ensayos grandes de PrEP para el VIH puede presentarse un

número suficiente de embarazos incidentales que permitan la comparación aleatoria de la seguridad de un nuevo medicamento en el embarazo, incluidos los resultados del parto.

Un principio rector para la aprobación de medicamentos en el embarazo es que cuando las embarazadas alcanzan concentraciones adecuadas de medicamentos, la eficacia antiviral en embarazadas se puede extrapolar de los ensayos de fase 3 en los que participan personas que no están embarazadas (12).

Es probable que el tratamiento inyectable con dos fármacos de acción prolongada sea un nuevo estándar en el futuro, pero estos tratamientos duales no son lo mismo, ya que la barrera baja a la resistencia es un punto de preocupación en el caso de los esquemas que contienen inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI). Se espera recibir pronto datos de eficacia de un ensayo en curso con el CAB + RPV en embarazadas que no han sido tratadas con medicamentos en Brasil, pero con una muestra pequeña.

En el caso del LEN, un amplio estudio de PrEP permitirá a las mujeres que, con consentimiento, permanezcan recibiendo el medicamento del estudio si quedan embarazadas, y se recopilarán datos farmacocinéticos y de resultados del embarazo y la infancia para más de 400 mujeres por ensayo (13). En general, los datos farmacocinéticos y de seguridad recopilados de embarazadas seronegativas al VIH en ensayos de PrEP se pueden extrapolar a embarazadas con infección por el VIH.

El CAB + RPV no es una prioridad en el caso de las embarazadas, ya que es un producto de acción prolongada de primera generación que contiene un NNRTI con una barrera baja a la farmacoresistencia, y hay preocupación en cuanto a la frecuencia de dosificación, cada dos meses, y la necesidad refrigerar la RPV de acción prolongada. Se han recopilado datos de seguridad y farmacocinética de mujeres que quedaron embarazadas en varios ensayos controlados aleatorios del CAB + RPV presentados en la IDWeek del 2021 (14). Se analizó la importancia de garantizar la disponibilidad de sistemas adecuados de vigilancia poscomercialización, como el Comité Consultivo de la OMS sobre Seguridad de los Productos Medicinales, ya que la evaluación del riesgo de eventos de baja frecuencia, como los defectos congénitos, requiere un gran número de personas expuestas para detectar un aumento; debido a esto, el riesgo de teratogenicidad no puede evaluarse adecuadamente en ensayos clínicos (15).

Los anticuerpos ampliamente neutralizantes no son una alta prioridad para la población adulta en el corto y mediano plazo, y el papel más prometedor para estos anticuerpos podría ser en los lactantes para la profilaxis durante la lactancia materna postnatal (16). Los anticuerpos monoclonales se han utilizado

de forma segura en el embarazo para otras afecciones (17). Si se usan como tratamiento, será más importante evaluar la eficacia que la toxicidad, así como el uso de una combinación de anticuerpos ampliamente neutralizantes con o sin medicamentos antirretrovirales.

El grupo examinó datos farmacéuticos sobre el darunavir/ritonavir (DRV/r) en el embarazo y aprobó una dosis de 800 mg/100 mg una vez al día en esta situación. Por último, el grupo analizó y subrayó los resultados de varios estudios clínicos en los que se destaca el mejoramiento de la seguridad del fumarato de tenofovir alafenamida (TAF) en comparación con el fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF) durante el embarazo (tasas considerablemente más bajas de resultados adversos para el embarazo), lo que sugiere alguna posible ventaja del TAF sobre el TDF para el tratamiento inicial de la infección por el VIH en las embarazadas (18).

#### 4.1.5 Listas, perfiles de productos, perfiles de esquemas terapéuticos y brechas de investigación de CADO 4

El grupo de CADO 4 concluyó que varios estudios en curso y previstos pueden ayudar a proporcionar una mayor comprensión de las brechas clave en los conocimientos sobre la optimización del TAR. En cuanto a los medicamentos utilizados actualmente, hay menos problemas de seguridad, pero tampoco hay razones convincentes para ampliar el uso de esquemas que contienen TAF fuera de los grupos poblacionales específicos actualmente recomendados en las directrices unificadas de la OMS sobre la infección por el VIH (personas con insuficiencia renal u osteoporosis grave, embarazadas y la población infantil). El grupo también estuvo de acuerdo en que no hay ninguna razón de peso para ampliar el uso de esquemas orales duales en lugar del TLD. Algunos miembros apoyan el uso de la combinación de DTG/3TC como tratamiento de simplificación en ciertas situaciones clínicas, pero reconocen que la información sobre la seguridad y eficacia de los esquemas duales en los países de ingresos bajos y medianos sigue siendo limitada, incluida la actividad insuficiente de este esquema contra el virus de la hepatitis B. El grupo también coincidió en que ya tenemos las formulaciones de DRV/r necesarias para utilizar en esquemas de segunda o tercera línea.

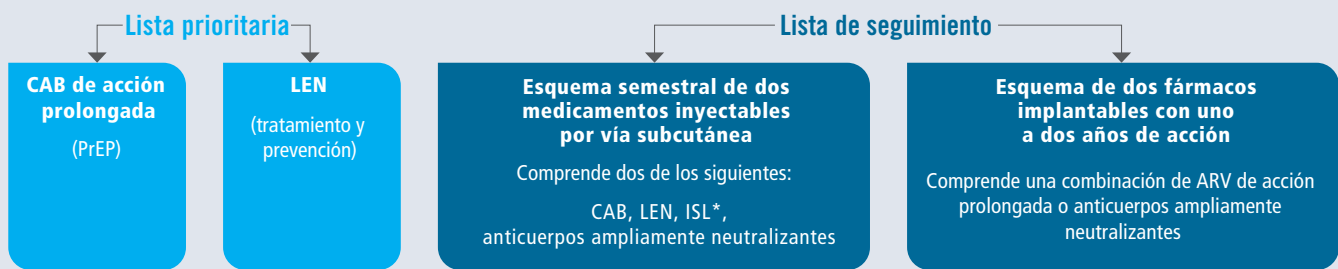
Con respecto a las formulaciones de acción prolongada, hubo apoyo al uso del CAB inyectable de acción prolongada en la prevención de la infección por el VIH (PrEP), pero no al uso del CAB + RPV inyectable en el tratamiento fuera de la investigación sobre la implementación o como prueba de concepto. El grupo apoya firmemente la adopción de programas e investigaciones operativas de la implementación sobre la prevención con CAB de acción prolongada en los países de ingresos bajos y medianos como una prioridad.

Por lo tanto, el grupo revisó y actualizó la lista prioritaria (en un horizonte de cinco años) y la lista de seguimiento de medicamentos (horizonte de cinco a diez años) de CADO (figura 1). Se espera la pronta aprobación del CAB inyectable de acción prolongada para la PrEP. Otras formulaciones únicas (orales o inyectables) de nuevos medicamentos de acción prolongada y anticuerpos ampliamente neutralizantes son opciones posibles desde una perspectiva de prevención, pero su función en el tratamiento aún no está clara. Se espera que el LEN se use como comprimidos de acción prolongada por vía oral o inyecciones subcutáneas semestrales, y también se lo ha considerado para la PrEP y el tratamiento de rescate (19). Se necesita más información sobre la seguridad y el riesgo de farmacoresistencia.

Además del CAB y el LEN, las combinaciones duales con otros productos de acción prolongada que actualmente se encuentran en etapas de evaluación más tempranas podrían representar una oportunidad adecuada para la prevención y

el tratamiento de la infección por el VIH en algunos grupos poblacionales en el futuro. De acuerdo con sus propiedades, estas combinaciones duales podrían ser coformuladas como inyecciones subcutáneas semestrales o implantes de uno a dos años. El ISL es el primero en la clase de inhibidores nucleosídicos de la traslocación de la transcriptasa inversa (NRTTI) con varios beneficios potenciales (dosis baja y flexibilidad en la frecuencia) que se pueden usar como formulación oral o inyectable (20). Sin embargo, la interrupción de los estudios debido a una asociación inesperada con la linfopenia hace que el papel futuro de este fármaco sea incierto. Los anticuerpos ampliamente neutralizantes también tienen un buen potencial como prevención y como cotratamiento con ARV para mejorar la respuesta inmunitaria específica al VIH y para reducir el reservorio del VIH (21). Pueden utilizarse como formulaciones subcutáneas o de implante (combinación de dos anticuerpos ampliamente neutralizantes diferentes o con otros ARV de acción prolongada).

**FIGURA 1. LISTA DEL CADO 4**



\* El papel del ISL es incierto debido a una disminución considerable de las cifras de linfocitos totales y linfocitos T CD4+ observada en varios ensayos en los que se están investigando la eficacia y seguridad de este fármaco para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH. En diciembre del 2021, los estudios se suspendieron hasta que se disponga de más información sobre la causalidad (10).

Para la profilaxis posterior a la exposición, la OMS recomienda el TLD, pero el acceso y la utilización son deficientes, especialmente en el caso de la exposición no ocupacional. El grupo debatió la necesidad de aumentar la facilidad y la velocidad de acceso, incluso a través de sitios comunitarios. La OMS examinará formas de aumentar y simplificar el acceso (acceso en farmacias, en línea y en la comunidad), y de aumentar el acceso más inmediato después de la exposición.

También se establecieron los perfiles de productos y de esquemas terapéuticos para nuevos esquemas en un diseño de cartera ortogonal (cuadro 1).

También se indicaron las preguntas prioritarias de investigación que los académicos, los asociados en la implementación y

los organismos donantes deberían considerar para futuras investigaciones sobre la optimización de los medicamentos (recuadro 1). Se observó que las prioridades de investigación indicadas anteriormente en CADO 3 se cumplieron en gran medida. En el caso de CADO 4, las principales áreas de interés son la transición programática entre esquemas orales y esquemas inyectables, la evidencia científica sobre la implementación relativa a la administración de formulaciones de acción prolongada, la toxicidad activa de los medicamentos y el seguimiento de la resistencia, y el uso de formulaciones de acción prolongada para el tratamiento y la prevención.

