

ACTUALIZACIÓN TÉCNICA

TRANSICIÓN HACIA LOS NUEVOS ANTIRRETROVIRALES EN LOS PROGRAMAS CONTRA EL VIH: CONSIDERACIONES CLÍNICAS Y PROGRAMÁTICAS

JULIO DEL 2017

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

TRANSICIÓN HACIA LOS NUEVOS ANTIRRETROVIRALES EN LOS PROGRAMAS CONTRA EL VIH: CONSIDERACIONES CLÍNICAS Y PROGRAMÁTICAS

JULIO DEL 2017

Versión oficial en español de la obra original en inglés

Transition to new antiretroviral drugs in HIV programmes: clinical and programmatic considerations

© World Health Organization 2017

WHO/HIV/2017.23

Transición hacia los nuevos antirretrovirales en los programas contra el VIH. Consideraciones clínicas y programáticas. Julio del 2017
OPS/CDE/18-048

© Organización Panamericana de la Salud 2018

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia 3.0 OIG Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra para fines no comerciales, siempre que se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) refrenda una organización, productos o servicios específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS. En caso de adaptación, debe concederse a la obra resultante la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons. Si se hace una adaptación de la obra, incluso traducciones, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: "La presente adaptación 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 adaptación. La edición original en inglés será el texto auténtico y vinculante".

Toda mediación relativa a las controversias que se deriven con respecto a la licencia se llevará a cabo de conformidad con las Reglas de Mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

Forma de cita propuesta. *Transición hacia los nuevos antirretrovirales en los programas contra el VIH. Consideraciones clínicas y programáticas. Julio del 2017.* Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018. (OPS/CDE/18-048). Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogación (CIP): Puede consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias. Para comprar publicaciones de la OPS, véase www.publications.paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/permissions.

Materiales de terceros. Si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, por ejemplo 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 Organización Panamericana de la Salud (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 lo cual, 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.

RESUMEN	2
AGRADECIMIENTOS	3
1. CONTEXTO	4
2. CONSIDERACIONES CLÍNICAS	6
2.1 Eficacia y perfil general de seguridad de los nuevos medicamentos antirretrovirales en pacientes con infección por el VIH	6
2.1.1 DTG y RAL	6
2.1.2 Uso de DTG y efectos colaterales sobre el sistema nervioso central	7
2.1.3 Inhibidores de la integrasa y riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria	7
2.1.4 DTG y riesgo de reacciones cardiovasculares adversas	7
2.1.5 EFV400	7
2.1.6 DRV/r	7
2.2 Consideraciones para grupos poblacionales específicos: embarazadas, niños y adolescentes, y personas con infección por el VIH que reciben simultáneamente rifampicina para el tratamiento de la tuberculosis	8
2.2.1 DTG	8
2.2.2 EFV400	10
2.2.3 DRV/r	11
2.2.4 RAL	12
3. CONSIDERACIONES PROGRAMÁTICAS	13
3.1 Precalificación y autorización, en un marco regulatorio exigente, de los nuevos antirretrovirales	14
3.2 Estado de registro de DTG, RAL y DRV	16
3.2.1 Disponibilidad y suministro de EFV400 genérico en combinaciones en dosis fijas	16
3.3 Disponibilidad de DTG, RAL y DRV/r	17
3.4 Precio de los nuevos antirretrovirales en los países de ingresos bajos y medianos	17
3.5 Capacidad de producir principios activos	18
3.6 Previsiones y compras	18
3.7 Formulaciones para uso pediátrico	19
3.8 Seguimiento de los programas	19
3.8.1 Mejorar el seguimiento de la toxicidad y la farmacovigilancia en las embarazadas	19
3.8.2 Principales enfoques de seguimiento de la toxicidad	20
4. EXPERIENCIAS DE LOS PAÍSES	23
4.1 Compras catalizadoras e introducción de DTG en Kenya, Nigeria y Uganda	23
4.2 Transición a DTG en todo el país: experiencias iniciales en Botswana y Brasil	24
4.2.1 Botswana	24
4.2.2 Brasil	24
5. CONCLUSIONES	26
REFERENCIAS	27
ANEXO 1	33

RESUMEN

La OMS recomienda adoptar esquemas de tratamiento potentes, de menor toxicidad, con barrera genética alta frente al desarrollo de resistencia del VIH, y que se puedan utilizar en los diferentes grupos poblacionales y tengan un costo menor. El uso de esquemas optimizados puede mejorar la durabilidad del tratamiento y la calidad de la atención a los pacientes con infección por el VIH.

La adopción de esquemas antirretrovirales (ARV) optimizados puede acelerar considerablemente el logro de las metas 90-90-90 al aumentar el acceso y mejorar los resultados del tratamiento, lo que tiene un impacto directo sobre la adhesión terapéutica, la supresión de la carga viral y la calidad de vida de las personas con infección por el VIH y, a su vez, reduce la presión sobre los sistemas de salud y el riesgo de transmisión del VIH.

Una transición importante hacia los nuevos antirretrovirales de menor costo en los programas de tratamiento antirretroviral (TAR) en los países de ingresos bajos y medianos ahorraría más de US\$ 3000 millones en los presupuestos de salud para fines del 2025.

En las directrices unificadas de la OMS (2016) sobre el uso de los antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH, se recomienda dolutegravir (DTG) y efavirenz en dosis de 400 mg (EFV400) como nuevas opciones terapéuticas en el TAR de primera línea, ya que se los tolera mejor que el EFV en la dosis estándar de 600 mg (EFV600). En estas directrices unificadas de la OMS también se recomienda darunavir/ritonavir (DRV/r) y raltegravir (RAL) como una nueva opción de fármacos antirretrovirales para el tratamiento de segunda línea.

A junio del 2017, más de 20 países de ingresos bajos y medianos han incluido o tienen previsto incluir el DTG como medicamento de elección en sus directrices nacionales. En esta actualización técnica se resumen los datos más recientes y se proporcionan consideraciones programáticas para brindar apoyo a los países en la transición hacia los nuevos antirretrovirales para el TAR de primera y segunda línea en países de ingresos bajos y medianos.

Recientemente la OMS ha publicado una nueva recomendación según la prevalencia nacional de la resistencia al EFV o la nevirapina (NVP), inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INNRT). Cuando dicha prevalencia sea superior a 10 % en los grupos poblacionales que inician un TAR de primera línea, los países deben plantearse la transición hacia otro ARV como el DTG. Se espera que esta recomendación promueva que los países consideren la posibilidad de acelerar la transición hacia el DTG en reemplazo de los tratamientos de primera línea basados en INNRT. El EFV400 seguirá siendo el medicamento de elección en los países que no hayan registrado niveles altos de resistencia al EFV o la NVP y en los que el acceso al DTG sea

limitado debido a cuestiones regulatorias y al costo elevado. En algunos casos específicos, el EFV400 también puede seguir siendo una opción de tratamiento para adultos cuya carga viral sea indetectable con EFV600 y que experimenten efectos adversos sobre el sistema nervioso central.

Existen diversas opciones para la introducción progresiva del DTG. Algunos países pueden apuntar inicialmente a los pacientes tratados con EFV que tengan efectos adversos sobre el SNC, a las personas que empiecen un TAR por primera vez o a los grupos poblacionales que tengan un riesgo mayor documentado de presentar una adhesión deficiente al tratamiento, como los adolescentes o las personas que reinician el tratamiento. Según datos recientes, el DTG también podría utilizarse potencialmente como antirretroviral de segunda línea en el futuro.

Son escasos los datos sobre la eficacia y seguridad del DTG y el EFV400 en niños pequeños, embarazadas, pacientes con tuberculosis asociada a la infección por el VIH que reciben tratamiento con rifampicina y personas con infección por el VIH en fase avanzada. Los estudios clínicos en curso con estos grupos arrojarán resultados en un plazo de dos a tres años. Durante ese período, y a medida que se amplía el uso de DTG y EFV400 en estos grupos poblacionales, se necesitará establecer una vigilancia activa de la toxicidad medicamentosa y de la seguridad en el embarazo como parte de las políticas de farmacovigilancia.

Para abordar la falta de datos sobre la seguridad, se recomienda aumentar el seguimiento de la toxicidad y establecer la farmacovigilancia en las embarazadas de forma que la introducción de nuevos medicamentos y formulaciones en los distintos grupos poblacionales se produzca sin complicaciones. La secuenciación segura y estratégica de estos medicamentos requiere más datos y mayor experiencia programática, lo que se abordará en la agenda de investigación de la OMS sobre la optimización del uso de los medicamentos.

No obstante, no se han detectado hasta la fecha nuevos problemas importantes de seguridad asociados al uso de DTG en personas con infección por el VIH, aunque se recomienda mantener la vigilancia de las posibles reacciones adversas al medicamento, como el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, el riesgo de enfermedades cardiovasculares y la neurotoxicidad en el sistema nervioso central a medida que se amplía el uso de DTG.

El DRV/r es un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado que se usa en el tratamiento de segunda línea, sin diferencias significativas observadas en comparación con otros inhibidores de la proteasa en cuanto a reacciones adversas graves y riesgo de interrupción del tratamiento, lo que apoya su uso como una opción alternativa en los TAR de segunda línea.

De manera análoga, el RAL ha sido autorizado para uso en niños, adultos y embarazadas, y es eficaz y bien tolerado por adultos, adolescentes y niños en los tratamientos de segunda y tercera línea tras el fracaso terapéutico con inhibidores de la proteasa.

La disponibilidad de DTG y EFV400 aumentará dado que se prevé la comercialización de combinaciones genéricas en dosis fijas y precio bajo de estos medicamentos en el 2017 y el 2018. No obstante, los elevados precios actuales de las presentaciones de las compañías farmacéuticas originarias, el número diario de pastillas y la falta de combinaciones genéricas en dosis fijas asequibles limitan el uso a gran escala de RAL y DRV/r en los países de ingresos bajos y medianos.

El cambio del uso de los tratamientos preferentes de segunda línea actuales a DRV/r o RAL debe reevaluarse en el contexto de

una mayor disponibilidad de formulaciones adecuadas y de menor precio.

Los inhibidores de la integrasa, concretamente el DTG, se han señalado como la opción preferente desde el punto de vista estratégico sobre la base de una visión a largo plazo de la optimización y armonización de los medicamentos compartida por muchos expertos en el tratamiento antirretroviral de adultos y niños.

La OMS desempeña un papel esencial en cuanto al apoyo a los países en la transición hacia los nuevos antirretrovirales, y continuará siguiendo de cerca los estudios clínicos realizados con estos nuevos medicamentos y estrategias de tratamiento, y creando las herramientas normativas y operativas necesarias para brindar apoyo a la introducción de estos nuevos esquemas de tratamiento en los países.



AGRADECIMIENTOS

La elaboración de esta actualización técnica ha sido dirigida por Meg Doherty, Marco Vitoria, Martina Penazzato, Shaffiq Essajee, Françoise Renaud, Silvia Bertagnolio y Boniface Dongmo (Departamento de VIH de la OMS, Programa Mundial contra la Hepatitis). La OMS manifiesta también su agradecimiento a los autores que participaron en este documento: Andrew Hill y Claire Townsend. Los aportes técnicos y la revisión fueron realizados por Elaine Abrams (CIAP, Universidad de Columbia), Martín Auton (Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria), Polly Clayden (HIV i-Base), Tim Cressey (Programa para la Prevención de la Infección por el VIH y la Unidad de

Ensayos Clínicos de Tratamiento de Tailandia), John Crowley (Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional), Laurent Ferradini (Camboya, OMS), Melba Gomes (consultor externo de la OMS), Aastha Gupta (Banco de Patentes de Medicamentos), Christine Halleux (Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales de la OMS), Joseph Harwell (Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud), Michael Jordan (Tufts University), Carmen Pérez-Casas (UNITAID), George Siberry (Oficina de Coordinación Mundial de Sida) y colegas del Programa Mundial contra la Tuberculosis (Yohhey Hamada) y del Departamento de VIH de la OMS (Andrew Ball, Nathan Ford y Gottfried Hirschall).

1. CONTEXTO

Los países están avanzando en el logro de las metas de tratamiento denominadas "90-90-90" y un componente fundamental para alcanzar estas metas es la optimización de los esquemas antirretrovirales (ARV) actuales. Actualmente reciben tratamiento antirretroviral (TAR) 19,5 millones de personas, es decir, una cobertura del tratamiento del 54 % en las personas con infección por el VIH (1).

En las directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH (2) se promueve el inicio más temprano del tratamiento y esquemas terapéuticos mejor tolerados por los pacientes con infección por el VIH, incluidos adultos, mujeres durante el embarazo y la lactancia, adolescentes y niños. Entre las nuevas opciones de tratamiento de primera línea se encuentran dolutegravir (DTG) y efavirenz en dosis bajas

de 400 mg (EFV400). En el TAR de segunda línea se incluyen como nuevas opciones darunavir/ritonavir (DRV/r) y raltegravir (RAL). En el cuadro 1 se muestra el papel actual de los nuevos antirretrovirales en las directrices unificadas de la OMS (2016) sobre el uso de los ARV y las lagunas principales en cuanto a los datos de eficacia y seguridad, especialmente en embarazadas, niños y pacientes con tuberculosis (TB) asociada al VIH.

Como en el caso de la introducción de los esquemas anteriores de TAR recomendados en las directrices de la OMS del 2006 y del 2013, la adopción de esquemas antirretrovirales optimizados mejora el acceso al tratamiento y sus resultados, lo que puede mejorar la adhesión al tratamiento, supresión virológica y calidad de vida de las personas con infección por VIH. En consecuencia, se reduce el riesgo de transmisión del VIH a nivel poblacional y se disminuye la presión sobre los sistemas de salud.