**Cuadro 1. Perfiles de productos y de esquemas terapéuticos para el TAR en un diseño de cartera ortogonal**

Características principales	PP/PET 1= TLD	PP 2 = TDF/3TC + DRV/r	PP 3 = Esquema de acción prolongada	PP 4 = nuevo esquema oral diario
<b>Tolerabilidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Actualmente el esquema óptimo para la población adulta con pocos o ningún resultado adverso</li> <li>Riesgo bajo/beneficio alto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esquema de dosis satisface las necesidades de los pacientes que aumentan de peso con el TLD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Igual al TLD</li> <li>No requiere período de dosis oral</li> <li>Ajuste realizado mediante volumen o número de inyecciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aborda problemas de tolerabilidad que los PP1 3 no cubren</li> </ul>
<b>Resistencia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de consenso para pasar de un esquema de 3 medicamentos a un esquema de 2 medicamentos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Actualmente, debería ser el esquema preferido para las personas que tienen resistencia o intolerancia al DTG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fracaso/interrupción del tratamiento conduce a rebote viral y resistencia</li> <li>La resistencia solo debería darse en una clase de fármacos, no a múltiples fármacos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Resistencia comparable al TLD</li> </ul>
<b>Durabilidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitación: los grupos poblacionales aumentan de peso</li> <li>Falta de entusiasmo por un cambio activo al TAF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esquema robusto en caso de que se omita una dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evento de dosis omitida: 1-2 episodios en un mes</li> <li>El cambio a medicamentos orales de respaldo requieren mayor educación</li> <li>El corto tiempo entre inyecciones requerirá una dotación de personal considerable, lo que aumenta la necesidad de infraestructura y suministros</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durabilidad comparable a la del TLD</li> </ul>
<b>Conveniencia</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosificación una vez al día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inyecciones cada 3 meses como mínimo (límite de 2 meses), pero idealmente 6 meses o más</li> <li>Idealmente autoinyectable, subcutánea frente a intramuscular, flexibilidad en cuanto al sitio de inyección</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosificación una vez al día (¿una vez a la semana?)</li> </ul>
<b>Grupos poblacionales especiales</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Consenso sobre la no necesidad de ajustar la dosis en el embarazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seguridad en el embarazo</li> <li>Tras el lanzamiento inicial, si no se dispone de datos suficientes sobre el embarazo, a las mujeres se les brindará asesoramiento y opciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seguridad en el embarazo</li> <li>Tras el lanzamiento inicial, si no se dispone de datos suficientes sobre el embarazo, a las mujeres se les brindará asesoramiento y opciones</li> </ul>
<b>Cuestiones programáticas</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Nuevo acuerdo de precios puede hacer que la formulación genérica del DRV/r esté disponible por US\$ 210 por paciente al año</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frecuencia de dosificación: autoadministrada</li> <li>Costo dentro del margen del TLD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Necesidad de comprender la complejidad de un medicamento específico</li> <li>Costo dentro del margen del TLD</li> </ul>
<b>Observaciones</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Actualmente un prestador aprobado</li> <li>Opción para todos los pacientes adultos               <ul style="list-style-type: none"> <li>intercambiable con otros esquemas de esta cartera</li> </ul> </li> <li>Requiere mayor apoyo por parte de CADO y la OMS</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes sin tratamiento previo que no usan o no pueden usar el PP1 o PP2</li> <li>Formulaciones que considerar: TAF- LD, DTG/3TC, TDF/DTG</li> </ul>

PP: perfil de producto; PET: perfil de esquema terapéutico

### Recuadro 1. Prioridades de investigación de CADO 4

- Intercambiabilidad y transición entre esquemas prioritarios, especialmente hacia y desde esquemas de acción prolongada.
- Tratamiento de acción prolongada e investigación de la implementación de PrEP (incluida una mayor vigilancia de la farmacorresistencia).
- Ventana en caso de omisión de una dosis en el marco de cualquier esquema de tratamiento de acción prolongada.
- Consideraciones relacionadas con el seguimiento de la toxicidad y la farmacorresistencia del VIH.
- Los nuevos medicamentos y esquemas antirretrovirales deben tener suficientes datos farmacocinéticos y de seguridad iniciales para ser considerados aceptables para su uso durante el embarazo. Deben realizarse estudios específicos para evaluar exhaustivamente los resultados del embarazo para todos los agentes prioritarios en los que se prevé un uso amplio; se requiere una vigilancia activa continua después de la aprobación del medicamento a fin de obtener datos suficientes para evaluar eventos de menor frecuencia, como defectos congénitos.
- Apuntar al menos a tres esquemas con una barrera alta a la resistencia, que se pueden secuenciar en cualquier orden.
- Eliminar el concepto de tratamiento de tercera línea, instituir pruebas de farmacorresistencia y la composición de esquemas individuales tras el fallo de tres esquemas primarios con resistencia.
- Comprender el desarrollo de la farmacorresistencia en productos de prevención de acción prolongada.
- Necesidad de comenzar a obtener experiencia programática en la administración de medicamentos de acción prolongada en paralelo al desarrollo de esquemas; problemas diferentes en la prevención y el tratamiento; acuerdo sobre el CAB de acción prolongada como vehículo principal para la experiencia de administración de la PrEP. Preguntas sobre el uso del CAB + RPV únicamente para investigación.
- Para los efectos adversos asociados al ISL, determinar los mecanismos causales de la linfopenia inducida por fármacos, el impacto sobre la funcionalidad de los linfocitos, el potencial de reversibilidad y la relación dosis-respuesta.

## 4.2 PADO 5

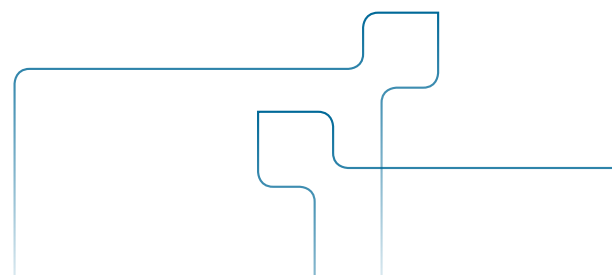
El enfoque temático de la quinta reunión PADO VIH incluyó tecnologías para la administración de medicamentos y su aplicación en la población infantil, así como el uso de medicamentos antirretrovirales para el tratamiento futuro y la prevención de la infección por el VIH en recién nacidos como uno de los grupos poblacionales más difíciles de abordar.

### 4.2.1 Tecnologías para la administración de medicamentos y su aplicación en la población infantil

Se han comenzado a utilizar comprimidos dispersables, minicomprimidos y formulaciones multiparticuladas (gránulos, miniesferas y polvos microencapsulados) que están disponibles en países de ingresos bajos y medianos. Se están desarrollando inyecciones de liberación y acción prolongadas (intramuscular o subcutánea), implantes de acción prolongada y parches de microagujas. Hacer coincidir la tecnología y el producto apropiados es esencial, pero los datos de aceptabilidad en todos los grupos etarios, cuidadores y tecnologías siguen

siendo limitados. Las consideraciones relativas a la ampliación a mayor escala incluyen el costo, la transferencia de tecnología y el uso programático de la formulación para resolver de manera significativa un problema terapéutico particular para la población infantil afectada. El perfil del producto y las características preferidas del producto para cada tecnología incluyen la ruta y los pasos requeridos de administración, frecuencia, volumen y tamaño de la dosificación, así como la necesidad de utilizar dispositivos.

PATH está desarrollando, con el financiamiento de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, un parche de micromatrices para el tratamiento de mantenimiento con ARV de acción prolongada para la población infantil. La fase 1 de desarrollo tiene como objetivo definir el perfil del producto y las características preferidas del usuario, determinar los parámetros del parche de micromatrices a través del





modelado farmacocinético de base fisiológica y diseñar la producción del parche de micromatrices. El CAB y la RPV son los ARV de interés actuales para la formulación de parches de micromatrices debido a su potencia, etapa de desarrollo y acceso al mercado. El grupo con mayores probabilidades de beneficiarse de los parches de micromatrices son los menores de 2 años, especialmente en los primeros seis meses de vida, cuando se presentan problemas con la administración de los medicamentos por vía oral, como la palatabilidad y los cambios rápidos en la absorción gastrointestinal y el microbioma. También puede haber espacio para el uso del parche de micromatrices en adolescentes de 12 a 18 años debido a los problemas de adhesión en este grupo etario.

Los implantes requieren un fármaco muy potente, porque la mayor parte del formato consiste en el implante mismo. Los implantes son el único enfoque reversible para la administración sistémica de acción prolongada, y ha habido un interés reciente en el desarrollo de implantes antivirales, principalmente para el TAF. Existen otros dispositivos, como los dispositivos de residencia gástrica, motores osmóticos y dispositivos de control inalámbrico.

Las inyecciones subcutáneas e intramusculares pueden ser formulaciones de liberación prolongada de base oleosa, microesferas poliméricas, geles que se forman in situ o una suspensión acuosa. Las inyecciones subcutáneas pueden ser más aceptables en todos los grupos etarios.

Otras tecnologías incluyen películas por vía oral (orodispersables y bucales), comprimidos orodispersables, inyecciones sin agujas, supositorios, inyecciones de liberación y acción prolongadas, implantes de acción prolongada y microagujas. Después de examinar las características de estas tecnologías, el grupo acordó la creación de un cuadro cromático (cuadro 2) que describe el mérito relativo y la idoneidad de estas tecnologías en todo el espectro etario.

El grupo debatió la necesidad de realizar investigaciones cualitativas sobre la aceptabilidad de las nuevas tecnologías, la frecuencia de administración y los estudios de estabilidad, así como la necesidad de colaborar con los innovadores. También es importante considerar los mismos productos que se pueden usar para el tratamiento y la prevención y el posible uso en combinación con otros productos farmacéuticos que no sean los ARV, como los anticonceptivos y las vacunas.