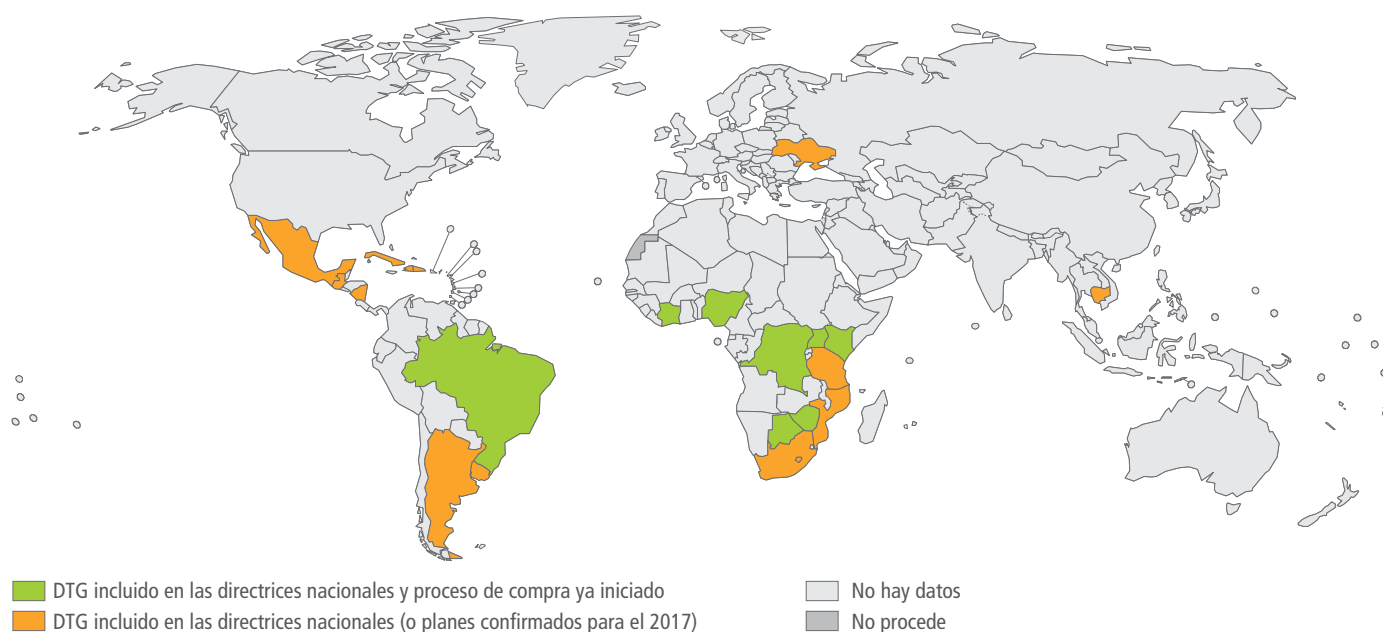
Cuadro 1. Información y orientación acerca de los nuevos ARV según las directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre el uso de los ARV

Nuevo ARV	Adultos y adolescentes	Embarazadas	Niños	Tuberculosis asociada al VIH
Efavirenz, 400 mg (EFV400)	Recomendado como opción alternativa de primera línea.	Datos de eficacia limitados (estudios farmacocinéticos en curso).	No es necesario reducir la dosis en niños (ajuste farmacocinético ya realizado).	No hay datos clínicos (estudios farmacocinéticos en curso).
Dolutegravir (DTG)	Recomendado como opción alternativa de primera y tercera línea.	Usado solo si los beneficios compensan los riesgos. Escasos datos de eficacia y seguridad (estudios farmacocinéticos y clínicos en curso).	Recomendado como tratamiento de tercera línea (autorizado para niños >6 años).	No hay datos clínicos (estudios farmacocinéticos en curso). Puede ser necesario aumentar la dosis si se administra rifampicina.
Darunavir/ritonavir (DRV/r)	Recomendado como opción alternativa de segunda y tercera línea (es necesario ajustar la dosis en el TAR de tercera línea).	Similar a lo recomendado para adultos pero uso limitado en países de ingresos bajos y medianos.	Recomendado como TAR de tercera línea (autorizado para niños >3 años).	No se recomienda el uso simultáneo con rifampicina.
Raltegravir (RAL)	Raltegravir (RAL) Recomendado como opción alternativa de segunda y tercera línea.	Similar a lo recomendado para adultos pero uso limitado en países de ingresos bajos y medianos.	Recomendado como opción de segunda y tercera línea.	Es necesario aumentar la dosis si se administra junto con rifampicina.
Fumarato de alafenamida de tenofovir (TAF) *	No se recomienda.	No hay datos.	No hay datos.	No hay datos.

Fuente: adaptación de la segunda edición de las directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública (2).

* El fumarato de alafenamida de tenofovir (TAF) no está recomendado actualmente por la OMS para el tratamiento del VIH. Esto es debido a la falta de datos de seguridad en embarazadas y a las dudas sobre la probable interacción medicamentosa con la rifampicina, lo que limita su uso en la tuberculosis asociada al VIH. Esta recomendación se examinará nuevamente cuando se disponga de nuevos datos farmacocinéticos y de seguridad.

Figura 1. Adopción del DTG como opción en el tratamiento de primera línea en los países de ingresos bajos y medianos, junio del 2017



Fuente: *Global AIDS Monitoring* [base de datos en línea] (6).

A pesar de que subsisten algunas lagunas en la evidencia, las nuevas opciones de tratamiento antirretroviral examinadas en esta actualización técnica se están tornando disponibles con rapidez como medicamentos genéricos de bajo costo por lo que los países de ingresos bajos y medianos están considerando ampliar su uso a nivel nacional. Además, la introducción de los nuevos antirretrovirales en los programas de tratamiento antirretroviral en los países de ingresos bajos y medianos podría ahorrar más de US\$ 3000 millones para fines del 2025 (3).

Sin embargo, la transición hacia estos nuevos antirretrovirales requiere evaluar consideraciones clínicas y programáticas con sumo cuidado. Todavía se necesitan más datos sobre la seguridad y la eficacia de estas nuevas opciones de tratamiento en algunos subgrupos poblacionales importantes y, por otra parte, la experiencia programática con estos medicamentos es aún escasa en los países de ingresos bajos y medianos (4). Además, es posible que se estén subestimando las complicaciones a más largo plazo del TAR puesto que la mayor parte de los ensayos clínicos incluye un grupo de personas seleccionado con criterios de inclusión sumamente específicos y seguido durante un período relativamente corto, lo que requiere que sigan de cerca la introducción de estos nuevos medicamentos. En esta publicación se resumen los datos existentes hasta la fecha, se proporcionan aspectos clave para la transición y se transmiten las experiencias programáticas iniciales de los primeros países que adoptaron estos nuevos antirretrovirales.

Además, diversos informes procedentes de los países de ingresos bajos y medianos han mostrado el aumento de la farmacoresistencia del VIH (FRVIH) previa al tratamiento a los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INNRT), EFV

y NVP, en personas que comienzan un tratamiento antirretroviral (5). Los pacientes con FRVIH a los INNRT previa al tratamiento tienen menor probabilidad de lograr la supresión de la carga viral y mayor probabilidad de presentar fracaso virológico, interrumpir el tratamiento y adquirir nuevas mutaciones que sean resistentes. Debido a este aumento de la FRVIH, los países deberán estudiar la posibilidad de introducir nuevas clases de antirretrovirales en las directrices nacionales (recuadros 4 y 5).

A junio del 2017, más de 20 países de ingresos bajos y medianos habían incluido o tenían previsto incluir el DTG como opción de primera línea en sus directrices nacionales (figura 1). Botswana y Brasil han comenzado a suministrar DTG a nivel nacional, mientras que Kenia, Nigeria y Uganda están iniciando programas piloto para una introducción progresiva (véase la sección 4, Experiencias de los países). Camboya, China, Kenia, Nigeria, República Unida de Tanzania y Zimbabwe, entre otros, están también considerando la posibilidad de introducir en sus programas nacionales un esquema con EFV400 como opción de primera línea. Sin embargo, DRV y RAL todavía son antirretrovirales caros, que no se encuentran actualmente como formulaciones genéricas por lo que en los países de ingresos bajos y medianos con frecuencia se reservan para tratamientos de tercera línea hasta que productos nuevos, como las combinaciones genéricas de DRV/r en dosis fijas, estén en el mercado. Las formulaciones de DRV potenciado se encuentran disponibles actualmente en 35 países para el tratamiento de niños y adolescentes gracias a un programa de donación. También se está planteando la introducción de RAL junto con DRV/r dado que los esquemas de primera línea con inhibidores de la proteasa (IP) fracasan más en niños. En la sección 3, Consideraciones programáticas se brinda más información sobre los desafíos y las oportunidades.

2. CONSIDERACIONES CLÍNICAS

2.1 Eficacia y perfil general de seguridad de los nuevos antirretrovirales en pacientes con infección por el VIH

2.1.1 DTG y RAL

Una revisión sistemática y metanálisis en red mostraron que el DTG y RAL son más efectivos, se toleran mejor y protegen mejor frente a la interrupción del tratamiento por reacciones adversas que el EFV600 y los IP potenciados (7). Además, el DTG presenta menos interacciones medicamentosas y una barrera genética más alta frente al desarrollo de resistencia del virus, y se está introduciendo en el mercado de los países de ingresos bajos y medianos como una formulación genérica de bajo costo para administrar una vez al día.

Sin embargo, los programas de desarrollo de ensayos clínicos excluyen con frecuencia a embarazadas y pacientes con tuberculosis asociada al VIH o con infección por el VIH en fase avanzada, lo que deja lagunas en los datos a la hora de recomendar estos antirretrovirales a todos los grupos poblacionales. Además, para detectar eventos adversos raros se debe evaluar a muchas personas y, a menudo, tales datos solo pueden obtenerse mediante el fortalecimiento de los sistemas de seguimiento de la toxicidad de los ARV y programas de vigilancia

como los registros de embarazos o de anomalías congénitas (véase la subsección 3.8.1, Mejorar el seguimiento de la toxicidad y la farmacovigilancia en las embarazadas).

Están surgiendo datos a partir de un ensayo clínico sobre el uso de DTG en el tratamiento de segunda línea, combinado con dos inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT), en comparación con lopinavir/ritonavir (LPV/r) + dos INRT tras el fracaso del tratamiento inicial de primera línea con INNRT (8). Los resultados preliminares de este ensayo indican que la combinación de dos INRT con DTG podrían ser una alternativa al tratamiento convencional de segunda línea con dos INRT + LPV/r. Sin embargo, en este estudio muchas personas fueron genotipificadas y se optimizó el componente INRT en su tratamiento de base. Se requieren más estudios para determinar si DTG + dos INRT o DTG + IP potenciados son opciones factibles en pacientes en los que fracasa el tratamiento de primera línea con INNRT un grado alto de resistencia a INRT pero que no tienen acceso a las pruebas para detectar la resistencia. También se necesitan más ensayos clínicos cuyos criterios de inclusión sean menos restrictivos.

En el cuadro 2 se presenta la información principal acerca de varios ensayos clínicos nuevos con DTG que se están realizando en personas con y sin tratamiento previo. Una vez finalizados estos ensayos podrá evaluarse con más detalle la seguridad y eficacia de este tratamiento.

Cuadro 2. Principales ensayos clínicos aleatorizados en curso para evaluar el DTG en pacientes con infección por el VIH sin tratamiento previo y en pacientes tratados previamente

Ensayo clínico	Grupo de tratamiento	Tamaño de la muestra	Criterio de inclusión	Fecha esperada de los primeros resultados
ADVANZ-4	ABC + 3TC + DTG ABC + 3TC + DRV/r	108	Sin tratamiento previo España	Cuarto trimestre del 2017
NAMSAL	TDF + 3TC + EFV400 TDF + 3TC + DTG	606	Sin tratamiento previo Camerún	Cuarto trimestre del 2018
ADVANCE	TDF + FTC + EFV600 TDF + FTC + DTG TAF + FTC + DTG	1100	Sin tratamiento previo Sudáfrica	Primer trimestre del 2020
DAWNING	Dos INRT + LPV/r Dos INRT + DTG	624	Fracaso con los tratamientos de primera línea Internacional	Tercer trimestre del 2017
D2EFT	Dos INRT + DRV/r DRV/r + DTG	610	Fracaso con los tratamientos de primera línea Internacional	Primer trimestre del 2019

Fuente: adaptado de Vitoria *et al.* (4).

2.1.2 Uso de DTG y efectos colaterales sobre el sistema nervioso central

En los cuatro ensayos clínicos más importantes realizados con DTG en pacientes con infección por el VIH sin tratamiento previo, DTG presentó mejor tolerabilidad y menor riesgo de producir reacciones adversas graves. En estos cuatro estudios con tratamientos de primera línea, DTG se relacionó con mayor riesgo de insomnio, pero no con un mayor riesgo de producir otras reacciones adversas sobre el sistema nervioso central (9). En el programa clínico de desarrollo de DTG, la aparición de más reacciones adversas graves sobre el sistema nervioso central, como la depresión y las ideas de suicidio, han sido muy poco frecuentes. En los ensayos aleatorizados, DTG no ha diferido significativamente respecto a otros antirretrovirales, como el EFV, en cuanto al riesgo de tendencias suicidas. Sin embargo, este análisis deberá repetirse cuando se disponga de más resultados de ensayos clínicos.

De los cinco estudios observacionales que evalúan los efectos colaterales sobre el sistema nervioso central del DTG, en cuatro se encontró un mayor riesgo de reacciones adversas sobre el sistema nervioso central comparado con las tasas observadas en los ensayos aleatorizados, pero estos estudios están sujetos a errores sistemáticos y factores de confusión que pueden haber dado lugar a que pacientes con mayor riesgo de padecer efectos colaterales sobre el sistema nervioso central se les haya administrado DTG en lugar de EFV para evitar los conocidos efectos colaterales sobre sistema nervioso central ligados al EFV (10–13). Estos posibles efectos de confusión son difíciles de medir a posteriori.

2.1.3 Inhibidores de la integrasa y riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria se produce con mayor frecuencia en pacientes con recuento de linfocitos CD4 bajo que inician un TAR y pueden requerir hospitalización o tratamiento con corticosteroides. Dado que los inhibidores de la integrasa reducen los niveles de ARN del VIH con mayor rapidez que otros grupos farmacológicos de antirretrovirales (14, 15), hay cierta preocupación a la hora de usar DTG y otros inhibidores de la integrasa ya que podría producirse con más frecuencia el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria que con el tratamiento habitual, dado que la función inmunitaria se recupera más rápidamente con el TAR de primera línea.

La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados que comparan el tratamiento de primera línea con inhibidores de la integrasa con otras clases de tratamiento han excluido a los pacientes con mayor riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (personas con recuento de linfocitos CD4 bajo o con tuberculosis activa u otras infecciones oportunistas), en consecuencia los datos son limitados (16, 17).

En un ensayo aleatorizado reciente que evaluaba la utilidad de agregar RAL al tratamiento habitual en pacientes con infección por el VIH en fase avanzada (18) no se encontró un aumento del riesgo de aparición del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria en los pacientes que recibieron RAL durante 12 semanas comparado con los que recibieron tratamientos de primera línea convencionales con INNRT solamente (9,9% frente a

9,5%). En este estudio, las personas que recibieron un tratamiento profiláctico ampliado para las infecciones oportunistas presentaron un riesgo significativamente menor de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (18).

Los datos de dos estudios de cohortes recientes en Francia y Países Bajos mostraron una asociación entre el uso de inhibidores de la integrasa y un mayor riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria; sin embargo, como ocurre en todos los estudios observacionales, la calidad de la evidencia es baja debido al riesgo alto de sesgo (10, 11).

Por consiguiente, hasta que no se disponga de más datos, será necesario un seguimiento clínico minucioso de los pacientes que inician un tratamiento de primera línea con inhibidores de la integrasa y que tienen factores de riesgo para el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria. A los pacientes con infección por el VIH y recuento bajo de linfocitos CD4 se les debe ofrecer la profilaxis adecuada para las infecciones oportunistas a fin de reducir más el riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (19).

2.1.4 DTG y riesgo de reacciones cardiovasculares adversas

Según los resultados de un análisis de las reacciones adversas a los medicamentos en nueve ensayos aleatorizados, la frecuencia de episodios cardiovasculares en personas que tomaban DTG era similar a la de otros medicamentos antirretrovirales (20).

2.1.5 EFV400

En el estudio ENCORE-1 se demostró que la eficacia del EFV400 no era inferior a la del EFV600 como tratamiento de primera línea con TDF + FTC en adultos (21). Los pacientes que recibieron EFV400 tuvieron menos reacciones asociadas a EFV (38%) en comparación con EFV600 (48%) y muchos menos pacientes que tomaban EFV400 interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas (2% frente a 6%). La eficacia antiviral fue similar con las dos dosis.

2.1.6 DRV/r

En una revisión sistemática y metanálisis en red con seis estudios clínicos sobre el uso de IP potenciados en el TAR de segunda línea no se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos de tratamiento en cuanto a las reacciones adversas graves y al riesgo de interrupción del tratamiento, lo que respalda el uso de DRV/r como tratamiento alternativo de segunda línea (22).

2.2 Consideraciones para grupos poblacionales específicos: embarazadas, niños y adolescentes, y personas con infección por el VIH que reciben simultáneamente rifampicina para el tratamiento de la tuberculosis

2.2.1 DTG

2.2.1.1 Uso de DTG durante el embarazo y la lactancia

Cuando se introducen nuevos antirretrovirales en los programas nacionales que incluyen a mujeres en edad de procrear, es necesario tener en cuenta el riesgo de complicaciones en las embarazadas o de reacciones adversas para el feto por exposición en el útero, como las anomalías congénitas. Actualmente, la OMS señala el DTG como una alternativa en vez de la opción preferente de tratamiento de primera línea para la infección por el VIH, en parte debido a la escasez de datos de seguridad y efectividad disponibles en embarazadas. Asimismo, las directrices del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos señalan que no hay datos suficientes para recomendar habitualmente el tratamiento con DTG a las embarazadas sin TAR previo (23). La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos recomiendan el uso de DTG durante el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo posible.

Algunos datos limitados de dos estudios (IMPAACT P1026 y PANNA) indican que la concentración de DTG es similar en las mujeres adultas embarazadas y otras personas adultas no embarazadas, aunque es más baja durante el embarazo que en el posparto (24, 25). Los estudios *ex vivo* en animales aportan pruebas de que el DTG atraviesa la placenta (26) y, tal como se ha notificado con otros inhibidores de la integrasa, dos casos clínicos publicados de lactantes expuestos al DTG en el útero presentaban concentraciones sanguíneas en el cordón umbilical superiores a las del plasma materno, lo que indica una exposición fetal considerable (27, 28). Además, la semivida plasmática del DTG es aproximadamente dos veces más larga en recién nacidos que en adultos (24, 28, 29). También se ha demostrado que el

DTG pasa a la leche materna, lo que ocasiona concentraciones plasmáticas significativas en los lactantes (30). Los suplementos de calcio o de hierro que se toman habitualmente durante el embarazo disminuyen la concentración de DTG si se administran simultáneamente (31). No se informó toxicidad en los estudios preclínicos en animales (32).

Se observaron anomalías congénitas en 6 de 97 nacimientos en estudios de fase III o de farmacovigilancia posterior al comienzo de la comercialización, pero no se puede descartar el sesgo de notificación (4). En el estudio IMPAACT P1026, 5 de 15 lactantes presentaron anomalías, pero se descartó la posible relación con el DTG en todas excepto en dos anomalías de menor importancia. Se hace un seguimiento de las anomalías congénitas en lactantes expuestos a DTG en el Registro del Uso de Antirretrovirales en el Embarazo (32) y, hasta la fecha, se han notificado 77 embarazos con exposición a DTG en el primer trimestre con dos casos de anomalías congénitas (2,7%), compatible con las tasas generales del Registro del Uso de Antirretrovirales en el Embarazo (32). Todavía no se ha alcanzado el número de casos requerido (n=200) para descartar una duplicación de la tasa de anomalías congénitas. La European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration [colaboración de cohortes europeas de VIH pediátrico y en embarazadas] también ha evaluado los resultados neonatales y del embarazo, y notificó un defecto congénito en 33 lactantes con exposición intrauterina al DTG durante el primer trimestre (33). En estos estudios no ha aparecido un patrón claro de anomalías.

Los informes preliminares de los servicios de VIH de Botswana, que han estado usando DTG en embarazadas con infección por el VIH durante más de un año, indican que los resultados del embarazo (mortinato, muerte neonatal, nacimiento prematuro y pequeño para la edad gestacional) no difieren entre las mujeres que reciben un tratamiento con EFV y las que reciben DTG.

Cuadro 3. Estudios nuevos y en curso con DTG y EFV en el embarazo

Ensayo clínico	Grupos de tratamiento	Tamaño de la muestra	Inclusión	Fecha esperada de los primeros resultados
SSAT063	EFV400 (estudio farmacocinético)	25	Embarazadas Reino Unido y Uganda	Cuarto trimestre del 2017
DOLPHIN-1	TDF + FTC + EFV600 TDF + FTC + DTG	60	Embarazadas Uganda	Tercer trimestre del 2018
DOLPHIN-2	TDF + 3TC + EFV600 TDF + 3TC + DTG	250	Embarazadas Uganda	Primer trimestre del 2019
VESTED	TDF + FTC + EFV600 TDF + FTC + DTG TAF + FTC + DTG	550	Embarazadas Internacional	Primer trimestre del 2020
PANNA	Dos INRT + LPV/r Dos INRT + DTG	32	Embarazadas Internacional	2020
ING200336	TDF + FTC + ATV/r TDF + FTC + DTG	25	Embarazadas Internacional Subestudio de ARIA	2020

Fuente: adaptado de Vitoria *et al.* (4).

Esta observación está basada en datos recopilados retrospectivamente en más de 5000 mujeres, de las cuales 16% recibía tratamiento con DTG. No hubo un exceso de anomalías congénitas en lactantes nacidos de mujeres que tomaban DTG, pero relativamente pocas de ellas comenzaron a tomar DTG en el primer trimestre (34).

Se necesitan más datos sobre la tolerabilidad y seguridad materna, así como sobre los resultados adversos para el feto expuesto en el útero y sobre la seguridad de los lactantes expuestos durante la lactancia materna. Varios ensayos clínicos que evalúan la eficacia,

la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética del DTG durante el embarazo están en marcha o a punto de empezar, y se espera obtener los resultados entre el 2018 y el 2021 (cuadro 3).

2.2.1.2 DTG en niños y adolescentes

Actualmente la OMS recomienda el DTG como TAR alternativo de primera línea en adolescentes con infección por el VIH, pero no se prevé su uso en niños ya que, en el momento en que se revisaron las directrices, el DTG no estaba autorizado para menores de 12 años.

Cuadro 4. Principales ensayos clínicos para investigar el uso de DTG, RAL y DRV en lactantes, niños y adolescentes

Nombre del estudio	Administración y presentación	Participantes	Resultados
DTG			
IMPAACT P1093 (35,37,38)	Administración basada en ~1 mg/kg/día para niños de 6 o más años; en comprimidos de 25 mg para <30 kg, comprimidos de 35 mg para 30–40 kg, comprimidos de 50 mg para ≥ 40 kg. En el caso de niños de 2 a 5 años, granulado en suspensión, administración basada en ~0,8 mg/kg/día.	Niños y adolescentes de 2 a 17 años tratados previamente, pero sin tratamiento previo con inhibidores de la integrasa.	Concentración del fármaco dentro del intervalo previsto en el estudio, buena respuesta viral durante 48 semanas, sin problemas de tolerabilidad, sin reacciones adversas relacionadas con el tratamiento ni interrupción del tratamiento.
IMPAACT P1093 (Cohortes IV y V)	Granulado en suspensión, administración basada en ~0,8 mg/kg/día.	Lactantes de 6 meses a <2 años (cohorte IV) y de 4 semanas a <6 meses (cohorte V).	Se esperan para mediados o finales del 2017
ODYSSEY (39)	Se recomienda la administración y la presentación según el peso.	Niños ≥ 6 años que inician TAR de primera línea (A) o que cambian a TAR de segunda línea (B).	Se esperan para el 2020 (250 participantes incorporados hasta la fecha)
RAL			
IMPAACT P1066 (40,41)	Administración basada en 6 mg/kg dos veces al día; comprimidos masticables de 25 mg o comprimidos ranurados de 100 mg.	Niños y adolescentes de 4 semanas a 17 años.	Buena respuesta viral, pocas reacciones adversas de grado 3/4 o eventos graves relacionados con el tratamiento; en la cohorte más joven (4 semanas a <2 años) hubo dos reacciones adversas de grado 3+ relacionadas con el tratamiento, una interrupción y un caso de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.
IMPAACT P1110 (42)	Administración de 1,5 mg/kg una vez al día para lactantes de 0 a 7 días, 3 mg/kg dos veces al día para lactantes de 8 a 28 días, 6 mg/kg dos veces al día para los de 4 o más semanas.	Recién nacidos expuestos al VIH <4 semanas con riesgo elevado de infección por el VIH	En curso
DRV/r			
DELPHI trial (43)	Administración basada en 11-19 mg de DRV/kg y 1,5-2,5 mg de RTV/kg dos veces al día.	Niños y adolescentes de 6 a 17 años tratados previamente.	Perfil de seguridad y eficacia similar al de los adultos.
ARIEL trial (44)	DRV/RTV administración de 25/3 mg en niños de 10 a <15 kg y administración de 375/50 mg en niños de 15 a <20 kg, dos veces al día.	Niños de 3 a 5 años tratados previamente.	Buena respuesta viral y pocas reacciones adversas a los medicamentos (grado 1-2 solo).
DIONE study (45)	DRV/RTV en dosis de 800/100 mg una vez al día.	Adolescentes de 12 a 17 años sin tratamiento previo.	Bien tolerado, ningún problema nuevo de seguridad.

A junio del 2017, el DTG está autorizado para uso en niños a partir de los 6 años (que pesan al menos 30 kg según la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos y que pesan más de 15 kg según la Agencia Europea de Medicamentos). El estudio IMPAACT P1093 mostró la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia del DTG en niños y adolescentes (cuadro 4) (35–38). Este estudio está incorporando actualmente niños más pequeños en otras dos cohortes, que evalúan el uso de DTG en lactantes y niños de 4 semanas a menos de 2 años, cuyos resultados preliminares se esperan a mediados o fines del 2017 (cuadro 4). El estudio ODYSSEY también evaluará el uso de DTG en niños y adolescentes; se trata de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de tratamiento con DTG frente al TAR habitual de primera y segunda línea (cuadro 4) (39). Incluirá un subestudio farmacocinético para validar la administración en la franja de peso de la OMS establecida por el grupo de trabajo para el desarrollo de antirretrovirales pediátricos de la OMS y también explorará la farmacocinética del tratamiento simultáneo de la tuberculosis.

En resumen, los informes iniciales del uso de DTG en niños son tranquilizadores en cuanto a la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad. Se esperan más resultados que serán importantes para determinar si se autoriza y usa el DTG más ampliamente en lactantes y niños.