**Cuadro 2. Cuadro cromático: resumen de las formulaciones por categoría etaria y tecnología**

	Parches de micromatrices (administración doméstica o clínica)	Inyecciones de acción prolongada (subcutáneas) (posiblemente administración clínica)	Inyecciones de acción prolongada (intramuscular) (administración clínica)	Parches de micromatrices (administración clínica)
Recién nacidos	Evita problemas de administración oral, puede ser administrado por los cuidadores, posibles sensibilidades cutáneas	También se puede utilizar para la profilaxis. Evita los problemas de administración oral. Ya tiene visitas frecuentes a la clínica para su administración. Puede ajustarse la dosis. Ya hay vías de aprobación regulatoria	Dependiendo del volumen, el dolor y el lugar de la inyección, la irritación puede ser prohibitiva. Posibles problemas con recién nacidos y bebés de peso bajo al nacer	No se presta al ajuste frecuente de la dosis según las necesidades, posiblemente prohibitivo
Lactantes	Evita problemas de administración oral, puede ser administrado por los cuidadores, posible sensibilidad cutánea	Evita los problemas de administración oral. Ya tiene visitas frecuentes a la clínica para su administración. Puede ajustarse la dosis. Ya hay vías de aprobación regulatoria	Dependiendo del volumen, el dolor y el lugar de la inyección, la irritación puede ser prohibitiva. Posibles problemas con recién nacidos y bebés de peso bajo al nacer	No se presta al ajuste frecuente de la dosis según las necesidades, posiblemente prohibitivo
Población infantil	Evita la administración oral para quienes no pueden tragar. Dependiendo del tamaño, la duración, la colocación puede ser complicada	Evita los problemas de administración oral y la dosificación diaria. El dolor de la administración es más tolerable que las inyecciones intramusculares. Ya hay vías de aprobación regulatoria. Puede conjugarse con la inmunización.	Evita los problemas de administración oral. La dosificación puede conjugarse con las visitas clínicas actuales. Es posible que no acepte las inyecciones mensuales. Ya hay vías de aprobación regulatoria	Dependiendo de la dosis, la duración de la acción, etc., puede administrarse a algunos niños
Adolescentes	Probablemente necesitaría un parche muy grande con repetición frecuente de dosis (posibilidad de usar múltiples parches)	El dolor de la administración es más tolerable que las inyecciones intramusculares. Ya hay vías de aprobación regulatoria. Aceptabilidad alta de esta vía en encuestas anteriores	Puede permitir una dosificación menos frecuente. Ayuda a evitar los problemas de adhesión que presenta la población adolescente	Ya no es necesario ajustar la dosis. Asociado a menos visitas a la clínica y dispensación para varios meses. Resuelve problemas de adhesión diarios

## 4.2.2 Prevención y tratamiento de la infección por el VIH en recién nacidos

El grupo centró el debate en torno al uso de medicamentos para el tratamiento y la profilaxis en recién nacidos: específicamente, qué ARV actualmente aprobados son de uso prioritario para los recién nacidos pero no cuentan con datos, como la dosificación, y qué agentes de acción prolongada en desarrollo tienen el mayor potencial para responder a los obstáculos a la profilaxis y el tratamiento neonatales y postnatales.

El crecimiento rápido y el desarrollo infantil afectan la absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos, todos los cuales se acercan a los valores de la población adulta a diferentes velocidades. Los lactantes y la población infantil, especialmente los mayores de 2 años, a menudo requieren una dosis más alta que la población adulta debido al aumento del aclaramiento. Los recién nacidos tienen vías metabólicas inmaduras, por lo que se requieren dosis más bajas que las de la población adulta para lograr la misma exposición al medicamento.

Los bebés prematuros representan 12% de los nacimientos en entornos de ingresos bajos, y las mujeres con infección por el VIH tienen el doble de probabilidades de dar a luz a bebés prematuros. Faltan datos farmacocinéticos y de seguridad para los ARV de uso común en este grupo etario.

Los ARV actualmente disponibles para los recién nacidos son: zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), nevirapina (NVP), raltegravir (RAL), lopinavir/ritonavir (LPV/r) y abacavir (ABC). La AZT es uno de los pocos medicamentos antirretrovirales con datos farmacocinéticos y de seguridad adecuados para justificar la dosificación en bebés prematuros. En el caso de la NVP, la brecha de investigación es la dosificación del tratamiento para bebés prematuros nacidos antes de las 34 semanas. La 3TC tiene un buen perfil de seguridad y la ventaja de dosificación de una vez al día. Los datos farmacocinéticos están disponibles a partir de las 32 semanas, pero no se dispone de datos para los bebés extremadamente prematuros nacidos antes de las 32 semanas. En el caso del ABC, la brecha de investigación es la multidosis para recién nacidos a término y prematuros nacidos antes de las 38 semanas. Con el estudio PETITE se está evaluando la farmacocinética y la seguridad de una formulación novedosa de combinación de dosis fija en gránulos de cuatro en uno (ABC/3TC/LPV/r) para recién nacidos expuestos a la infección por el VIH. Hay inquietudes de seguridad en cuanto al uso de la formulación líquida de LPV/r en recién nacidos (contenido alto de alcohol y propilenglicol). Hay brechas de investigación relacionadas con la farmacocinética y la dosificación en bebés prematuros y a término. La formulación del RAL en gránulos fue el primer inhibidor de la integrasa aprobado para su uso en recién nacidos a término, pero tiene

una barrera baja a la resistencia y, si se desarrolla resistencia, podría comprometer la respuesta antiviral al dolutegravir (DTG). Otra brecha crítica de investigación son los datos farmacocinéticos sobre la dosificación para bebés prematuros. IMPAACT 2023 es un estudio para evaluar la administración de DTG a bebés durante las primeras 4 a 6 semanas de vida; los resultados se darán a conocer en el 2023, pero no hay datos farmacocinéticos o de dosificación para bebés prematuros. Existe la posibilidad de evaluar los comprimidos genéricos de DTG (ranurados de 10 mg) en un estudio paralelo para aumentar el tamaño de la muestra, evaluar la formulación disponible a nivel mundial y combinar los resultados con los del estudio IMPAACT 2023.

Las nuevas formulaciones de acción prolongada analizadas por el grupo fueron: CAB + RPV de acción prolongada, LEN y los anticuerpos ampliamente neutralizantes. Este tipo de anticuerpos puede contribuir a la prevención de la transmisión perinatal y durante la lactancia de la infección por el VIH. En la infección temprana por el VIH, los anticuerpos ampliamente neutralizantes ofrecen la posibilidad de reducir el reservorio viral y son una posible vía hacia una cura funcional. Las formulaciones y la información de dosificación para los bebés siguen siendo limitadas.

## 4.2.3 Lista prioritaria de PADO

Con la introducción exitosa de un comprimido dispersable ranurado de DTG de 10 mg, esta formulación se eliminó de la lista prioritaria de PADO. El 30 de marzo del 2022, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos aprobó una formulación de comprimido dispersable de la combinación en dosis fija de ABC, DTG y 3TC para la población infantil con infección por el VIH 1 que pesa de 10 a <25 kg. También se han logrado avances considerables en el desarrollo de una combinación en dosis fija de DRV/r (120 mg de DRV más 20 mg de ritonavir) para el tratamiento de segunda línea en la población infantil con resistencia al DTG. En el estudio CHAPAS-4 en curso se está evaluando la farmacocinética y la aceptabilidad de los esquemas de TAR de segunda línea.

Una formulación combinada en dosis fija con TAF permaneció en la lista prioritaria de PADO: ya sea combinada con 3TC o emtricitabina (FTC) como formulación dual, o adicionalmente con DTG como formulación triple. El desarrollo de esquemas que contengan TAF para la población adulta ya no se considerará una prioridad, debido a las preocupaciones sobre el aumento de peso y las alteraciones de los niveles de lípidos cuando se usa en combinación con inhibidores de la integrasa y el poco beneficio respecto del TDF cuando se usa en esquemas no potenciados (22). Sin embargo, todavía se necesita una formulación que contenga TAF para la población infantil que

no puede usar TDF debido a la toxicidad renal y ósea (23). Una formulación aprobada para la población infantil que contenga TAF proporcionaría una alternativa importante a los esquemas que contienen ABC y brindaría acceso a un tratamiento con tenofovir como medicamento de base para todas las edades. Una formulación de tres fármacos sería útil en esquemas de primera y segunda línea basados en DTG, y también podría combinarse una formulación de dos fármacos con un inhibidor de la proteasa potenciado para el tratamiento de segunda línea. Actualmente se están realizando, en el marco del estudio UNIVERSAL, la modelación farmacocinética y estudios de biodisponibilidad del TAF para orientar el desarrollo de formulaciones de dosis fijas para la población infantil.

El CAB inyectable de acción prolongada también se agregó recientemente a la lista prioritaria debido a su potencial como agente de acción prolongada para la profilaxis postnatal. Al

extrapolar la eficacia demostrada por los ensayos de HTPN 083 y 084 para la prevención de la infección por el VIH en la población adulta, y en anticipación a la adopción y el despliegue del CAB de acción prolongada para la prevención de la infección por el VIH en la población adulta, este medicamento se consideró una prioridad importante en la investigación para recién nacidos y bebés, para quienes podría transformar la prestación de profilaxis postnatal. Sin embargo, hay preocupación con respecto a los posibles cambios rápidos en la farmacocinética de los medicamentos a medida que los recién nacidos crecen, dados los rápidos cambios en la función enzimática renal y hepática durante ese período. Se está investigando el CAB de acción prolongada en adolescentes, y se espera hacer otras pruebas en niños más pequeños en el ensayo IMPAACT 2036/CRAYON.

FIGURA 2. LISTA de PADO 5

	Lista prioritaria	Lista de seguimiento	
ALD en etapa avanzada de desarrollo (presentado a la FDA la semana pasada). Retenido como el esquema recomendado para la mayoría de la población infantil (primera línea)	ALD 60/30/5 mg	ISL	ISL: De particular interés para la <b>profilaxis postnatal</b> o en combinación con otros medicamentos antirretrovirales nuevos o establecidos para el tratamiento. Persiste un grado considerable de incertidumbre (desarrollo clínico actualmente suspendido).
Programa de DRV/r comenzará pronto con un fabricante genérico. Retenido para la población infantil con resistencia o intolerancia al DTG (segunda línea)	DRV/r 120/20 mg	LEN (oral/subcutánea)	LEN: De particular interés para uso en <b>profilaxis posnatal o tratamiento de rescate</b> en combinación con otros ARV. Considerar el desarrollo de una inyección subcutánea multimensual (tres meses o más).
Formulaciones con TAF: ambas formulaciones se conservaron para uso de primera y segunda línea	TAF-XTC ± DTG	Anticuerpos ampliamente neutralizantes	<b>Anticuerpos ampliamente neutralizantes:</b> especialmente para la <b>profilaxis postnatal</b> . Considerar la posibilidad de desarrollar una combinación multimensual de dos o más <b>anticuerpos ampliamente neutralizantes</b> para la inyección subcutánea (tres meses o más).
CAB de acción prolongada: de interés para la profilaxis postnatal solamente	CAB de acción prolongada	Parches de micromatrices	<b>Parches de micromatrices:</b> De interés para evitar la administración oral a <b>niños pequeños</b> , y puede ser administrado por cuidadores. Considerar el desarrollo de parches con ARV definidos después de determinar concordancia con el principio activo.