2.2.1.3 DTG y tuberculosis asociada al VIH

En un estudio farmacocinético de voluntarios sanos, el uso de rifampicina redujo significativamente la concentración plasmática de DTG (46). La orientación actual, basada en estos datos, es usar una dosis doble de DTG (50 mg dos veces al día) con rifampicina. Sin embargo, son muy pocos los datos clínicos publicados sobre la seguridad y la eficacia de la coadministración de DTG y

rifampicina en personas con infección por el VIH y tuberculosis. El mismo estudio no descubrió ninguna interacción importante entre DTG y rifabutina. Un estudio farmacocinético y un ensayo clínico aleatorizado están en marcha, con el fin de evaluar DTG con rifampicina en voluntarios sanos y pacientes con infección por el VIH (cuadro 5). Un estudio farmacocinético de DTG con rifapentina se detuvo antes de tiempo debido a eventos adversos similares a una gripe producidos en dos de cuatro voluntarios seronegativos para el VIH que participaban en el estudio, aunque se desconoce el mecanismo que origina estas reacciones. Se necesitan urgentemente más datos sobre la administración simultánea de rifamicinas y DTG.

2.2.2 EFV400

2.2.2.1 EFV400 en embarazadas

Hay amplia experiencia clínica con TDF + 3TC + EFV en mujeres durante el embarazo y la lactancia, usando la dosis habitual recomendada de 600 mg una vez al día (47, 48). El EFV400 se tolera mejor que el EFV600, pero existe la preocupación de que la concentración del medicamento sea inferior durante el tercer trimestre del embarazo. Está en marcha un estudio (SSAT063) para evaluar el perfil farmacocinético del EFV400 durante el embarazo, y los resultados finales se esperan para fines del 2017 (cuadro 3).

2.2.2.2 EFV400 en adolescentes

El uso de EFV400 en los adolescentes no se ha investigado formalmente, pero los datos farmacocinéticos y el modelado matemático indican que la exposición a EFV será suficiente lograr la reducción viral al tiempo que se disminuyen los efectos colaterales sobre el sistema nervioso central, que a menudo son notificados por los adolescentes como una de las razones para la falta de adhesión al tratamiento (49).

Cuadro 5. Principales ensayos clínicos aleatorizados para evaluar DTG y EFV en la tuberculosis asociada al VIH

Ensayo clínico	Grupos de tratamiento	Tamaño de la muestra	Inclusion	Fecha esperada de los primeros resultados
SSAT062	EFV400 + rifampicina	20	Voluntarios sanos Reino Unido (fase I) Pacientes con infección por el VIH Uganda (fase II)	Cuarto trimestre del 2017
RADIO	DTG (50 mg y 100 mg vez al día) + rifampicina	20	Voluntarios sanos Reino Unido	Cuarto trimestre del 2017
NCT02771249 (NIH)	DTG + rifapentina	20	Voluntarios sanos Reino Unido	Suspendido por otivos de toxicidad
INSPIRING	Dos INRT + EFV600 Dos INRT + DTG	125	Tuberculosis asociada al VIH Internacional	2019

Fuente: adaptado de Vitoria *et al.* (4).

ATV/r = atazanavir/ritonavir; DTG= dolutegravir; EFV = efavirenz; LPV/r = lopinavir/ritonavir; NIH= Institutos Nacionales de la Salud

Sin embargo, dado que el EFV tiene una barrera genética baja frente al desarrollo de farmacoresistencia, no se espera que el uso en dosis inferiores sea óptimo en el caso de los adolescentes teniendo en cuenta los conocidos problemas para la adhesión.

2.2.2.3 EFV400 y tuberculosis asociada al VIH

El tratamiento con rifampicina conduce a reducciones a corto plazo en la concentración de EFV durante la primera y segunda semana de tratamiento, pero varios estudios han mostrado un aumento sistemático de la concentración de EFV en los tratamientos a más largo plazo en asociación con rifampicina (50). Sin embargo, esta tendencia general podría explicarse en parte por las diferencias en cuanto a la etnia de los pacientes de los estudios y, en general, la eficacia del tratamiento no difiere en caso de que el EFV se use con o sin rifampicina. Un estudio farmacocinético (SSAT 062) está en marcha para evaluar la interacción entre EFV400 y rifampicina, los resultados se esperan a fines del 2017 (cuadro 5).

2.2.3 DRV/r

2.2.3.1 DRV en el embarazo

En las directrices unificadas de la OMS (2016) sobre el uso de los antirretrovirales se cita el DRV/r como otra opción de tratamiento de segunda línea a tener en cuenta para uso en embarazadas. En las directrices perinatales del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (23) se menciona el DRV, potenciado con dosis bajas de RTV o cobicistat, como un IP preferente para uso en embarazadas sin tratamiento previo en vez de LPV/r.

En los estudios farmacocinéticos del DRV en el embarazo se ha demostrado que la concentración plasmática total de DRV es de 20 a 50 % más baja en el tercer trimestre del embarazo que en el posparto (51). Este efecto fue más pronunciado con dosis de DRV/r de 800/100 mg una vez al día que con dosis de 600/100 mg dos veces al día (52, 53). Debido a las bajas concentraciones mínimas informadas, las directrices perinatales del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos recomiendan, en general, la administración dos veces al día a todas las embarazadas (23). Por el contrario, las directrices en el Reino Unido indican que puede continuarse la administración de DRV/r una vez al día en las mujeres que quedan embarazadas y han logrado suprimir la carga viral con dosis de 800/100 mg administrado una vez al día (54).

Aunque DRV atraviesa la placenta, el cociente medio de las concentraciones en sangre del cordón y en el plasma materno es de aproximadamente 0,11 a 0,18, lo que indica una penetración placentaria baja (51). Hasta la fecha, no se ha detectado un aumento del riesgo de aparición de anomalías congénitas ligadas al DRV en el Registro del Uso de Antirretrovirales en el Embarazo, con suficiente exposición notificada en el primer trimestre para descartar al menos un aumento duplicado del riesgo de padecer anomalías congénitas generales (tasa de 2,6 %, 10 de 385, en embarazadas que usaron DRV en el primer trimestre) (32).

A pesar de la disminución de la concentración de DRV durante el embarazo, los esquemas con DRV han sido eficaces para prevenir la transmisión maternoinfantil. En una reciente revisión que evaluaba dos dosis, 800/100 mg una vez al día y 600/100 mg dos veces al día, solo uno de 137 lactantes en los cinco estudios contrajeron la infección y una de las posibles causas fue la adhesión deficiente (51). Los datos sobre otros posibles resultados del embarazo son escasos en mujeres que han recibido tratamiento con DRV en el embarazo. Según un análisis del registro del uso de antirretrovirales en el embarazo, las tasas de nacidos vivos, mortinatos y prematuros en 550 mujeres que recibieron DRV/r fueron similares a aquellas que recibían otros tratamientos (55). El grupo tratado con DRV/r presentó tasas mayores de aborto espontáneo y peso bajo al nacer, pero los análisis no se ajustaron en función de los posibles factores de confusión.

Aunque hasta la fecha no se hayan informado complicaciones importantes del embarazo, es aconsejable la vigilancia continua de las consecuencias para la madre, el embarazo y el recién nacido tras la exposición en el útero al DRV/r y debería señalarse la necesidad de usar la dosis dos veces al día durante embarazo.

2.2.3.2 DRV en niños y adolescentes

Se ha autorizado el DRV para uso en niños de 3 o más años que pesan al menos 10 kg (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) o al menos 15 kg (Agencia Europea de Medicamentos), basándose en los resultados de varios ensayos clínicos (cuadro 5). Se debe potenciar el DRV con dosis bajas de ritonavir (RTV) mientras se espera información sobre la administración del cobicistat en niños. Se recomienda el DRV potenciado con RTV principalmente en el tratamiento de tercera línea que se administra a niños puesto que faltan datos para su uso en tratamientos de segunda línea, es relativamente costoso y no hay una combinación en dosis fijas (2).

El DRV/r se ha usado con éxito fuera del entorno de los ensayos clínicos en un número reducido de adolescentes (56, 57). La tasa de reacciones adversas fue baja en 431 niños y adolescentes que recibieron tratamientos con DRV en Europa y Tailandia, solo hubo cinco casos de interrupción del tratamiento que estaban relacionados con toxicidad o efectos colaterales (33). La experiencia con el uso de DRV/r en tratamientos de tercera línea en niños en África está aumentando desde que el programa New Horizons Advancing Pediatric HIV Care empezó a suministrar DRV/r; hasta la fecha han recibido el medicamento cerca de 40 niños. La OMS y su grupo de trabajo para el desarrollo de antirretrovirales pediátricos han formulado dosis por franjas de peso usando un modelo farmacocinético (58), tanto para DRV en dosis única como para DRV/r en combinaciones a dosis fijas que están desarrollándose.

2.2.3.3 DRV y tuberculosis asociada al VIH

Los estudios de interacción medicamentosa entre el DRV/r y la rifampicina usada en el tratamiento contra la tuberculosis

no han finalizado aún. En las directrices unificadas de la OMS (2016) sobre el uso de los ARV (2) se contraindica el uso simultáneo de DRV y rifampicina.

2.2.4 RAL

2.2.4.1 RAL en el embarazo

En las directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre el uso de los ARV se cita el RAL como tratamiento de segunda línea alternativo para uso en embarazadas. En las directrices también se señala la falta de datos, en general, sobre el uso de inhibidores de la integrasa como DTG y RAL en el embarazo.

Desde el 2015, las directrices perinatales del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (23) presentan el RAL como el inhibidor de la integrasa preferente para las embarazadas sin tratamiento previo con ARV, basándose en los datos farmacocinéticos y de seguridad existentes. El RAL tiene una penetración placentaria alta, y los escasos datos en recién nacidos indican concentraciones neonatales elevadas y una semivida prolongada en comparación con los adultos (59).

Al igual que ocurre en los adultos no gestantes, la farmacocinética del RAL en las embarazadas varía considerablemente (60). La concentración plasmática es generalmente más baja en el embarazo que en el posparto, especialmente en el segundo y tercer trimestre (59–61), aunque no tanto como para que se tenga que ajustar la dosis (23). En cuanto a la seguridad para la madre y la tolerabilidad, varios informes señalan un aumento de las transaminasas hepáticas en embarazadas que reciben RAL, aunque la mayoría de las veces se resolvió sin interrumpir el tratamiento (59). Por consiguiente, se aconseja la determinación frecuente de las transaminasas hepáticas en las embarazadas que reciben RAL (23).

No se han detectado efectos teratógenos en los seres humanos. Además, se ha notificado actualmente en el registro del uso de antirretrovirales en el embarazo (32) un número suficiente de casos de exposición a RAL en el primer trimestre como para descartar un aumento del doble o más del riesgo de anomalías congénitas generales. Una revisión reciente de 278 binomios madre-hijo (59) no encontró reacciones adversas ligadas a la exposición a RAL en el útero, aunque solo dos estudios incluidos en la revisión registraron específicamente las reacciones adversas maternas y del lactante. En mujeres que se presentaban al final del embarazo, la mayoría dio a luz con una carga viral <400 copias/ml, a pesar de tener cargas virales sumamente variables al inicio del estudio (59).

Los datos actuales sobre el uso de RAL en embarazadas no indican ningún efecto adverso grave importante excepto la elevación de las transaminasas hepáticas. Las directrices indican que las mujeres que quedan embarazadas mientras están tomando RAL podrían seguir con este medicamento durante el embarazo. No obstante, debe seguirse vigilando el uso de RAL durante todo el período de gestación.

2.2.4.2 RAL en niños y adolescentes

El RAL es el único inhibidor de la integrasa autorizado para lactantes y niños de 4 semanas que pesan al menos 3 kg. La solicitud de registro del RAL se basó en los resultados de los datos de ensayos sobre la farmacocinética, la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del RAL en lactantes, niños y adolescentes, entre 4 semanas y 18 años de edad (40, 41, 62). Se ha demostrado también que el RAL es eficaz y bien tolerado fuera del entorno de los ensayos clínicos, en niños y adolescentes con tratamiento previo y fracaso virológico (56, 63–65). Actualmente el RAL no está autorizado para los recién nacidos, aunque está investigándose el esquema posológico para este grupo etario (cuadro 4).

En las directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre el uso de los ARV (2) se recomienda el RAL en los tratamientos de segunda y tercera línea cuando los esquemas terapéuticos con LPV/r fracasan, pero respaldan el uso de RAL en lactantes y niños menores de 3 años sin tratamiento previo cuando no se disponga de LPV/r en microgránulos o cuando este no se tolere en situaciones en las cuales el riesgo de resistencia a los INNRT sea alto. Aunque el RAL no se recomienda actualmente para uso en los recién nacidos, sigue siendo el único inhibidor de la integrasa utilizado con éxito para reducir la carga viral en lactantes con viremia sumamente alta (66). También se notificó que era seguro y bien tolerado en 25 lactantes expuestos al VIH con riesgo de infección elevado (42).

Debido a los problemas de administración encontrados con la presentación en gránulos (2, 67), el grupo de trabajo de la OMS para el desarrollo de antirretrovirales pediátricos consideró la posibilidad de usar los comprimidos masticables de 25 mg como dispersables (68). Después de examinar los datos in vitro sobre solubilidad y bioequivalencia entre comprimidos y gránulos (69), y teniendo en cuenta la falta de opciones adecuadas para este grupo etario, el grupo de trabajo respaldó el uso de los comprimidos de 25 mg como comprimidos dispersables.

En términos generales, RAL ha mostrado resultados prometedores en una serie de estudios. Su capacidad para reducir la carga viral rápidamente lo convierte en un candidato idóneo para el TAR de primera línea en lactantes y niños pequeños (40, 66). Debido a la escasez de opciones terapéuticas disponibles, los ensayos aleatorizados comparativos para respaldar el uso de RAL en el tratamiento de primera línea tal vez no sean necesarios (68). Sin embargo, la obtención de más datos para confirmar el uso seguro y eficaz del tratamiento de primera línea en niños pequeños proporcionará información valiosa para las futuras versiones de las directrices de la OMS y podría apoyar la expansión del uso de este fármaco en niños.