#### 4.2.4 Lista de seguimiento de PADO

El objetivo de la lista de seguimiento de PADO VIH es destacar posibles productos o tecnologías de interés para la investigación y el desarrollo para la población infantil en los próximos 5 a 10 años. La baja barrera a la resistencia de la doravirina y su interacción con medicamentos contra la tuberculosis llevaron a una menor prioridad y a su eliminación de la lista de seguimiento de PADO.

El ISL tiene potencial para la profilaxis neonatal y flexibilidad con respecto a la posología, por lo que podría adaptarse para el tratamiento y la prevención. Esto hizo que se incluyera en la lista de seguimiento en medio de la pausa del programa de desarrollo clínico, con una importante incertidumbre sobre el papel que este medicamento podría desempeñar en el futuro.

El LEN como producto único, ya sea como formulación oral una vez al día o una vez a la semana o como formulación subcutánea de varios meses, se consideró de particular interés para la profilaxis postnatal o para el tratamiento de rescate en el caso de la población infantil tratada previamente como parte de un esquema de TAR combinado. Se requerirían datos sobre la farmacocinética para recién nacidos y las interacciones medicamentosas con la rifampicina.

Se consideró de interés una coformulación de ISL y LEN para el tratamiento de grupos poblacionales sin tratamiento o tratados previamente con TAR. Sin embargo, tras la reciente decisión de las dos empresas originadoras de detener este programa conjunto luego de la interrupción del programa de desarrollo del ISL, se consideró prematuro incluir esta formulación en la lista de medicamentos prioritarios y de seguimiento de la PADO.

Los anticuerpos ampliamente neutralizantes se consideraron de particular interés para la prevención en recién nacidos

y lactantes. Una inyección subcutánea de una combinación de dos o más anticuerpos ampliamente neutralizantes cada algunos meses se consideró el enfoque más probable. Un posible enfoque sería combinar anticuerpos ampliamente neutralizantes con ARV para el tratamiento o la prevención de la infección por el VIH. Su inclusión en la lista de seguimiento se justifica por los obstáculos a la implementación en los países de ingresos bajos y medianos, lo que incluye los requisitos de cadena de frío, costos altos y problemas de ampliación debido a la complejidad de estos productos biológicos, a lo que se suma la incertidumbre en cuanto a la reducción de costos con la fabricación genérica.

Los parches de micromatrices se consideraron la tecnología más prometedora para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH para la población infantil ya que, en el caso de los recién nacidos y los niños pequeños, se eliminaría la dosificación oral, y serían particularmente viables en este grupo etario porque el tamaño de los parches es menor y las dosis requeridas son más pequeñas en comparación con la población adolescente o adulta. Los parches de micromatrices para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH podrían desarrollarse para la población infantil, pero se requiere más trabajo para combinar esta tecnología prometedora con agentes en fase de desarrollo que tengan las características adecuadas para esta tecnología (dosis pequeña, vida media larga y seguridad óptima).

Además de establecer prioridades, el grupo PADO 5 también esbozó una lista de áreas de investigación prioritarias que se resumen en el cuadro 3.

### Cuadro 3. Prioridades de investigación de PADO VIH para sustentar el desarrollo y el uso óptimo de ARV en la población infantil y adolescente

ARV existentes para tratamiento y profilaxis	
<p><b>Recién nacidos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Farmacocinética, eficacia y seguridad de 3TC, NVP, ABC, TAF y DTG en lactantes prematuros y de peso bajo al nacer (enfoque en la dosificación de NVP para bebés nacidos a &lt;34 semanas y la dosificación de 3TC para nacidos a &lt;32 semanas)</li> <li>Uso de combinación de TAF + FTC + DTG y TAF + FTC desde el nacimiento</li> <li>Farmacocinética, eficacia y seguridad del CAB de acción prolongada para recién nacidos</li> </ul>	<p><b>Lactantes y niños pequeños</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Farmacovigilancia y seguridad y eficacia a largo plazo de DTG y TAF (cuando se introduzcan)</li> <li>Farmacocinética, eficacia y seguridad de la formulación de dosis fija de ABC + 3TC + DTG para lactantes de más de 6 kg y mayores de 1 mes</li> <li>Farmacocinética, eficacia y seguridad del CAB de acción prolongada para la profilaxis infantil durante la lactancia</li> <li>Duración y composición de la profilaxis infantil durante la lactancia o el uso materno de ARV de acción prolongada</li> </ul>
Nuevos medicamentos y tecnología de administración para la población infantil	
<p><b>Profilaxis y agentes terapéuticos novedosos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anticuerpos ampliamente neutralizantes de acción prolongada para la profilaxis o el tratamiento: determinar la combinación adecuada, los volúmenes de dosificación y posología, la farmacocinética y la farmacodinámica, incluso en bebés prematuros y de peso bajo al nacer</li> <li>LEN (profilaxis) e ISL + LEN (tratamiento) de acción prolongada orales e inyectables: farmacocinética, tasas óptimas de dosificación para combinaciones simples y dobles, seguridad, eficacia y problemas de diseño de estudios para recién nacidos con base en características farmacocinéticas</li> <li>Potencial para otras combinaciones de acción prolongada: NNRTI más potentes (comparados con el RPV y la doravirina) junto con CAB u otros inhibidores de la integrasa, y ARV más fuertes junto con ISL</li> </ul>	<p><b>Nuevas herramientas de administración de medicamentos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Edad, tamaño, superficie corporal y cualidades de la piel para el uso de parches de micromatrices en pediatría (límites etarios)</li> <li>Aceptabilidad y preferencias de las nuevas herramientas de administración de medicamentos por parte de cuidadores, población infantil y adolescente</li> <li>Aceptabilidad, viabilidad y preferencias de nuevas herramientas de administración de medicamentos para uso por parte de la población infantil y adolescente en situaciones de la vida real (posología, capacidad y sincronización con inmunizaciones o el uso materno de ARV de acción prolongada)</li> <li>Viabilidad y aceptabilidad de los ARV combinados con anticonceptivos para adolescentes</li> </ul>
Tratamiento o prevención de comorbilidades	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios farmacocinéticos de la tuberculosis anidados en los ensayos clínicos en curso para nuevos ARV y formulaciones en todas las cohortes etarias; eficacia y seguridad del TAF más rifampicina<sup>a</sup></li> <li>Nuevas formulaciones para la prevención de la tuberculosis en la población infantil (cotrimoxazol + isoniazida + piridoxina), virus de la hepatitis B y C y COVID 19: farmacocinética, eficacia, seguridad, posología óptima e interacciones medicamentosas</li> <li>Vacunación contra la COVID 19 de la población infantil y adolescente inmunodeprimida con infección por el VIH: eficacia y seguridad</li> <li>Fármacos de acción prolongada y coinfección con tuberculosis: interacciones medicamentosas, dosificación e implicaciones logísticas</li> <li>Estudios de seguridad y eficacia de otros tratamientos de comorbilidad con nuevos ARV, incluidos los ARV de acción prolongada para la población infantil y adolescente</li> </ul>	
Nuevas estrategias para el uso de ARV	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Secuenciación del tratamiento con nucleósidos (manteniendo la base ABC + 3TC) al cambiar a esquemas basados en DRV potenciados con DTG o ritonavir para niños pequeños que no tienen supresión viral</li> <li>Vigilancia de la eficacia y la resistencia tras cambiar a esquemas basados en DTG por esquemas fallidos basados en inhibidores de la proteasa en la población infantil</li> <li>Estrategia de secuenciación en la población infantil en la que no funciona un esquema basado en DTG con resistencia al tratamiento de nucleósidos</li> <li>Esquemas duales de ARV para la población infantil sin tratamiento o tratados previamente (DTG + 3TC o FTC, DTG + TAF, DTG + DRV/r ± inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa)</li> <li>Secuenciación de los esquemas de ARV para la población infantil tras el fracaso de ARV de acción prolongada (profilaxis o tratamiento)</li> <li>Para todos los ARV de acción prolongada (orales e inyectables): secuenciación de formulaciones neonatales o infantiles de acción prolongada para el tratamiento o la profilaxis con ARV maternos de acción prolongada en binomios madre-bebé en lactancia natural</li> </ul>	

<sup>a</sup> Estudio en curso.

## 4.2.5 Coinfecciones y comorbilidades

Al igual que en reuniones anteriores de PADO, también se revisaron las formulaciones pediátricas para el tratamiento y la prevención de coinfecciones y comorbilidades asociadas a la infección por el VIH, y se definieron áreas que requerirían mayor análisis.

- **Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (y tuberculosis):**

Se necesitan alternativas al cotrimoxazol oral para la población infantil con alergia para la prevención o el tratamiento. Una combinación de cotrimoxazol + isoniazida + piridoxina podría ser una prioridad para el desarrollo, pero hay problemas en cuanto a la duración de la isoniazida para la profilaxis de la tuberculosis (con respecto al cotrimoxazol para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y a la probabilidad de que la rifampicina pudiera reemplazar a la isoniazida en un futuro próximo una vez que se completen los estudios en curso sobre las interacciones medicamentosas.

- **Citomegalovirus:** Se consideró la posibilidad de dar prioridad al valganciclovir oral para el tratamiento. Prevalecen los problemas de exactitud en cuanto a carga de morbilidad, diagnóstico, disponibilidad, costo e impacto en todas las franjas etarias. Es posible que se requieran otras opciones de medicamentos (como letermovir o marabavir) (24).

- **Meningitis criptocócica:** Hay estudios y desarrollos en curso para la población adulta que pueden ser pertinentes para la población infantil y adolescente. Esto puede requerir la extrapolación de la dosis de anfotericina B liposomal para adolescentes a partir de las dosis para la población adulta utilizadas en el ensayo AMBITION (25).
- **Malnutrición:** No se dio prioridad a ninguna pregunta de investigación o problema en particular relacionado con el desarrollo de ARV para la población infantil.
- **Infecciones bacterianas graves:** Se necesita evidencia para elaborar un conjunto óptimo de profilaxis farmacológica para coinfecciones y comorbilidades, en especial para infecciones bacterianas graves, en la población infantil que comienza el TAR. Se analizó la posible necesidad de hacer un ensayo REALITY (26) enfocado en menores de 5 años. Se necesitan más datos sobre la resistencia a los antibióticos para orientar el tratamiento de infecciones bacterianas graves en la población infantil con infección por el VIH, pero actualmente no se necesitan recomendaciones específicas sobre antibióticos para este grupo.
- **Las hepatitis B y C** no se analizaron, ya que estas listas de PADO se revisarán en el 2022.
- **La tuberculosis** se menciona aquí en el contexto de las combinaciones de dosis fijas para la profilaxis de coinfección. La lista prioritaria de PADO para la tuberculosis también se revisará en el 2022.