2.2.4.3 RAL y tuberculosis asociada al VIH

La dosis recomendada de RAL administrada junto con el tratamiento de rifampicina es de 800 mg dos veces al día (70). En los ensayos clínicos se ha evaluado la eficacia y la seguridad del RAL a esta dosis elevada y la eficacia y seguridad de la dosis habitual de 400 mg dos veces al día (71).

3. CONSIDERACIONES PROGRAMÁTICAS

Los programas deben tener una planificación cuidadosa y decidir el ritmo en que se puede ampliar la disponibilidad de DTG y otros antirretrovirales. A fin de garantizar un suministro que satisfaga la demanda prevista, es muy recomendable adoptar un enfoque progresivo. Los países han adoptado una serie de enfoques para comenzar la transición a DTG en los pacientes que inician un TAR de primera línea o a los que ya reciben TAR pero que presentan problemas de intolerancia o contraindicaciones para los INNRT (véase la sección 4, Experiencias de los países). Además, no todos países pueden hacer la transición hacia los nuevos ARV al mismo tiempo ni a la misma velocidad. Algunos países tienen una capacidad limitada

para formular varias políticas de implementación. Es necesario considerar diversos factores clínicos, operativos y programáticos. Por ejemplo, la disponibilidad de información a nivel nacional sobre la FRVIH al EFV o a la NVP previa al tratamiento puede acelerar la transición hacia el DTG; aunque la falta de acceso a las combinaciones genéricas en dosis fijas y una gran reserva de medicamentos de los esquemas terapéuticos con EFV pueden ser barreras para la rápida ampliación del tratamiento con DTG en los países. En el recuadro 1 y los cuadros 6 y 7 se presentan algunas de las principales consideraciones programáticas que pueden influir en la transición hacia el uso de los nuevos ARV en los TAR de primera línea.

Recuadro 1. Consideraciones acerca de la transición hacia las opciones de tratamiento con los nuevos antirretrovirales

Entre los principios de optimización de los tratamientos de la OMS se indican cinco que son clave para la selección de un esquema de TAR: eficacia, seguridad, simplificación de dosis y administración, armonización en los grupos poblacionales, y costo. A medida que los países se plantean la transición hacia los ARV más nuevos que se destacan en este documento, es importante considerar cómo se aplicarán estos cinco principios.

En las directrices unificadas del 2016 sobre el uso de los ARV (2) se introdujeron otros fármacos que son, en general, más eficaces, mejor tolerados y de menor costo que los que se usan actualmente. Los mayores retos en la introducción de estos fármacos nuevos se relacionan con la falta de combinaciones en dosis fijas y la falta de datos de seguridad en todos los grupos poblacionales, lo que dificulta el logro de la armonización y simplificación totales.

Por ejemplo, hay países que estudian la posibilidad de introducir EFV400 para reducir los efectos colaterales sobre el SNC y mejorar el cumplimiento terapéutico de los pacientes. Estos países se enfrentan ahora al dilema de cómo usar mejor ese medicamento mientras examinan la adopción de DTG. Ambos medicamentos son más baratos que el EFV600. Una combinación en dosis fijas (CDF) de TDF, 3TC y EFV400 está ya disponible y hay datos recientes de que con la menor dosis de EFV no se producen concentraciones subterapéuticas en el embarazo o durante el tratamiento antituberculoso simultáneo con rifampicina. El DTG es posiblemente incluso más barato que el EFV400, pero faltan datos de seguridad en niños y embarazadas, y será necesario un ajuste de la dosis cuando se use con rifampicina. Se

espera que en el 2018 se comercialice una combinación genérica en dosis fijas de TDF, 3TC y DTG.

En el caso de los países que están notificando mayores niveles de resistencia a los INNRT en personas con infección por el VIH que inician un TAR, la adopción de DTG como tratamiento de primera línea de elección sería lo más apropiado y es lo que recomienda la OMS en sus directrices recientes sobre la farmacoresistencia del VIH (92). Además, los inhibidores de la integrasa, en particular el DTG, se han señalado como la opción preferente desde el punto de vista estratégico considerando la visión a largo plazo de la optimización y armonización de los medicamentos que comparten tanto los expertos en niños como en adultos (4, 68). Por consiguiente, los países con niveles altos de resistencia a los INNRT o aquellos que planifican la introducción de DTG teniendo en cuenta otras ventajas programáticas (cuadro 6), pueden considerar incluir inicialmente pacientes que reciben EFV y presentan alteraciones sobre el SNC, los que inician un TAR por primera vez o los grupos poblacionales con mayor riesgo de mala adhesión al tratamiento y FRVIH, como pueden ser los adolescentes o quienes reinician el tratamiento.

Sin embargo, el EFV400 puede ser una opción para los países que no tienen niveles altos de resistencia a los INNRT y en los que el acceso al DTG es limitado debido a cuestiones regulatorias y al costo (cuadro 7). Individualmente, una combinación en dosis fijas que contenga EFV400 también podría ser una opción de cambio idónea para los adultos que han logrado la supresión virológica con EFV600, pero que padecen efectos colaterales sobre el SNC.

Al pasar a considerar el uso de fármacos nuevos en el TAR de segunda línea, DRV/r y RAL, se puede establecer que se toleran bien y son eficaces, pero ambos presentan retos importantes a la hora de promover la simplificación, la armonización y el costo. Las barreras regulatorias y de propiedad intelectual, así como la falta de CDF adecuadas para las distintas edades son barreras potenciales a la optimización de los medicamentos de segunda línea. Por último, son fundamentales la vigilancia y el seguimiento de la toxicidad para introducir de forma segura estos medicamentos y formulaciones en todos los grupos poblacionales. La secuenciación segura y estratégica de estos medicamentos requerirá más datos y mayor experiencia programática, lo que se abordará en la agenda de optimización de medicamentos de la OMS. A medida que se introducen nuevos ARV en las políticas de tratamiento de la infección por VIH, los responsables de formular políticas deben tener muy en cuenta estos principios y formular directrices nacionales que tengan

en cuenta cómo se utilizarán estos nuevos fármacos en los esquemas de tratamiento.

Si bien posiblemente no será fácil en el corto plazo lograr enfoques de tratamiento plenamente optimizados, a medida que los países comiencen a hacer la transición a ARV más nuevos, es posible que temporalmente los esquemas de tratamiento sean menos sencillos de administrar debido a la falta de CDF. Por otro lado, la armonización de los tratamientos de primera línea será menor entre los diferentes grupos poblacionales debido a la imposibilidad de tratar a todos los pacientes con el mismo medicamento. Esto es una consecuencia inevitable del desarrollo evolutivo de los medicamentos y no es una razón para dejar de adoptar los nuevos tratamientos sino que, por el contrario, los países deberían hacer un seguimiento activo del uso de los nuevos fármacos para reunir datos que en último término ayuden a forjar opciones de tratamiento más armonizadas.

3.1 Precalificación y autorización, en un marco regulatorio exigente, de los nuevos antirretrovirales

Para mejorar y aumentar el número de fabricantes que produce formulaciones de calidad garantizada, tres organizaciones han aunado esfuerzos: la OMS mediante su Programa de Precalificación; la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos junto con el Plan de Emergencia del Presidente de Estados Unidos para el Alivio del Sida (PEPFAR); y la Agencia Europea de Medicamentos. El Programa OMS de Precalificación de Medicamentos ha acordado que las formulaciones genéricas aprobadas o provisionalmente aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos se reconocerán como de calidad garantizada por la OMS y se añadirán a la lista de medicamentos precalificados (72). Aumentar la disponibilidad de las versiones genéricas con evaluaciones de calidad estimulará la competencia de los precios y ayudará a tener un suministro suficiente.

En la lista OMS de medicamentos precalificados (72) hay actualmente dos presentaciones en dosis única de DTG. Una es de una compañía fabricante de especialidades farmacéuticas originales precalificada por la OMS en el 2014 y la otra es de un fabricante de genéricos que acaba de ser aprobada provisionalmente por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (73). El Programa OMS de Precalificación de Medicamentos está evaluando una versión genérica de TDF + 3TC + DTG, cuyos resultados se esperan para fines del 2017. En los próximos años se espera que se ingresen más expedientes de registro de formulaciones genéricas en dosis única y combinaciones en dosis fijas de DTG (74). En el caso del EFV400, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos ha autorizado

provisionalmente una versión genérica de TDF + 3TC + EFV400, que está incluida en la lista OMS de medicamentos precalificados. Está previsto que otra versión genérica iniciará el trámite a principios del 2018, cuya autorización de comercialización se espera para principios del 2019 (figura 2).

La OMS ha precalificado presentaciones de DRV en dosis únicas de 75 mg, 150 mg y 600 mg (sin RTV potenciado) de la compañía farmacéutica original. Hay también dos formulaciones genéricas de 400 mg y 600 mg de un fabricante de genéricos. Todavía no hay ninguna coformulación precalificada o autorizada provisionalmente de DRV/r, pero se espera se presenten dos solicitudes a mediados del 2018 (74).

La OMS y la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos bajo la iniciativa del PEPFAR no han autorizado definitiva ni provisionalmente ni precalificado ningún medicamento con RAL. Esto significa que no hay ninguna formulación genérica de calidad evaluada en el mercado y que las únicas formulaciones con autorización de comercialización por parte de una autoridad sanitaria rigurosa proceden del laboratorio farmacéutico original. Se alienta a las compañías de especialidades farmacéuticas originales a que envíen solicitudes al Programa OMS de Precalificación de Medicamentos ya que la precalificación de los fármacos patentados facilita el examen del expediente para la formulación genérica y el proceso de evaluación, y contribuye a disminuir los retrasos para introducir versiones genéricas con evaluación de la calidad.

Cuadro 6. Resumen de las consideraciones programáticas acerca de la transición hacia el DTG y EFV400 en países de ingresos bajos y medianos

Criterios de optimización	Esquemas con DTG	Esquemas con EFV400	Observaciones
Eficacia	Eficacia alta, especialmente en situaciones de resistencia a los INNRT; todavía pendientes los datos de eficacia en la tuberculosis asociada al VIH.	Datos recientes indican concentraciones terapéuticas adecuadas en el embarazo y durante el tratamiento antituberculoso con rifampicina, pero hay dudas acerca de la eficacia debido al aumento de la resistencia a los INNRT en los países de ingresos bajos y medianos.	Favorece el DTG
Seguridad	No hay datos de seguridad a largo plazo en pacientes con infección por el VIH. Escasos datos de seguridad en niños pequeños, embarazadas y pacientes con tuberculosis asociada al VIH.	El EFV se ha usado durante decenios en países de ingresos bajos y medianos, y es seguro para las embarazadas y las personas con tuberculosis; las dosis menores se toleran mejor.	Favorece el EFV400
Simplificación	Las formulaciones de genéricos en dosis única están disponibles, pero las combinaciones en dosis fijas no se esperan antes del 2018; es necesario ajustar la dosis en el tratamiento concomitante de la tuberculosis (una dosis dos veces al día).	Las combinaciones genéricas en dosis fijas ya están disponibles; no es necesario ningún ajuste de la dosis y la etapa de mantenimiento se hace con una dosis diaria única.	Favorece el EFV400
Armonización	Opción estratégica preferente a largo plazo.	Limitaciones en el uso en todos los grupos poblacionales (no se utiliza en niños)	Favorece el DTG
Costo	Más barato que EFV600 e incluso con mayor potencial para disminuir más el costo (se espera una fuerte competencia de los genéricos).	Más barato que EFV600, pero menor potencial para disminuir el costo.	Favorece el DTG

Figura 2. Cronograma provisional de la autorización de formulaciones con DTG y EFV400 * por parte de autoridades regulatorias exigentes (2016-2019)

ARV	2016		2017		2018		2019	
	T3-T4	T1-T2	T3-T4	T1-T2	T3-T4	T1-QT2	T3-T4	
DTG	●		● ● ●	● ●	● ● ● ●			
TDF/3TC/DTG			● ●		● ●	● ●	● ●	
TDF/FTC/DTG				●		● ● ● ●	●	
TDF/3TC/EFV400		●				●		

● Productos genéricos autorizados por una autoridad de salud exigente.

● Se espera que una autoridad de salud exigente autorice el medicamento de los proveedores de genéricos.

Fuente: adaptado a partir de *ARV market report: the state of the antiretroviral drug market in low- and middle-income countries, 2015-020 (74)*.

* Supone la autorización por parte de una autoridad de salud exigente recibida 12 meses después de la fecha de presentación del expediente.

T1-T2: primera mitad; T3-T4: segunda mitad.

Cuadro 7. Ejemplos de situaciones y consideraciones para la transición hacia los nuevos ARV de primera línea

Posible situación para el país	Factores que pueden influir en la rapidez de aceptación de los nuevos ARV*	Acciones a nivel nacional necesarias para respaldar la introducción de los nuevos ARV
Transición rápida al TAR de primera línea con DTG	País con FRVIH previa al tratamiento a los INNRT \geq 10%	País con una política para introducir DTG
	Disponibilidad de DTG genérico de bajo costo en una combinación en dosis fijas	Sistema de la cadena de suministro preparado para la transición DTG registrado en el país
Transición progresiva al TAR de primera línea con DTG	País con FRVIH previa al tratamiento a los INNRT $<$ 10%	País con una política para introducir el DTG
	Disponibilidad baja de DTG genérico de bajo costo en una combinación en dosis fijas	Sistema de la cadena de suministro que no está bien preparado para la transición
	Carga alta de tuberculosis asociada al VIH que requiere tratamiento con rifampicina	DTG registrado en el país
	Carga alta de infección por VIH en embarazadas	
La transición al TAR de primera línea con DTG podría retrasarse	País con FRVIH previa al tratamiento a los INNRT $<$ 10%	País sin política para introducir el DTG
	Sin disponibilidad de DTG genérico de bajo costo en una combinación en dosis fijas	Sistema de la cadena de suministro preparado para la transición DTG sin registrar en el país
La transición al TAR e primera línea con EFV400 puede considerarse	País con FRVIH previa al tratamiento a los INNRT $<$ 10%	País sin política para introducir el DTG
	Disponibilidad de EFV400 genérico de bajo costo en una combinación en dosis fijas	Sistema de la cadena de suministro preparado para la transición
	Sin disponibilidad de DTG genérico de bajo costo en una combinación en dosis fijas	EFV400 en una combinación en dosis fijas registrada en el país DTG sin registrar en el país
La transición al TAR de primera línea con EFV400 debería reconsiderarse	País con FRVIH previa al tratamiento a los INNRT \geq 10%	

* Además deben tenerse en cuenta otros factores programáticos como la predisposición de los pacientes y los clínicos para aceptar los fármacos nuevos, a tasa de supresión de la carga viral en los pacientes en TAR, la capacidad de seguimiento de la toxicidad de los fármacos, y la supervisión y el seguimiento de la calidad del programa.