## 4.3 HIVResNet

### 4.3.1 Principales logros en el 2021 y métodos de encuesta de la OMS actualizados

En el 2021, las publicaciones de la OMS sobre la farmacorresistencia del VIH incluyeron nuevas orientaciones sobre la vigilancia de la farmacorresistencia del VIH en los países que están ampliando a mayor escala la PrEP, los estudios clínicos y de laboratorio sobre la farmacorresistencia adquirida y los indicadores de alerta temprana sobre la farmacorresistencia del VIH (27, 28). Además, se actualizaron el marco operativo de laboratorio y el manual de la HIVResNet sobre el uso de gotas de sangre seca para las pruebas de farmacorresistencia del VIH (29, 30).

En noviembre del 2021, la OMS publicó el informe mundial sobre la farmacorresistencia del VIH. En resumen, entre el 2004 y el 2021, 66 países realizaron encuestas de farmacorresistencia del VIH, y otros 35 países tenían previsto hacerlo entre el 2021 y el 2022. El informe incluyó datos de varias encuestas, incluidas aquellas relativas a la farmacorresistencia del VIH antes del tratamiento, en lactantes y adquirida, y un informe de progreso sobre la ejecución del plan de acción mundial sobre la farmacorresistencia del VIH 2017-2021 (31). En el informe también se destacó la necesidad de que los países lleven a cabo la recopilación sistemática de datos sobre la farmacorresistencia del VIH en los usuarios de la PrEP diagnosticados con infección por el VIH, conforme a la recomendación de la OMS. El resultado primario de las encuestas sobre la farmacorresistencia del VIH en usuarios de la PrEP es la prevalencia de la resistencia prevista al TDF y el 3TC (o FTC) en las personas diagnosticadas con infección por VIH 1 que están tomando la PrEP oral que contiene TDF. Los resultados de la encuesta se expandirán a otros medicamentos, como el CAB, y a otras clases de medicamentos a medida que comiencen a usarse para la PrEP. El método utilizado depende de si las pruebas de farmacorresistencia del VIH se realizan de forma regular en los usuarios de la PrEP que contraen la infección por el VIH mientras hacen la profilaxis. A medida que la actualización de la PrEP se expanda y se introduzcan nuevos medicamentos para la PrEP, la vigilancia de la farmacorresistencia en las personas que contraen la infección por el VIH mientras están en la PrEP adquirirá mayor importancia.

Por primera vez en el 2020, la vigilancia de la farmacorresistencia del VIH se incluyó como parte del informe del Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (GLASS, por su sigla en inglés) publicado

por la OMS en el 2020. En el 2021, el informe GLASS incluyó información actualizada sobre los métodos de vigilancia de la farmacorresistencia del VIH y el progreso registrado en su implantación a nivel nacional (32).

La designación por la OMS de laboratorios para las pruebas de farmacorresistencia del VIH con fines de vigilancia sigue siendo un elemento fundamental de los esfuerzos mundiales generales para el seguimiento del VIH resistente a los medicamentos. El programa externo de garantía de la calidad que documenta la competencia de los laboratorios con pruebas de farmacorresistencia del VIH sigue siendo sólido, y el programa de garantía de la calidad de la virología sigue produciendo los paneles de plasma utilizados para evaluar los laboratorios que buscan la designación de la OMS como laboratorios de pruebas de farmacorresistencia del VIH. Las actividades clave de laboratorio de la HIVResNet en el 2021 comprendieron validaciones en curso de ensayos de integrasa en varios laboratorios, la inclusión de la región de integrasa del VIH 1 en el panel seco para el 2021 y el desarrollo continuo de un perfil de producto para pruebas de farmacorresistencia del VIH en países de ingresos bajos y medianos.

La estrategia de la OMS sobre la farmacorresistencia del VIH ahora incluye tres indicadores de alerta temprana nuevos o ajustados: 1) tasa de exclusión total del TAR, 2) personas con infección por el VIH que han logrado la supresión de la carga viral y 3) uso apropiado de la segunda prueba de carga viral. Estos indicadores actualizados se han integrado en las directrices consolidadas sobre el VIH del 2021.

Con el despliegue del TLD, se está prestando atención a nivel mundial a la aparición de la farmacorresistencia al DTG y en la vigilancia continua de la farmacorresistencia al DTG, tanto adquirida como previa al tratamiento, se reconoce que la transición al TLD puede ser más lenta en algunos países que en otros. Los métodos para encuestas de farmacorresistencia adquirida dados a conocer en el 2021, tanto los basados en laboratorio como los basados en la parte clínica, permitirán realizar el seguimiento de las tendencias en el desarrollo de la farmacorresistencia al DTG.

Entre los temas importantes relativos a la farmacorresistencia del VIH analizados en las reuniones de CADO 4 y PADO 5 figuran el impacto de la farmacorresistencia sobre la durabilidad y secuenciación del esquema, la secuenciación óptima después del fracaso de un esquema que contiene DTG utilizado como TAR de primera o segunda línea, las opciones actuales para el TAR de tercera línea, y el uso optimizado del seguimiento de la carga viral para la secuenciación del TAR. Otros temas debatidos fueron las implicaciones de la

farmacorresistencia en la selección de nuevas estrategias y esquemas de TAR, incluida la cola farmacocinética de un medicamento en formulaciones de acción prolongada, el uso del tratamiento dual y de nuevos medicamentos antirretrovirales para la prevención y la evolución de la transmisión vertical con la introducción del DTG, incluido el impacto en los esquemas de profilaxis postnatal.

### 4.3.2 Perfiles de productos para las pruebas de farmacorresistencia del VIH en países de ingresos bajos y medianos

Anualmente se realizan 10 000 pruebas de farmacorresistencia del VIH para el manejo de pacientes, principalmente en Sudáfrica, Kenia y Uganda. En la actualidad, la OMS no respalda las pruebas de farmacorresistencia del VIH para el manejo individual de pacientes, y con la expansión de los esquemas basados en el DTG, las pruebas individuales de farmacorresistencia del VIH pueden tener menos justificación en los países que utilizan un enfoque de salud pública para la atención y el tratamiento de la infección por el VIH. Un perfil de producto para una prueba de farmacorresistencia del VIH en países de ingresos bajos y medianos podría ayudar a orientar a las partes interesadas que están utilizando o tienen previsto utilizar pruebas de farmacorresistencia del VIH para el manejo de pacientes. Las pruebas disponibles suelen ser la secuenciación de Sanger basada en métodos internos, que tienen altos requisitos de infraestructura y costos. Además, el tiempo de espera de los resultados de las pruebas suele ser largo. El panorama regulatorio y los métodos de interpretación de los resultados de las pruebas de farmacorresistencia del VIH son variables, por lo que las personas responsables de los programas en los países de ingresos bajos y medianos han solicitado orientación a la OMS. Se está elaborando un perfil de producto sin nociones preconcebidas sobre el tipo de tecnología que se utilizaría; se está utilizando un enfoque gradual de desarrollo para elaborar el perfil del producto, centrándose inicialmente en el África subsahariana. Las fases posteriores de desarrollo adaptarán el perfil del producto para otras regiones.

Aunque la situación está evolucionando y se necesitan aportes y debates adicionales, durante la reunión surgieron tres casos de uso prioritario cuyo análisis debería profundizarse: 1) las pruebas de farmacorresistencia del VIH previas al tratamiento para la población adulta y adolescente centradas en los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI) y los NNRTI en contextos donde la prevalencia de resistencia a los NNRTI es mayor a 10%; 2) las pruebas de farmacorresistencia del VIH antes del inicio del tratamiento y en el momento del fracaso del tratamiento de primera línea en la población infantil, centrándose tanto en las clases de fármacos NRTI como en los inhibidores de la transferencia de hebras de

integrasa, un caso de aplicación especialmente pertinente en la población infantil posiblemente expuesta a AZT, ABC, 3TC o RAL antes de iniciar el TAR de primera línea; y 3) pruebas de farmacorresistencia del VIH después del fracaso de segunda línea, con un enfoque en todas las clases de medicamentos para optimizar los esquemas posteriores. Se solicitarán aportes adicionales en el 2022, y se prevé la presentación de una versión preliminar del perfil del producto para recibir comentarios públicos a fines del 2022.

### 4.3.3 Panorama actual de las pruebas de seguimiento de los fármacos terapéuticos

Las pruebas para detectar los niveles de ARV en las personas con infección por el VIH que reciben TAR pueden ser un medio para evaluar la adhesión al tratamiento y determinar las razones del fracaso del TAR que no sea la farmacorresistencia. Un resultado negativo en la prueba del nivel o la concentración del nivel del fármaco tras la detección de la pérdida de supresión de la carga viral puede indicar una adhesión deficiente, y podría evitar un cambio a un TAR de segunda línea más costoso y tóxico. Las pruebas de concentración de fármacos también podrían usarse para determinar la elegibilidad para las pruebas de farmacorresistencia después del fracaso del TAR (como la ausencia de medicamentos detectables, lo que indica la necesidad de apoyar la adhesión y la detección de medicamentos, lo que indica la posible necesidad de hacer pruebas de farmacorresistencia del VIH). Los ensayos para detectar ARV incluyen la cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas, que es costosa y se realiza en laboratorio, así como la espectrometría de masas en miniatura y los ensayos enzimáticos con lectura fluorométrica, que pueden ser más fáciles de transportar (33, 34). Se ha desarrollado un inmunoensayo de flujo lateral en el punto de atención en tiempo real para medir el tenofovir en orina, lo que permite por primera vez el seguimiento de la adhesión en tiempo real (35). Un perfil de producto para una prueba de adhesión basada en la concentración de fármacos puede ser un área que, si bien es necesaria, se encuentra más allá del alcance de los esfuerzos para desarrollar el perfil de producto para medir la farmacorresistencia del VIH.

### 4.3.4 Resumen de las deliberaciones del grupo HIVResNet

Con la introducción DTG, un inhibidor de la integrasa con una barrera alta a la resistencia, el grupo debatió el valor relativo de las pruebas de farmacorresistencia del VIH frente a una prueba de adhesión, como los ensayos en el punto de atención recientemente desarrollados con la finalidad de detectar los niveles de TDF en la orina. El grupo consideró que puede no



tener sentido realizar pruebas de farmacoresistencia hasta tanto no se realice una prueba de concentración de fármacos. Sin embargo, estas pruebas no están disponibles comúnmente en los países de ingresos bajos y medianos, pero si se incorporaran a un algoritmo de decisión, los desarrolladores de pruebas podrían verse motivados a introducirlas en el mercado.

Las pruebas de farmacoresistencia del VIH utilizadas para orientar la decisión de cambiar de tratamiento pueden ser más simples (como una prueba de mutación puntual única), pero la poca evidencia disponible indica que las pruebas de resistencia en cualquier etapa de la continuidad asistencial influyen en el resultado del tratamiento. Se debatió en el grupo CADO sobre si debería recomendarse a la OMS el retiro del efavirenz (EFV) por completo. La lenta transición en algunos países del TAR basado en EFV al TAR basado en DTG puede no deberse únicamente al costo, sino también a problemas operativos. Por último, algunos países están dando a las personas la opción de permanecer en TLE si están satisfechas con ese medicamento y no quieren cambiar al TLD.

## 5. CONCLUSIONES

Los grupos de trabajo CADO y PADO formularon y armonizaron nuevas prioridades y listas de seguimiento que intentan anticiparse a una era en la que las nuevas clases de ARV se administran con menos frecuencia, en menor número y en dosis más bajas. La agenda de investigación para la optimización de medicamentos refleja ahora el papel interrelacionado de los agentes contra el VIH para el tratamiento y la prevención. Las embarazadas y sus recién nacidos siguen estando desatendidos por la falta de datos sólidos sobre seguridad y eficacia y de formulaciones optimizadas. Las nuevas tecnologías son prometedoras, pero los modelos de prestación de servicios aún no se han desarrollado y probado, lo que ha provocado un llamamiento en favor de un mayor volumen de evidencia sobre la implantación en los países de ingresos bajos y medianos. Con la introducción del CAB de acción prolongada para la PrEP, sería fundamental realizar el seguimiento de los casos que ocurran de infecciones irruptivas por VIH y la aparición de farmacorresistencia a los inhibidores de la integrasa, así como del impacto sobre el tratamiento con TLD. Además de los avances en el desarrollo de pequeñas moléculas anti VIH, los anticuerpos ampliamente neutralizantes están creando nuevas oportunidades, así como nuevos desafíos. Finalmente, un resultado clave de las reuniones conjuntas de CADO, PADO y HIVResNet fue la visión evolutiva de un enfoque de salud pública en el que se puedan ofrecer múltiples opciones terapéuticas.



© OMS / Sergey Volkov



# REFERENCIAS

1. Vitoria M, Rangaraj A, Ford N, Doherty M. Current and future priorities for the development of optimal HIV drugs. *Curr Opin HIV AIDS*. 2019;14:143–9.
2. Bares SH, Scarsi KK. A new paradigm for antiretroviral delivery: long-acting cabotegravir and rilpivirine for the treatment and prevention of HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2022;17:22–31.
3. Crawford KW, Ripin DH, Levin AD, Campbell JR, Flexner C. Optimising the manufacture, formulation, and dose of antiretroviral drugs for more cost-efficient delivery in resource-limited settings: a consensus statement. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:550–60.
4. The Second Conference on Antiretroviral Drug Optimization (CADO 2). Ciudad del Cabo, Sudáfrica, 2013. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (inédito).
5. Third Conference on Antiretroviral Drug Optimization (CADO 3): summary meeting report, 29 Nov–1 Dic 2017, Rosebank Crowne Plaza, Johannesburgo, Sudáfrica. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/272291>, consultado el 20 de mayo del 2022).
6. Paediatric ARV drug optimization 1 meeting report, Dakar, Senegal, 2013. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013 (inédito).
7. Paediatric ARV drug optimization 2 meeting report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014.
8. Paediatric ARV drug optimization 3 review: summary report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/272292>, consultado el 20 de mayo del 2022).
9. Penazzato M, Townsend CL, Rakhmanina N, Cheng Y, Archary M, Cressey TR et al. Prioritising the most needed paediatric antiretroviral formulations: the PADO4 list. *Lancet HIV*. 2019;6:e623–31.
10. Merck announces clinical holds on studies evaluating islatravir for the treatment and preventions of HIV-1 infection. Kenilworth (NJ): Merck; 2021 (<https://www.merck.com/news/merck-announces-clinical-holds-on-studies-evaluating-islatravir-for-the-treatment-and-prevention-of-hiv-1-infection>, consultado el 20 de mayo del 2022).
11. Approaches to enhance and accelerate study of new drugs for HIV and associated infections in pregnant women: meeting report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/349842>, consultado el 20 de mayo del 2022).
12. Abrams EJ et al. Approaches to accelerating the study of new antiretrovirals in pregnancy. *Journal of the International AIDS Society*;2022 (Approaches to accelerating the study of new antiretrovirals in pregnancy (wiley.com), consultado el 20 de julio del 2022).
13. Study to assess safety and efficacy of lenacapavir and emtricitabine/tenofovir alafenamide for pre-exposure prophylaxis in adolescent girls and young women at risk of HIV infection (PURPOSE 1). Washington (D.C.): ClinicalTrials.gov; 2022 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04994509?term=LENACAPAVIR&cond=HIV+Infections&draw=2&rank=1>, consultado el 20 de mayo del 2022).
14. Pregnancy outcomes and pharmacokinetics in pregnant women living with HIV exposed to long-acting cabotegravir and rilpivirine in clinical trials. En: Proceedings, ID Week. Nueva York: National AIDS Treatment Advocacy Project; 2022 ([https://www.natap.org/2021/IDWeek/IDWeek\\_12.htm](https://www.natap.org/2021/IDWeek/IDWeek_12.htm), consultado el 20 de mayo del 2022).
15. Comité Consultivo de la OMS sobre Seguridad de los Productos Medicinales (ACSoMP) [sitio web]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2022 (<https://www.who.int/groups/ACSoMP>, consultado el 20 de mayo del 2022).
16. Gaebler C, Caskey M. Broadly neutralizing antihuman immunodeficiency virus antibodies in infants: promising new tools for prevention of mother-to-child transmission? *J Infect Dis*. 2020;222:525–7.
17. Pham-Huy A, Top KA, Constantinescu C, Seow CH, El-Chaar D. The use and impact of monoclonal antibody biologics during pregnancy. *Can Med Assoc J*. 2021;193:E1129–36.
18. Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, Stranix-Chibanda L, McCarthy K, Coletti A et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, Phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:1276–92.

19. Dvory-Sobol H, Shaik N, Callebaut C, Rhee MS. Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. *Curr Opin HIV AIDS*. 2022;17:15–21.
20. Thoueille P, Choong E, Cavassini M, Buclin T, Decosterd LA. Long-acting antiretrovirals: a new era for the management and prevention of HIV infection. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77:290–302.
21. Caskey M. Broadly neutralizing antibodies for the treatment and prevention of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020;15:49–55.
22. Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad*. 2018;4:72–9.
23. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach, 2021 update. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342899>, consultado el 20 de mayo del 2022).
24. Bateman CM, Kesson A, Powys M, Wong M, Blyth E. Cytomegalovirus infections in children with primary and secondary immune deficiencies. *Viruses*. 2021;13.
25. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, Kagimu E, Kasibante J, Mpoza E et al. Single-dose liposomal amphotericin B treatment for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2022;386:1109–20.
26. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, Mallewa J, Siika A and REALITY Trial Team. Enhanced prophylaxis plus antiretroviral therapy for advanced HIV infection in Africa. *N Engl J Med*. 2017;377:233–45.
27. HIV drug resistance surveillance in countries scaling up pre-exposure prophylaxis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336543>, consultado el 20 de mayo del 2022).
28. Laboratory-based survey of acquired HIV drug resistance using remnant viral load specimens. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021
29. WHO HIVResNet HIV drug resistance laboratory operational framework. 2a. ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336169>, consultado el 20 de mayo del 2022).
30. WHO manual for HIV drug resistance testing using dried blood spot specimens. 3a. ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336499>, consultado el 20 de mayo del 2022).
31. HIV drug resistance report 2021. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/349340>, consultado el 20 de mayo del 2022).
32. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) report: 2021. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/341666>, consultado el 20 de mayo del 2022).
33. Kang M, Lian R, Zhang X, Li Y, Zhang Y, Zhang Y et al. Rapid and on-site detection of multiple fentanyl compounds by dual-ion trap miniature mass spectrometry system. *Talanta*. 2020;217:121057.
34. Olanrewaju AO, Sullivan BP, Zhang JY, Bender AT, Sevenler D, Lo TJ et al. An enzymatic assay for rapid measurement of antiretroviral drug levels. *ACS Sens*. 2020;5:952–9.
35. Drain P, Ngure K, Mugo N, Spinelli M, Chatterjee P, Bacchetti P et al. Testing a real-time tenofovir urine adherence assay for monitoring and providing feedback to preexposure prophylaxis in Kenya (PUMA): protocol for a pilot randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2020;9:e15029.
36. Paediatric HIV & TB: Rome Action Plan. Rome: [www.paediatricivactionplan.org](http://www.paediatricivactionplan.org); 2022 (<https://www.paediatricivactionplan.org>, consultado el 20 de mayo del 2022).

# ANEXO 1. LISTA DE PARTICIPANTES

## Participantes de la reunión de CADO 4

Elaine Abrams, Carolyn Amole, Ava Ávalos, Rachel Baggaley, Marta Boffito, Mark Boyd, Pedro Cahn, Alexandra Calmy, Carmen Pérez Casas, Gavin Churchyard, Polly Clayden, Angela Colbers, Aleny Couto, Paul Domanico, Serge Eholie, Peter Ehrenkranz, Tom Ellman, Charles Flexner, Tendani Gaolathe, Trip Gulick, Ravi Gupta, Asma Hafiz, Diane Havlir, Andrew Hill, Seth Inzaule, Michael Jordan, Adeeba Kamarulzaman, Andrew Kambu, Steve Kanters, Cissy Kityo, Charles Kouanfack, Nagalingeswaran Kumarasamy, Daniel Kuritzkes, Lana Lee, Shahin Lockman, Jens Lundgren, Imelda Mahaka, Ioannis Mameletzis, Graeme Meintjes, John Mellors, Tom Minior, Lynne Mofenson, Jean-Michel Molina, Lloyd Mulenga, Pamela Nawaggi, Sabin Nsanzimana, Andrew Owen, Nick Paton, Martina Penazzato, Nittaya Phanuphak, Andrew Phillips, Anton Pozniak, Elliot Raizes, Ajay Rangaraj, Annette Reinisch, Françoise Renaud, David Ripin, Birgit Schramm, George Siberry, Kenly Sikwese, Vindi Singh, Annette Sohn, Omar Sued, Elizabeth Szumlin, Stefano Vella, François Venter, Jaquiline Wambui.