3.2 Estado de registro de DTG, RAL y DRV

La presentación EFV600 es fácil de conseguir y está registrada en 89 países, pero la de EFV400 todavía no está registrada en ningún país. A julio del 2017, la base de datos del estado regulatorio de los medicamentos ARV de la OMS mostraba que los fabricantes de especialidades farmacéuticas originales han registrado DTG, RAL y DRV en 63 (47 %), 57 (42 %) y 51 (38 %) países, respectivamente, de los 135 países de ingresos bajos y medianos (75). Estos porcentajes esconden una gran disparidad entre los esfuerzos realizados por las compañías fabricantes de especialidades farmacéuticas originales para registrar ampliamente sus formulaciones y los fabricantes de genéricos que se han centrado en el registro de RAL y DRV, que han registrado en 0 y 6 países, respectivamente (cuadro 8). Sin embargo, la formulación genérica de DTG en dosis única (50 mg) ya se ha registrado en 24 países, aunque solo se ha solicitado la autorización por parte de una autoridad

sanitaria exigente muy recientemente. Para fines del 2017, se espera que el DGT 50 mg esté registrado en 56 países y que las combinaciones en dosis fijas que contienen DTG estén registradas en 38 países. El tiempo necesario para obtener un registro nacional (o una exención) es probablemente uno de los factores más importantes que marcan el ritmo de la transición hacia nuevas presentaciones farmacéuticas en los países.

3.2.1 Disponibilidad y suministro de EFV400 genérico en combinaciones en dosis fijas

Teniendo en cuenta la lista de antirretrovirales prioritarios aprobada recientemente por PEPFAR (77), se han agregado las combinaciones de TDF + FTC + EFV600 y TDF + 3TC + EFV400 como antirretrovirales básicos de prioridad (ARV con mejores envases para mejorar el sistema de administración, por ejemplo favoreciendo la dispensación plurimensual de los medicamentos que han de tomarse una vez al día en los que se prefieren los

frascos de 90 dosis en vez de los de 100) (77). Esto indica que se espera que aumente la compra de estas presentaciones.

Algunos países ya están actualizando sus directrices nacionales para incorporar los esquemas de tratamiento con EFV400 (74). Dado que estas presentaciones reemplazan las existentes de EFV600 en las cadenas de producción, no se espera que haya problemas de capacidad de producción. Puede haber dificultades en cuanto al plazo de entrega durante el período de transición, pero fuera de esto no se espera encontrar otros inconvenientes en lo que se refiere a la fijación del precio o a la capacidad de producción.

3.3 Disponibilidad de DTG, RAL y DRV/r

El DTG podría estar ampliamente disponible si los fabricantes de genéricos registraran o consiguieran una exención para vender sus medicamentos en los diferentes países. La versión genérica del DTG puede conseguirse en 131 países mediante el acuerdo de licencia directo con el Banco de Patentes de Medicamentos o un mecanismo de cobertura de licencia indirecto (75) (figura 3). La versión genérica del RAL no se puede obtener de manera sistemática, a pesar de que un fabricante de genéricos ha obtenido la autorización, por lo que sigue suministrándose por el fabricante del fármaco original (78). En los seis últimos años, los fabricantes del fármaco original han suministrado RAL a 32 países y DRV a 36 países (75). El precio de las presentaciones genéricas de DRV es casi dos veces más alto que el precio de entrada de los fabricantes del fármaco original, por lo que la demanda de

los comprimidos genéricos de DRV en dosis única es baja. Sería mejor tener disponible una combinación de DRV con una dosis baja de RTV en una presentación combinada termoestable, pero ningún fabricante de genéricos ha enviado por ahora el producto al Programa OMS de Precalificación de Medicamentos.

3.4 Precio de los nuevos antirretrovirales en los países de ingresos bajos y medianos

El precio, comparado con los otros tipos de tratamiento actuales, no debería ser un obstáculo para la adopción de DTG o EFV400 en los países de ingresos bajos y medianos. El precio promedio previsto de introducción en el mercado de la asociación TDF + 3TC + EFV400 fue de US\$ 97 a 99 por persona por año (78), pero según información más reciente se ha reducido a US\$ 78 por persona por año a junio del 2017 (79). En diciembre del 2015 se estableció un acuerdo de fijación de precios entre el Mecanismo Internacional de Compra de Medicamentos (UNITAID), el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA), la Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud y Aurobindo Pharma para introducir en el mercado una presentación de DTG en dosis única de 50 mg a un precio de US\$ 44 por persona por año, de forma que el costo real del tratamiento con TDF + 3TC + DTG (aproximadamente US\$ 93-98 por persona y año) en los países de ingresos bajos y medianos cubiertos por este acuerdo de concesión de licencias se espera que sea de 10 a 15 % más bajo que el precio actual de TDF + 3TC + EFV600 (80).

Cuadro 8. Estado de registro de DTG, DRV y RAL en países de ingresos bajos y medianos

Medicamento antirretroviral	Número de países con autorización de comercialización del fabricante del fármaco original	Número de países con autorización de comercialización de los fabricantes de genéricos
DTG	63	24
DRV	51	6
RAL	57	0

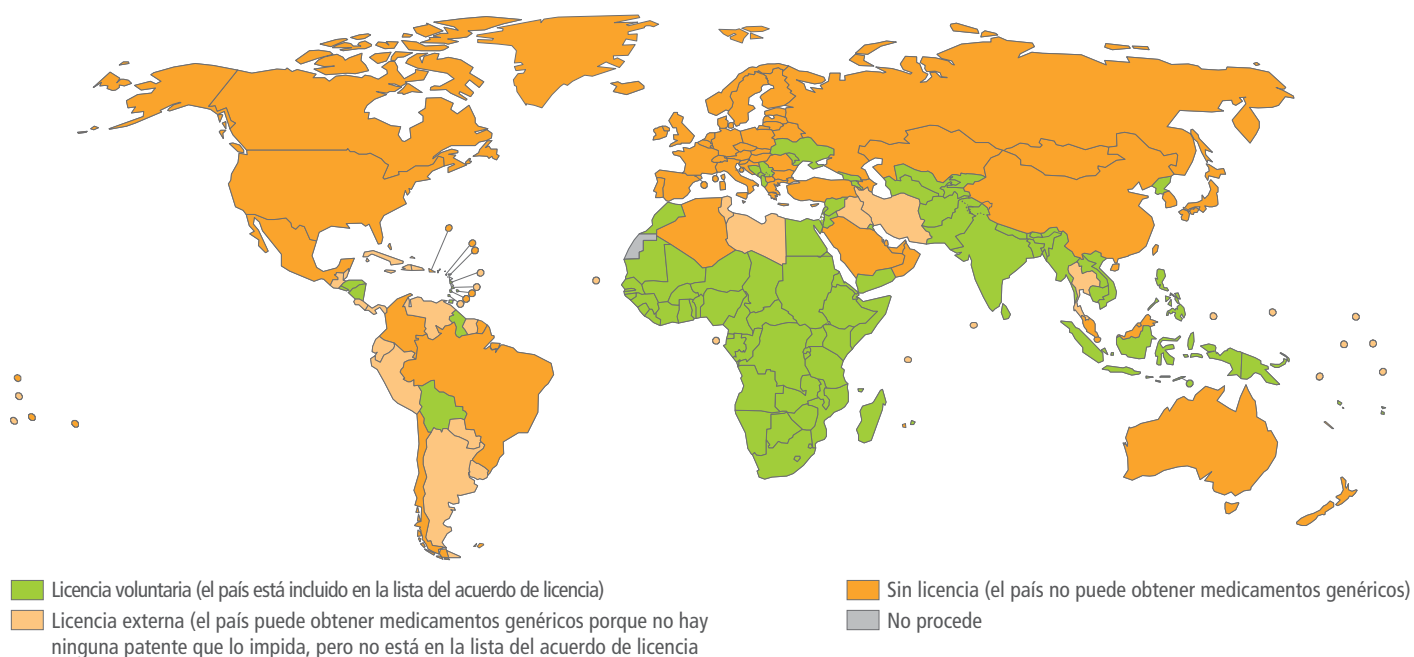
Fuente: *Drug Regulatory Status Database* [base de datos en línea] (76).

Se espera una mayor reducción de los precios gracias a la competencia de los genéricos y los mayores volúmenes adquiridos. No obstante, el precio elevado y los esquemas posológicos con múltiples pastillas de administración dos veces al día son problemas importantes que limitan la aceptación de RAL (US\$ 580 por persona y año) y DRV/r (US\$ 900 por persona y año) para el TAR de segunda línea (75).

En algunos países de ingresos medianos altos no existen acuerdos de concesión de licencias voluntarias para DTG y, a su

vez, los fármacos están protegidos por patentes en los países de ingresos altos. En estas situaciones, las formulaciones con DTG resultarán demasiado costosas para que su uso sea costo-efectivo para el tratamiento de primera línea en comparación con las formulaciones genéricas de EFV (81). En estos casos, la negociación directa del precio del DTG, alentar la competencia con otros fabricantes de inhibidores de la integrasa o la emisión de licencias obligatorias son algunas de las estrategias posibles (recuadro 2).

Figura 3. Situación mundial de las licencias de DTG



Fuente: *Global AIDS Monitoring* [base de datos en línea] (6).

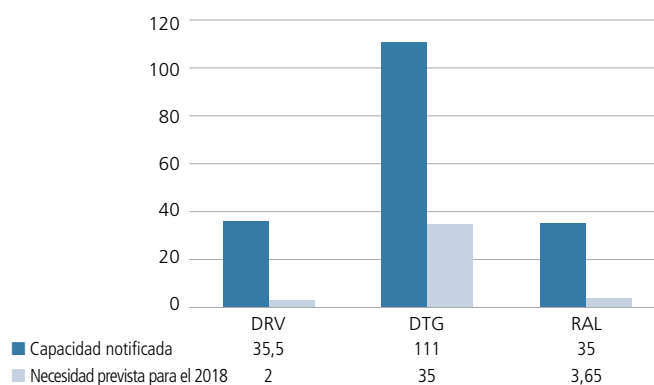
3.5 Capacidad de producir principios activos

El riesgo de escasez de principios activos de DTG, DRV, EFV y RAL es bajo o nulo en los próximos 18 meses. La capacidad disponible frente a la demanda prevista para el 2018 es tres veces en el caso de DTG, 17 veces en el de DRV y 10 veces en el de RAL (75) (figura 4). Este análisis puede ocultar algún riesgo durante los próximos 6 a 8 meses, mientras los fabricantes y los donantes evalúan la rapidez con la que los programas nacionales inician y aplican la transición. Será importante manejar las expectativas sobre la velocidad a la que se producirá esta transición, tanto para los programas nacionales como para los fabricantes.

3.6 Previsiones y compras

Se prevé un crecimiento exponencial en el volumen de mercado de la formulación de DTG en dosis única y, a partir del 2018, de las combinaciones en dosis fijas con TDF y 3TC o FTC de cerca de 230 000 personas-año (número de pacientes tratados por año con esta formulación) en el 2017 a 8 300 000 personas-año en el 2021, mientras que en el caso de DRV no se prevé que pase de los 69 000 y RAL de los 16 000 en el 2021 (cuadro 9) (75).

Figura 4. Capacidad de producir principios activos para los nuevos antirretrovirales en el 2017 comparada con la demanda prevista para el 2018



Fuente: Adaptado a partir de un informe técnico de la OMS del 2017 sobre fuentes y precios de los principios activos (inédito).

La adopción puede ser aún mayor si otros países con una carga alta de enfermedad como Sudáfrica deciden hacer una transición rápida. Las enseñanzas extraídas de la transición hacia TDF + FTC + EFV y TDF + 3TC + EFV nos muestran que el plazo de entrega podría llegar a los 9 a 12 meses desde el envío de un pedido hasta el suministro del medicamento al país.

3.7 Formulaciones para uso pediátrico

El DTG y el RAL para uso pediátrico están registrados en 17 países de ingresos bajos y medianos, pero en ambos casos son elaborados por las compañías fabricantes del fármaco original. Las versiones genéricas que se están desarrollando incluyen comprimidos ranurados de DTG de 10 mg y 50 mg, comprimidos de DTG + ABC + 3TC (5mg + 60mg + 30 mg) y comprimidos ranurados y dispersables de RAL de 5 mg y 50 mg (83). La disponibilidad de DRV está limitada actualmente a los países que forman parte de New Horizons Advancing Pediatric HIV Care Collaborative (84). Se está desarrollando una combinación en dosis fijas de DRV/r en un comprimido dispersable de 120/20 mg. Las formulaciones existentes de RAL y DRV figuran en la lista de formulaciones óptimas y de uso limitado del Equipo de Trabajo Interinstitucional (67), y el Grupo de Trabajo de la OMS para la Adquisición de ARV coordina las compras a través del mecanismo conjunto. El precio de estos medicamentos en formulaciones pediátricas sigue siendo alto, con un costo de US\$ 250 por persona por año de los comprimidos de 75 mg de DRV. La previsión de necesidad de formulaciones pediátricas siguen siendo un reto; no obstante, se está trabajando en este sentido para mejorar las herramientas que ayuden a cuantificar, prever y estimar mejor la demanda futura.