## Participantes de la reunión de PADO 5

Elaine Abrams, Mo Archary, Adrie Bekker, Yodit Belew, Brookie Best, David Burger, Helen Bygrave, Ed Capparelli, Carmen Pérez Casas, Esther Casas, Andrea Ciaranello (observador), Diana Clarke, Polly Clayden, Angela Colbers, Tim Cressey, Roberto de Lisa, Paolo Denti, Paul Domanico (observador), Shaffiq Essajee, Lisa Frigati, Dina Gibb, Stephanie Hackett, Rohan Hazra, Tom Jacobs (observador), Marc Lallemand, Linda Lewis, Shahin Lockman, Eleanor Namusoke Magongo, Christine Malati, Betsy McFarland, Fatima Mir, Mark Mirochnick (observador), Lynne Mofenson, Irene Mukui, Angela Mushavi, Victor Musiime, Pamela Nawaggi, Lisa Obimbo, Mary Atieno Ojoo, Manuele Piccolis, Jorge Pinto, Tanyawee Puthanakit, Natella Rakhmanina, Annette Reinisch, Pablo Rojo, Ted Ruel, Nadia Sam-Agudu, George Siberry, Beatrice Simione, Teresa Simione, Kate Simon, Vindi Singh, Nandita Sugandhi, Mariam Sylla, Ibou Thior, Anna Turkova, Marissa Vicari, Imelda Wahaca, Melynda Watkins, Hilary Wolf, Jennifer M. Zech (observadora).

## Participantes de la reunión de HIVResNet

Christiane Adje-Toure, Grace Akinyi, Bridget Akora, Randy Allen, Sylvia Ashikoto, Ava Ávalos, Santiago Ávila, George Bello, Barbara Bighignoli, Leonard Bikinesi, Marina Bobkova, Lúdia Boullosa, Daniel Bradshaw, Chanson Brumme, Terese Camp, Mohamed Chakroun, Joy Chang, Keith Crawford, Juliana da Silva, Joshua DeVos, Diana Dickinson, Halimatou Diop, Chris Duncombe, Trevor Dzenga, Betty Ekawati, Susan Eshleman, José Carlos Fernández, Courtney Fletcher, Joseph Fokam, Lisa Frenkel, Samantha Fry, Tendani Gaolathe, Julian Gidi, Amalia Girón, Katy Godfrey, Deborah Goldstein, Steph Hackett, Zina Hamidou, Mwatya Hamukoto, Erwan Hartadi, Lucas Hermans, Marije Hofstra, Gillian Hunt, Oluwafunke Ilesanmi, Seth Inzaule, Andreas Jahn, Julie Jesson, Hezhao Ji, Jeff Johnson, Michael Jordan, Rami Kantor, Shaukat Khan, Leonard Kingwara, Dmitry Kireev, Alina Kirichenko, Cissy Kityo, Vinie Kouamou, Nagalingeswaran Kumarasamy, Johan Lennerstrand, Valériane Leroy, Liao Lingjie, Eleanor Namusoke Magongo, Vincent Marconi, Martin Maulidi, Tamyo Mbisa, Suzanne McCluskey, John Mellors, Karin Metzner, Halima Momodu, Yunus Moosa, Fausta Moshia, Irene Mukui, Lloyd Mulenga, Wambwene Mwangomba, Wongani Mzumara, Eunice Nalushiya, Vlad Novitsky, Chika Onwuamah, Louis Panja, Nuttada Panpradist, Neil Parkin, Andrew Phillips, Jacqueline Pienaar, Patricia Pinson, Anton Pozniak, Elliot Raizes, Steven Reynolds, Doug Richman, Vanessa Rivera-Amill, Theresa Rossouw, Laura Saint-Lary, Paul Sandstrom, Raphael Sangeda, María Santoro, Rob Schuurman, Robert Shafer, Magano Shivute, Mark Siedner, Solange Baptiste Simon, Nicole Simone, Suilanji Sivile, Deo Ssemwanga, Kim Steegen, Mario Stevenson, Omar Sued, Jonas Taddeus, Parikh Urvi, David van de Vijver, Joep van Oosterhout, Gert van Zyl, Anne-Mieke Vandamme, François Venter, Marco Vitoria, Elena Vovc, Nick Wagar, Carole Wallis, Churi Wardah, Ranjit Warrier, Christine Watera, Silvia Widyaningtyas, Bilaal Wilson, Chunfu Yan, Lin Yi, Sam Yingst, Clement Zeh, Bin Zhao, Du-Ping Zheng.

# ANEXO 2. AGENDA DE LAS REUNIONES

## Programa de CADO 4

Día 1: Lunes 27 de septiembre del 2021		
14:00–14:20	Bienvenida e introducción	Meg Doherty
14:20–14:35	"Dónde estamos y a dónde queremos ir"	Charlie Flexner y David Ripin
14:35–14:50	Actualización programática y perspectivas sobre la implementación	Kenly Sikwise, Imelda Mahaka y Aleny Couto
14:45–15:00	¿Realidades o quimeras? Novedades sobre los medicamentos antirretrovirales en fase de desarrollo	Keerti Gedela
15:00–15:20	Preguntas y respuestas	Todos
15:20–15:30	Qué esperar de la travesía de CADO 4	Marco Vitoria
Día 2: Martes 28 de septiembre del 2021		
14:00–14:10	Bienvenida e introducción al día 2	Martina Penazzato y Marco Vitoria
14:10–14:20	Acciones a largo plazo: lo más destacado del reciente LEAP en materia de medicamentos antirretrovirales	Charlie Flexner
14:20–14:35	Anticuerpos ampliamente neutralizantes para el tratamiento y la prevención	Lucio Gama
14:30–14:45	De la teoría a la práctica: datos mejores y más inmediatos sobre el uso de medicamentos antirretrovirales durante el embarazo	Elaine Abrams
14:45– 15:00	Sesión de preguntas y debate	Todos (facilitado por Tendani Gaolathe)
15:00– 15:15	Aspectos destacados y prioridades clave en el uso de medicamentos antirretrovirales para la prevención	Mitchell Warren
15:15–16:00	Debate estructurado Deberíamos preocuparnos por la farmacorresistencia del VIH en infecciones irruptivas? ¿Deben armonizarse los esquemas de tratamiento y prevención? ¿Cómo rompemos la compartimentación y permitimos la optimización de los medicamentos con la unión del tratamiento y la prevención?	Todos (facilitado por François Venter)
16:00–16:15	Receso	
16:15–16:30	Nuevas estrategias para optimizar el TAR	Anton Pozniak y Anna Turkova
16:30–16:45	Charla sobre la secuenciación para sustentar la priorización de los medicamentos actuales y futuros	Daniel Kuritzkes
16:45– 17:00	Preguntas, respuestas y debate	Todos (facilitado por Tendani Gaolathe)
17:00–17:50	Panel: Cómo dar forma al futuro de la optimización de medicamentos Enmarcar la conversación: Cómo dar forma a la optimización futura de los medicamentos Temas clave: 1. El valor de la armonización para la futura optimización de los medicamentos (entre distintos grupos poblacionales y entre el tratamiento y la prevención) 2. Permitir la elección a medida que se dispone de nuevas opciones de tratamiento Alejarse de un enfoque de primera línea: cambiar hacia el debate sobre segunda y tercera línea El enfoque de salud pública frente al enfoque diferenciado o individualizado ¿Las interacciones medicamentosas con el cotratamiento y la prevención de la tuberculosis siguen siendo un factor decisivo crítico? ¿Debería la hepatitis B influir en la priorización del TAR? Papel del seguimiento de la farmacorresistencia del VIH	Facilitado por David Ripin Panelistas: John Mellors, Beatriz Grinsztejn, George Siberry, Angela Mushavi y Alexandra Calmy
17:50–18:00	Conclusiones y próximos pasos	Martina Penazzato y Marco Vitoria

## Programa de CADO 4 (continuación)

Día 4: 11 de octubre		
14:00–17:30	Bienvenida e introducción al día 4	Marco Vitoria
	Embarazadas y medicamentos antirretrovirales	
14:00–14:10	Presentaciones de los grupos de trabajo	Alejandra Calmy
14:10–14:40	Debate estructurado con el objetivo de obtener el respaldo de todos	Elaine Abrams y Martina Penazzato
14:40–14:45	Resumen y conclusiones	Shahin Lockman
	Perfiles de los medicamentos de primera línea y de prevención	
14:45–14:55	Presentaciones de los grupos de trabajo	Miembro del grupo de trabajo (por determinar)
14:55–15:25	Debate estructurado con el objetivo de obtener el respaldo de todos	François Venter
15:25–15:30	Resumen y conclusiones	Comoderadores
	Receso	
	Papel de los esquemas de acción prolongada en el contexto de los esquemas orales existentes y futuros	
15:45–15:55	Presentaciones de los grupos de trabajo	Miembro del grupo de trabajo (por determinar)
15:55–16:25	Debate estructurado con el objetivo de obtener el respaldo de todos	Charlie Flexner
16:25–16:30	Resumen y conclusiones	Comoderadores
	Perfil del esquema terapéutico y perfil del producto	
16:30–16:40	Presentaciones de los grupos de trabajo	Miembro del grupo de trabajo (por determinar)
16:40–17:10	Debate estructurado con el objetivo de obtener el respaldo de todos	David Ripin
17:10–17:15	Resumen y conclusiones	Comoderadores
17:15–17:30	Conclusiones y próximos pasos	Marco Vitoria