En términos generales, el desarrollo y la introducción de formulaciones adecuadas para niños siguen siendo lentos y se necesita tomar medidas urgentes para garantizar el acceso a mejores medicamentos para uso pediátrico.

3.8 Seguimiento de los programas

3.8.1 Mejorar el seguimiento de la toxicidad y la farmacovigilancia en las embarazadas

Para abordar las lagunas en los datos de seguridad y hacer el seguimiento de los temas asociados a la toxicidad derivada del uso de los ARV, la OMS recomienda llevar a cabo una vigilancia activa de la toxicidad y realizar más investigaciones (2).

La farmacovigilancia de los antirretrovirales es una parte integral del marco de evaluación y seguimiento dentro de los programas de tratamiento ARV y los de prevención de la transmisión maternoinfantil.

Recuadro 2. Orientación de la OMS sobre la toxicidad de los antirretrovirales

Teniendo en cuenta los problemas de toxicidad prioritarios que deben abordarse, la OMS recomienda que, además del seguimiento de rutina de la toxicidad, los países estudien la posibilidad de aplicar una serie de métodos de farmacovigilancia activa para abordar las necesidades particulares de los programas de tratamiento y de los programas de prevención de la infección por VIH durante el período de transición a los nuevos antirretrovirales:

- Seguimiento activo de la toxicidad de los ARV;
- registro del uso de ARV durante el embarazo y vigilancia de las anomalías congénitas; y
- seguimiento activo de la toxicidad de los ARV en el binomio madre-lactante durante la lactancia materna.

Fuente: *Consolidated guidelines on person-centred HIV patient monitoring and case surveillance* (85).

Cuadro 9. Volumen de la demanda de EFV, DTG, DRV y RAL (en personas-año), basado en proyecciones estimadas promedio (2016-2021)

Antirretroviral	2016	2017	2018	2019	2020	2021
EFV	13 500 000	15 700 00	17 100 000	16 700 000	16 200 000	14 900 000
DTG	0	230 000	965 000	3 500 000	6 000 000	8 300 000
DRV	0	2 700	7 600	5 200	39 000	69 000
RAL	7 800	9 800	12 400	14 500	16 000	16 000

Fuente: *Global Price Reporting Mechanism for HIV, tuberculosis and malaria* [base de datos en línea] (75).

En el cuadro 10 se presentan grupos poblacionales prioritarios y áreas que requieren una vigilancia reforzada de la toxicidad y métodos recomendados.

3.8.2 Principales enfoques de seguimiento de la toxicidad

3.8.2.1 Seguimiento de rutina de la toxicidad de los ARV como parte del seguimiento de los pacientes con infección por VIH

Las directrices unificadas de la OMS (2017), centradas en la persona, sobre el seguimiento de los pacientes con infección por

el VIH y vigilancia de los casos (85) proporcionan orientación actualizada para hacer el seguimiento y manejar médicamente la toxicidad e instrucciones para medir la prevalencia de la toxicidad (cuadro 11) a partir del control rutinario del TAR y la práctica clínica. El seguimiento de rutina de la toxicidad proporcionará datos sobre la incidencia y la importancia clínica de la toxicidad grave, además de cómo afecta a los resultados del tratamiento y las tasas de abandono (recuadro 3).

Cuadro 10. Grupos poblacionales, tipos seleccionados de toxicidad de DTG, RAL y DRV/r y enfoques de farmacovigilancia

Grupo poblacional	ARV y tipos seleccionados de toxicidad	Métodos de vigilancia
Adultos, adolescentes y niños	<ul style="list-style-type: none"> • DTG: neurotoxicidad en el sistema nervioso central y síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, toxicidad inesperada o a largo plazo. • RAL: neurotoxicidad en el sistema nervioso central y síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, miopatía y hepatotoxicidad. • DRV: hepatotoxicidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento activo de la toxicidad de los ARV.
Mujeres durante el embarazo y la lactancia, y lactantes	<ul style="list-style-type: none"> • Consecuencias para la salud materna (DTG): neurotoxicidad en el sistema nervioso central y síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria; RAL: hepatotoxicidad • Resultado del embarazo (todos los ARV): aborto espontáneo, parto prematuro, mortinato, peso bajo al nacer, pequeño para la edad gestacional, anomalías congénitas graves. • Consecuencias para el lactante y el niño (todos los ARV): crecimiento y desarrollo, toxicidad inesperada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Registro del uso de ARV en el embarazo y vigilancia de las anomalías congénitas. • Seguimiento del binomio madre-hijo durante la lactancia materna.

Cuadro 11. Indicadores programáticos para el seguimiento de rutina de la toxicidad de los ARV

Indicadores	Numerador y denominador	Desglose	Método de medición	Pertinencia del programa e interpretación
Indicador nacional				
Prevalencia de la toxicidad: % de personas que reciben TAR que presentan toxicidad que limita el tratamiento.	Numerador: número de personas con infección por VIH y que han recibido TAR en los 12 últimos meses que han abandonado el tratamiento o cambiaron de esquema debido a la toxicidad. Denominador: número de personas con infección por VIH que estaban recibiendo TAR en los 12 últimos meses.	Esquema posológico, sexo, edad (<3, 3-9, 10-14 y 15+ años), mujeres embarazadas y que amamantan, grupos de población clave,* coinfecciones de TB y VIH o hepatitis y VIH, y categorías de toxicidad adaptadas de una tarjeta de pacientes o un registro de TAR.	Numerador y denominador: registros del programa, por ej. los registros de TAR. Numerador: se incluyen las defunciones	Mide cómo afecta la toxicidad a los resultados del tratamiento. Ayuda a orientar la política nacional sobre los tratamientos con antirretrovirales, el diagnóstico, las estrategias para prevenir la toxicidad, la capacitación de trabajadores de atención de salud y la retención en los servicios de atención.

Fuente: *Consolidated strategic information guidelines for HIV in the health sector (86)*.

* En muchos entornos los datos de grupos de población clave específicos no pueden obtenerse del seguimiento de rutina de los programas; son necesarias las encuestas (consultar la sección 3.8.2.2 sobre el seguimiento activo de la toxicidad de los ARV).

Recuadro 3. Lo nuevo en el seguimiento de rutina de la toxicidad de los ARV como parte de las directrices unificadas de la OMS (2017), centradas en la persona, sobre el seguimiento de los pacientes con infección por VIH y la vigilancia de los casos

- Una tarjeta del TAR para el paciente y un registro del TAR con una sección actualizada acerca del seguimiento de la toxicidad de los ARV y las instrucciones para medir la prevalencia de la toxicidad.
- Se alienta a los países a que actualicen, simplifiquen y estandaricen las herramientas de seguimiento de los pacientes (tarjetas, registros e informes) en los establecimientos como el proceso de transición hacia "Tratar a todos" e introducir nuevos ARV.
- La OMS proporciona orientación y asistencia técnica para estas transiciones.

Fuente: *Consolidated guidelines on person-centred HIV patient monitoring and case surveillance (85)*.

3.8.2.2 Seguimiento activo de la toxicidad de los ARV

La OMS recomienda usar este enfoque para dar seguimiento a los problemas de toxicidad que aparecen o los nuevos ARV que exigen un seguimiento reforzado de las posibles reacciones adversas sobre el sistema nervioso central y las reacciones del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria grave relacionadas con el DTG. La vigilancia activa de la toxicidad podría incluirse en los centros de TAR que ya realizan un seguimiento y evaluación sólidos o en los programas de investigación, ya que estos sitios tienen en general un mecanismo fiable para captar los datos clínicos y de toxicidad. La OMS ha elaborado orientación técnica sobre el seguimiento activo de la toxicidad de los ARV que incluye un formulario genérico de notificación de las reacciones adversas al DTG para que sea utilizado por el personal de salud en los centros de TAR (anexo 1) y un glosario para cotejar en una base de datos las reacciones adversas al DTG del formulario de notificación (recuadro 4).

3.8.2.3 Registro del uso de ARV en el embarazo y vigilancia de las anomalías congénitas

En un registro del embarazo se anota activamente la información sobre las reacciones adversas graves a los medicamentos durante el embarazo y se da seguimiento a los resultados del embarazo utilizando un método sistemático y estandarizado de recopilación de datos. En cada consulta prenatal en algunos centros de atención prenatal seleccionados, se obtiene información de las mujeres sobre sus antecedentes personales patológicos y obstétricos y la toma de medicamentos —incluidos los ARV— durante el curso del embarazo (85). Se hace un reconocimiento superficial estandarizado a todos los bebés para determinar si

hay alguna anomalía externa congénita importante. Estos datos se registran en un formulario estandarizado y se introducen en una base de datos central. La OMS y el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR) han elaborado un protocolo (87, 88), con modelos de formularios genéricos y materiales didácticos para adaptarlos al país. La OMS y el TDR establecieron un registro mundial centralizado para la farmacovigilancia epidemiológica durante el embarazo a mediados del 2016 con un programa de ingreso de datos para ayudar a los países a agrupar los datos de los registros de embarazos y los proyectos de vigilancia de los resultados del embarazo (recuadro 4).

Recuadro 4. Lo nuevo en el registro del uso de ARV en el embarazo y la vigilancia de las anomalías congénitas

- La OMS y el TDR han establecido recientemente una base de datos mundial centralizada para la farmacovigilancia durante el embarazo en los consultorios de atención prenatal (89). Esta base de datos proporciona una lista de variables para la farmacovigilancia y un glosario de datos para cotejar las variables básicas que ayuden a los países a establecer proyectos de vigilancia con variables y herramientas estandarizadas. Se alienta a los países a que contribuyan a la recopilación y agrupamiento de los datos en esta base de datos establecida para la farmacovigilancia epidemiológica en el embarazo.
- Hay un programa de ingreso de datos que cualquier país puede usar como interfaz de ingreso de datos o exportar sus datos a partir de una base de datos electrónica local. Existe también un manual de instrucciones para facilitar el uso a los países o proyectos (89).
- Se dispone de un video sobre el reconocimiento superficial para la capacitación del personal de salud en la realización de un examen estandarizado del recién nacido que incluya las anomalías congénitas, el peso y la talla (90).
- La OMS y el TDR proporcionan orientación y asistencia técnica para planificar y aplicar estos programas de vigilancia.

3.8.2.4 Seguimiento del binomio madre-hijo durante lactancia materna

Los datos recopilados con este método se analizan para determinar si hay algún otro riesgo de resultados desfavorables en los lactantes que puedan atribuirse a la exposición a los ARV durante la lactancia materna (91). Deben realizarse evaluaciones estandarizadas y sencillas del crecimiento y el desarrollo del sistema nervioso en momentos específicos en todos los establecimientos durante el crecimiento del lactante que recibe lactancia materna. Se registran todas las observaciones, incluidos los informes sobre la infección por VIH,

los valores de crecimiento, las fracturas, las crisis convulsivas y las hospitalizaciones. Se preparará una orientación por separado para ayudar a los programas nacionales a obtener, registrar y presentar sus datos a la base de datos mundial. La OMS brinda asistencia técnica para desarrollar y llevar a cabo la vigilancia de la toxicidad de los ARV e incluirla en las actividades de seguimiento y evaluación de los programas de prevención y tratamiento de la infección por VIH. La OMS colabora con los ministerios de salud y sus asociados técnicos para adaptar el conjunto mínimo de datos, las herramientas y los protocolos y

para hacer pruebas piloto e implementar proyectos de vigilancia como los que se están llevando a cabo en Malawi o Sudáfrica.

3.8.2.5 Fortalecimiento del seguimiento de la farmacorresistencia del VIH

Dado el aumento del grado de FRVIH, es posible que los países deseen considerar la introducción de nuevos grupos farmacológicos de antirretrovirales teniendo en cuenta el contexto y los niveles de farmacorresistencia previa al tratamiento de la infección por el VIH (recuadro 5).