Día 5: Viernes 15 de octubre del 2021		
14:00–15:45	Sesión de resumen de CADO	
14:00–14:10	Bienvenida e introducción al día 5	Marco Vitoria
14:10–15:10	Revisión de la lista CADO	Todos (facilitado por Charlie Flexner y David Ripin)
	Eliminación	
	Adición	
	Cambios	
	Lograr consenso sobre la lista de seguimiento de CADO	
15:10–15:40	Revisar las preguntas de investigación recopiladas durante la reunión	Todos (facilitado por Charlie Flexner y David Ripin)
15:40–15:45	Conclusiones y próximos pasos	Marco Vitoria, Charles Flexner y David Ripin
	Receso	
16:00–17:00	Sesión plenaria conjunta (CADO, PADO y HIVResNet)	
16:00–16:05	Enmarcar la sesión conjunta	Martina Penazzato y Marco Vitoria
16:05–16:25	Informe de CADO	David Ripin
	Preguntas y respuestas	Todos (facilitado por Tendani Gaolathe)
16:25–16:45	Informe de PADO	Por determinarse entre los participantes
	Preguntas y respuestas	Todos (facilitado por Tendani Gaolathe)
16:45–17:00	Informe de HIVResNet	Por determinarse entre los participantes
	Preguntas y respuestas	Todos (facilitado por Tendani Gaolathe)
17:00–18:00	Debate estructurado centrado en áreas intersectoriales	
17:00–17:45	¿Hay uniformidad en nuestro trabajo de optimización de medicamentos en todos los grupos poblacionales?	Todos (facilitado por Charlie Flexner y David Ripin)
	¿Cuáles son los desafíos y las brechas comunes?	
	¿Hay sinergias específicas que se puedan aprovechar?	
	¿Hay consideraciones específicas sobre la implementación para I+D relacionadas con CADO/PADO?	
	¿Es hora de organizar una CADO para la prevención o incluimos la PrEP en la próxima CADO?	
17:45–18:00	Resumen y conclusiones	Martina Penazzato, Marco Vitoria y Meg Doherty



## Programa de CADO 5

Día 1: Lunes 27 de septiembre del 2021		
16:00–16:20	Bienvenida e introducción	Meg Doherty (OMS)
16:20–16:40	¿Dónde estamos y a dónde queremos ir?	Martina Penazzato (OMS)
16:40–17:00	Implementación: novedades en pediatría	Representantes de los ministerios de salud
17:00–17:25	Preguntas y respuestas	Todos
17:25–17:30	Qué esperar de la travesía de PADO 5	Asma Hafiz (OMS)
Día 2: Martes 28 de septiembre del 2021		
14:00–14:05	Bienvenida e introducción al día 2	Martina Penazzato (OMS) y Marco Vitoria (OMS)
14:05–14:20	¿Realidades o quimeras? Nuevas opciones de medicamentos antirretrovirales para el tratamiento y la prevención	Keerti Gedela (Chelsea & Westminster NHS Foundation trust)
14:20–14:30	Acciones a largo plazo: lo más destacado del reciente LEAP en materia de medicamentos antirretrovirales	Charlie Flexner (Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins)
14:30–14:45	Anticuerpos ampliamente neutralizantes para el tratamiento y la prevención	Lucio Gama (Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos)
14:45–14:55	De la teoría a la práctica: datos mejores y más inmediatos sobre el uso de medicamentos antirretrovirales durante el embarazo	Elaine Abrams (ICAP)
14:55–15:10	Sesión de preguntas y debate	Todos (facilitado por Tendani Gaolathe, Ministerio de Salud, Botswana)
15:10–15:25	Aspectos destacados y prioridades clave en el uso de medicamentos antirretrovirales para la prevención	Mitchell Warren (AVAC)
15:25–16:00	Debate estructurado	Todos (facilitado por François Venter)
16:00–16:15	Receso	
16:15–16:30	Nuevas estrategias para optimizar el tratamiento antirretroviral	Anton Pozniak (Chelsea & Westminster NHS Foundation trust) y Anna Turkova (MRC CTU UCL)
16:30–16:45	Charla sobre la secuenciación para sustentar la priorización de los medicamentos actuales y futuros	Dan Kuritzkes (Universidad de Harvard)
16:45–17:00	Sesión de preguntas y debate	Todos (facilitado por Annette Sohn)
17:00–17:40	Panel sobre el futuro de la optimización de los medicamentos	Facilitado por David Ripin (Clinton HIV Access Initiative) Panelistas: George Siberry (USAID), Angela Mushavi (Ministerio de Salud, Zimbabwe), Alexandra Calmy (HUG), Beatriz Grinsztejn (IPEC/ FIOCRUZ), John Mellors (Universidad de Pittsburgh)
17:40–18:00	Conclusiones y próximos pasos	Martina Penazzato y Marco Vitoria
Día 5: Viernes 1 de octubre del 2021		
14:00–14:15	Bienvenida e introducción al día 3	Martina Penazzato (OMS)
14:15–14:30	Charla general sobre recién nacidos para cubrir el tratamiento y la prevención	Mo Archary (Universidad de Kwazulu-Natal)
14:30–14:45	Farmacocinética y dosificación en recién nacidos y lactantes para el tratamiento y la prevención	Tim Cressey (PHPT)
14:45–15:00	Sesión de preguntas y debate	Todos (facilitados por Hilary Wolf, USAID)
15:00–15:15	Consideraciones sobre la farmacoresistencia del VIH para tratar y prevenir la infección por el VIH en recién nacidos y lactantes	Roger Paredes (Institut de Recerca de la SIDA)
15:15–15:30	Resultados del PNP de OMS-IMPACT	Ted Ruel (IMPACT/UCSF)
15:30–16:00	Sesión de preguntas y debate	Todos (facilitado por la OMS)
16:00–16:15	Receso	
16:15–16:30	Anticuerpos ampliamente neutralizantes para bebés	Edmundo Capparelli (UCSD)
16:30–16:45	Sesión de preguntas y debate	Todos (facilitado por Natella Rakhmanina, EGPAF)
16:45–17:00	Panorama tecnológico	Andrew Owen (Universidad de Liverpool)
17:00–17:15	Parches de micromatrices	Manjari Quintanar-Solares (PATH)
17:15–17:45	Sesión de preguntas y debate	Todos (facilitado por la OMS)
17:45–18:00	Conclusiones y próximos pasos	Martina Penazzato y Asma Hafiz (OMS)

## Programa de CADO 5 (continuación)

### Día 4: Lunes a viernes, 4 al 8 de octubre del 2021, grupos de trabajo

15:00–18:00	Deliberaciones en grupos de trabajo	Facilitadas por moderadores de grupos de trabajo invitados
-------------	-------------------------------------	------------------------------------------------------------

### Día 5: Viernes 15 de octubre del 2021

	Resumen de PADO	
14:00–14:10	Bienvenida e introducción al día 5	Asma Hafiz (OMS)
14:10–15:00	Examen de los resultados de los grupos de trabajo	Relatores de grupos de trabajo (facilitado por la OMS)
15:00–15:40	Debate para lograr consenso sobre la lista de seguimiento de PADO, características preferidas de los productos y preguntas de investigación	Todos (facilitado por la OMS)
15:40–15:45	Conclusiones y próximos pasos	Martina Penazzato (OMS)
15:45–16:00	Receso	
<b>Sesión conjunta</b>		
16:45–17:00	Panorama tecnológico	Andrew Owen (Universidad de Liverpool)
16:00–16:05	Enmarcar la sesión conjunta	Martina Penazzato y Marco Vitoria
16:05–16:25	Informe de CADO	Por determinarse entre los participantes
	Sesión de preguntas	Todos (facilitado por la OMS)
16:25–16:45	Informe de PADO	Por determinarse entre los participantes
	Sesión de preguntas	Todos (facilitado por la OMS)
16:45–17:00	Informe de HIVResNet	Por determinarse entre los participantes
	Sesión de preguntas	Todos (facilitado por la OMS)
17:00–17:45	Debate estructurado centrado en áreas intersectoriales ¿Hay uniformidad en nuestro trabajo de optimización de medicamentos en todos los grupos poblacionales? ¿Cuáles son los desafíos y las brechas comunes? ¿Hay sinergias específicas que se puedan aprovechar? ¿Hay consideraciones específicas sobre la implementación para I+D relacionadas con CADO/PADO? ¿Es hora de organizar una CADO para la prevención o incluimos la PrEP en la próxima CADO?	Todos Todos (facilitado por Charlie Flexner y David Ripin)
17:45–18:00	Resumen y conclusiones	Martina Penazzato, Marco Vitoria y Meg Doherty (OMS)

## Programa de HIVResNet

Reunión de OMS/HIVResNet		
Sesión 1: 22 de septiembre del 2021, 16:00–19:00 CET		
16:00–16:10	Bienvenida y examen de los objetivos de la reunión de la HIVResNet	Michael Jordan, Universidad Tufts, consultor de la OMS
16:10–16:20	Descripción general de las reuniones de CADO 4 y PADO 5, y participación prevista de la HIVResNet	Marco Vitoria
16:20–16:50	Panorama general de los principales logros en el 2021 y métodos de encuesta de la OMS actualizados	Michael Jordan, Universidad Tufts, consultor de la OMS
16:50–17:10	Debate	Facilitador: John Mellors, Universidad de Pittsburgh, e Irene Mukui, Iniciativa Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas (DNDI) Nairobi, Kenya, copresidentes de la HIVResNet
17:10–17:30	Escenarios clínicos para el uso de pruebas de farmacorresistencia del VIH en Namibia	Leonard Bikinesi, Ministerio de Salud y Servicios Sociales de Namibia
17:30–17:50	Perfiles de producto para las pruebas de farmacorresistencia del VIH en países de ingresos bajos y medianos	Neil Parkin, Data First Consulting, consultor de la OMS
17:50–18:10	Panorama actual de las pruebas de seguimiento de fármacos terapéuticos	Courtney Fletcher, Centro Médico de la Universidad de Nebraska
18:10–18:55	Debate, resumen y próximos pasos	Facilitadores: Irene Mukui, Iniciativa de Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas (DNDI) Nairobi, Kenya, y John Mellors, Universidad de Pittsburgh, copresidentes de la HIVResNet
18:55–19:00	Resumen, anuncios y observaciones finales	Michael Jordan, Universidad Tufts, consultor de la OMS
Reunión de OMS/HIVResNet		
Sesión 2: 6 de octubre del 2021, 16:00–18:00 CET		
16:00–18:00	Desarrollo de un perfil de producto para las pruebas de farmacorresistencia del VIH en países de ingresos bajos y medianos (proceso tipo Delfos)	Facilitadores: Neil Parkin y Michael Jordan
Reunión de OMS/HIVResNet		
Sesión 3: 12 de octubre del 2021, 16:00–18:00 CET		
16:00–18:00	Desarrollo de un perfil de producto para las pruebas de farmacorresistencia del VIH en países de ingresos bajos y medianos (proceso tipo Delfos) (continuación)	Facilitadores: Neil Parkin y Michael Jordan

**Para más información,  
póngase en contacto con:**

Departamento de VIH/SIDA de la Organización  
Mundial de la Salud 20, avenue Appia  
1211 Geneva 27 Switzerland

Correo electrónico:  
[hiv-aids@who.int](mailto:hiv-aids@who.int)

[www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv)