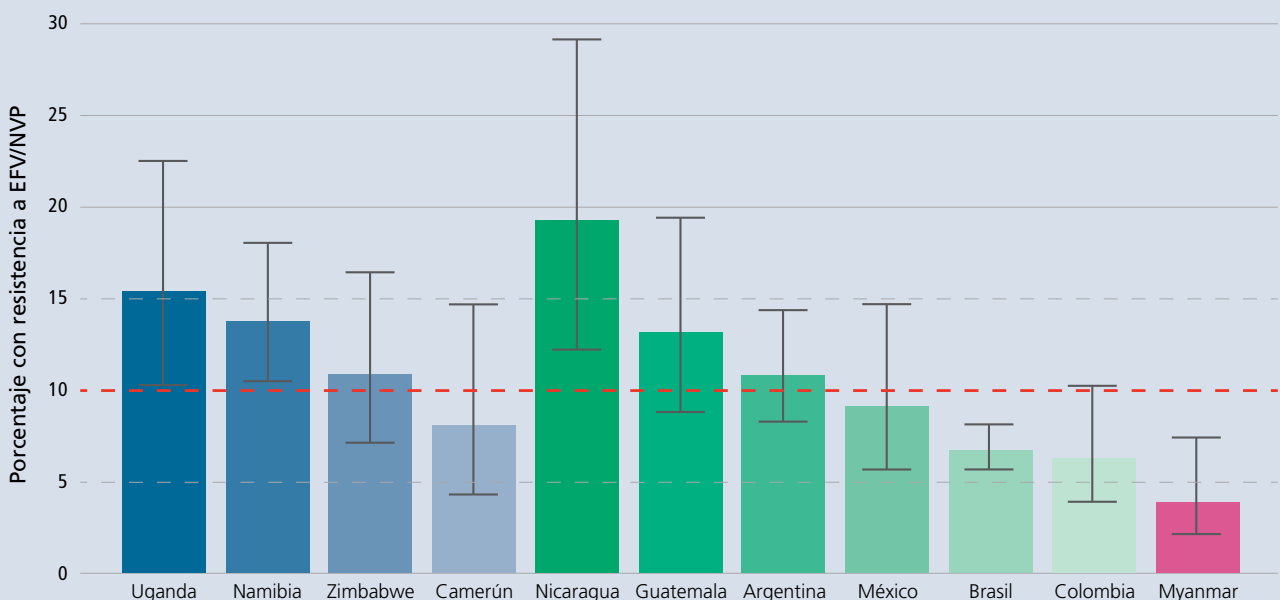
Recuadro 5. Consideraciones acerca de la FRVIH

Una revisión sistemática reciente muestra que el grado de FRVIH a los INNRT en personas que inician un TAR de primera línea ha aumentado considerablemente en todas las regiones de la OMS (5). En encuestas recientes de la OMS representativas a escala nacional, la FRVIH previa al tratamiento al EFV y la NVP en pacientes que inician un TAR de primera línea varía entre 4 % y 19 %, y es superior al 10 % en 6 de los 11 países de África, Asia y América Central y del Sur que han notificado datos nacionales. En el caso de los pacientes que comienzan un TAR de primera línea con una exposición anterior registrada a los INNRT, la FRVIH previa al tratamiento al EFV y la NVP oscila entre 18 % y 27 % y es mucho mayor que en los grupos poblacionales sin tratamiento previo (figura 5).

Los pacientes con FRVIH previa al tratamiento a los INNRT que inician un TAR con INNRT tienen menor probabilidad de lograr la supresión de la carga viral, mayor probabilidad de presentar fracaso virológico, mayor probabilidad de presentar fracaso virológico o muerte (resultado combinado), mayor probabilidad de interrumpir el tratamiento y de adquirir nuevas mutaciones que sean resistentes (92). Para abordar estos problemas, la OMS ha publicado recientemente directrices

sobre la respuesta de salud pública ante la farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento (92). Estas directrices se basan en recomendaciones existentes de la OMS sobre qué ARV se debe administrara los pacientes que inician un TAR y recomiendan que se considere urgentemente otro TAR de primera línea sin INNRT en los países en los que la prevalencia de la FRVIH previa al tratamiento al EFV o la NVP sea $\geq 10\%$ en pacientes expuestos o no a ARV administrados anteriormente. Las directrices también señalan que, en el caso de los pacientes con riesgo elevado de FRVIH previa al tratamiento a los INNRT como consecuencia de una exposición anterior a los INNRT u otros riesgos, puede ser preferible un tratamiento sin INNRT, independientemente de la prevalencia nacional de la FRVIH previa al tratamiento a los INNRT y sin necesidad de demostrar la presencia de resistencia a los INNRT con una prueba de resistencia. Con el fin de garantizar datos de calidad alta sobre la farmacorresistencia del VIH para la toma de decisiones nacionales, la OMS ha elaborado métodos estandarizados de vigilancia de la FRVIH que pueden consultarse en <http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hiv-drug-resistance-2015-update/en> [en inglés].

Figura 5. Farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento al EFV o la NVP en pacientes que inician un TAR de primera línea (encuestas ponderadas), 2014–2016



4. EXPERIENCIAS DE LOS PAÍSES

4.1 Compras catalizadoras e introducción de DTG en Kenya, Nigeria y Uganda

Muchos países de ingresos bajos y medianos están considerando la posibilidad de introducir el DTG en el tratamiento de primera línea de elección o alternativo. Sin embargo, la experiencia con el DTG en los países de ingresos bajos y medianos es muy escasa hasta la fecha, los ensayos clínicos y su uso están restringidos a entornos de ingresos altos y personas cuidadosamente seleccionadas. Aunque la seguridad y la eficacia del DTG están perfectamente descritas en estos contextos, los ministerios de salud están interesados ahora en adquirir experiencia con este fármaco en los esquemas de primera línea en los grupos poblacionales más representativos de la epidemia de la infección por VIH en los entornos con recursos limitados.

Una pequeña iniciativa de compras catalizadoras mediante el proyecto de ARV óptimos financiado por UNITAID y CHIA (Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud) está permitiendo a diversos países “pioneros” en la adopción ingresar el genérico de DTG al país para iniciar rápidamente el tratamiento de los pacientes con DTG y llevar a cabo un mejor seguimiento para adquirir experiencia con un comprimido único de DTG y obtener enseñanzas para la expansión a escala nacional (93). El comprimido único de DTG reemplazará a la NVP o al EFV, y los pacientes pasarán fácilmente a una combinación triple en dosis fijas de TDF + 3TC + DTG cuando esté disponible. Tres países han puesto en marcha proyectos experimentales para la compra y utilización de DTG: Kenya, Nigeria y Uganda. La meta de estos proyectos es generar aprendizaje y crear una plataforma para la adopción generalizada de esquemas de tratamiento con DTG cuando estén disponibles en un futuro próximo.

Figura 6. Resumen de las directrices de incorporación gradual de DTG en los países “pioneros”



Estas actividades de adopción temprana intentan comprender las experiencias del paciente y del prestador de servicios de salud con el DTG, como por ejemplo la aceptabilidad y la preferencia, el seguimiento de la eficacia y la seguridad, y la obtención de evidencia y aprendizaje para fundamentar estrategias efectivas de implementación. En la figura 6 se destacan los aspectos principales de cada proyecto.

4.2 Transición al DTG en todo el país: experiencias iniciales en Botswana y Brasil

En el 2016, Botswana y Brasil fueron los dos primeros programas nacionales de tratamiento en anunciar la introducción a gran escala del DTG para el tratamiento de primera línea.

4.2.1 Botswana

Como parte de la estrategia nacional "Tratar a todos", el Ministerio de Salud de Botswana llegó a un acuerdo de licitación con el fabricante, en junio del 2016, para suministrar TDF/FTC + DTG a todos los recién diagnosticados con la infección por VIH (incluidas las embarazadas y aquellos con tuberculosis asociada al VIH) y a los que ya recibían TAR pero que presentaban intolerancia al EFV. La meta es tratar a 100 000 personas antes de fines del 2018 (94). Las directrices nacionales de tratamiento con antirretrovirales también se actualizaron con esta nueva política de tratamiento (95). La adopción de esquemas con DTG como el

tratamiento preferente de primera línea podría evitar que 120 000 personas adquirieran el VIH y salvaría 55 000 vidas en los próximos 15 años (96). Actualmente, el Ministerio de Salud de Botswana calcula que cerca de 30 000 personas con infección por el VIH reciben un tratamiento que contiene DTG.

Dado que los datos sobre la seguridad del DTG durante el embarazo son todavía escasos, Botswana ha establecido un protocolo para hacer el seguimiento de la aparición de malformaciones congénitas y otros resultados adversos del embarazo en mujeres con infección por el VIH que reciben tratamiento con DTG. Este enfoque ya se ha adoptado anteriormente en la introducción de otros medicamentos, como el cotrimoxazol y el EFV en embarazadas con infección por el VIH (97-99).

4.2.2 Brasil

En septiembre del 2016, el Ministerio de Salud del Brasil negoció una reducción de 70 % del precio original del DTG, con un ahorro de US\$ 1 100 000 (100). El Ministerio de Salud también ha actualizado recientemente las directrices nacionales de tratamiento y recomienda el DTG como tratamiento de primera línea preferente para los pacientes sin tratamiento previo (excepto embarazadas y las personas coinfectadas con tuberculosis), así como tratamiento de tercera línea para los pacientes ya tratados (101). Se adquirió el DTG en cantidad suficiente para tratar a cerca de 100 000 personas con infección por el VIH en un año y la primera distribución de DTG comenzó en enero del 2017 (102).

Cuadro 12. Resumen de las características principales de los protocolos de transición al DTG en cinco países

País	Criterios para recibir DTG					Embarazo durante el uso de DTG	Tuberculosis durante el uso de DTG	Uso de la carga viral para el cambio a DTG	Seguimiento de embarazadas y fetos expuestos al DTG hasta el parto y el nacimiento	Definición estándar del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria
	Sin TAR previo	Intolerancia a INNRT	Exposición a INNRT / contraindicación	Embarazadas	Tuberculosis asociada al VIH					
Botswana	✓	✓	✗	✓	✓	Continuar con DTG	Continuar con DTG (dosis doble)	✗	✓	✗
Brasil	✓	✓	✗	✗	✗	Cambiar a RAL	Cambiar a RAL	✗	✓*	✓
Kenya	✗	✓	✗	✗	✗	Cambiar a EFV	Continuar con DTG, (dosis doble)	✓	✓	✗
Nigeria	✗	✓	✓	✗	✗	Cambiar a EFV o ATV/r	Cambiar a EFV o LPV/r	✓	✓	✓
Uganda	✓	✓	✗	✗	✓	Cambiar a EFV o ATV/r	Continuar con DTG (dosis doble)	✓	✓	✓

* También se debe hacer el seguimiento de los recién nacidos expuestos al DTG después del nacimiento.

ATV/r = atazanavir/ritonavir; DTG= dolutegravir; EFV= efavirenz; LPV/r= lopinavir/ritonavir; RAL= raltegravir

Además, el Ministerio de Salud también ha optimizado la lista nacional de ARV, eliminando los medicamentos obsoletos y ajustando las existencias de opciones terapéuticas más importantes de primera y segunda línea. Junto con la disminución considerable del precio, esto ha permitido incluir el DTG en la cartera nacional de medicamentos con el mismo presupuesto para ARV que el año anterior. Desde junio del 2017, cerca de 38 000 pacientes con infección por el VIH están usando esquemas terapéuticos con DTG, de ellos 24 000 reciben DTG en el TAR inicial y 14 000 en el de tercera línea.

Teniendo en cuenta el número de personas que recibirán este fármaco por primera vez, se puso en práctica un protocolo selectivo de seguimiento de la toxicidad junto con el organismo de reglamentación farmacéutica nacional (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria brasileña, ANVISA). Se ha introducido un sistema de seguimiento activo de la toxicidad usando un cuestionario electrónico estandarizado que se completa todos los meses en el momento de la dispensación de los medicamentos, en el que se notifican las posibles reacciones adversas relacionadas con el uso de DTG. El cuestionario incluye el tipo, la duración y la gravedad de una posible reacción adversa (lista estandarizada de la OMS con 5000 opciones), así como los datos clínicos y de laboratorio básicos antes de la utilización del medicamento, el uso simultáneo de otros medicamentos distintos de los ARV (incluso productos herbarios y suplementos) y la aparición de enfermedades oportunistas y otras comorbilidades

(como el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria) durante el uso de DTG. El médico o el farmacéutico rellena todos estos datos en línea mediante el sistema nacional de control logístico de la medicación (SICLOM) al momento de dispensar el medicamento, pero el cuestionario también puede imprimirse para rellenarlo en casa antes de recoger la medicina.

El proyecto comenzó en abril del 2017 y se aplicó al inicio en diez grandes centros de tratamiento de la infección por el VIH. Un análisis preliminar detallado de los resultados de estos cuestionarios finalizará cuando el sistema tenga 10 000 cuestionarios registrados. Se prevé una ampliación del sistema de seguimiento de la toxicidad del DTG a toda la nación en la segunda mitad del 2017. Una vez que el cuestionario esté disponible en todos los servicios de VIH, el programa brasileño de VIH espera que se incluyan entre 25 000 y 30 000 pacientes nuevos en el sistema de seguimiento de la toxicidad en los siguientes tres meses.

En resumen, varios países de ingresos bajos y medianos ya han comenzado la transición hacia el DTG en el TAR de primera línea empleando diversos enfoques y los procesos de implementación deben seguirse de cerca (recuadro 6). Es importante aumentar el seguimiento de la toxicidad en general y de la seguridad en grupos poblacionales específicos, como las embarazadas y las personas con coinfecciones. En el cuadro 12 se resumen las características principales de los protocolos actuales de DTG en cinco países.

Recuadro 6. Transición a DTG en el contexto de la resistencia a los INNRT en países de América Latina y el Caribe

En una consulta técnica reciente convocada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y celebrada en Brasilia (Brasil) (103), se reunieron los representantes de los programas nacionales de VIH de 16 países de América Latina y el Caribe y de organizaciones de la sociedad civil para debatir y establecer oportunidades, desafíos y necesidades de cooperación técnica para avanzar en la optimización del TAR y el acceso al DTG en el contexto de la FRVIH y estado regulatorio del DTG. Se llegó al consenso de que realizar encuestas nacionales representativas de la FRVIH previa al tratamiento era prioritario a fin de brindar apoyo a la toma de decisiones sobre la actualización de las políticas y la optimización del TAR en América Latina y el Caribe. Al mismo tiempo, hubo un apoyo muy limitado al uso de las pruebas genotípicas para seleccionar el esquema de tratamiento, ya que se consideró que eran demasiado costosas y no eran factibles de implementar en la mayoría de los países. La licencia del Banco de Patentes de Medicamentos para DTG y la base de datos MEDSPAL (www.medspal.org) proporcionan información detallada sobre el marco regulatorio nacional de los ARV y, por consiguiente, sobre la posibilidad de obtener DTG genérico de precio bajo. El Fondo Estratégico de la OPS seguirá ofreciendo cooperación técnica para apoyar el fortalecimiento de la gestión de la cadena de suministro y los mecanismos de compras conjuntas en el marco de la

transición. Debe promoverse la transición hacia el DTG aun cuando los niveles de resistencia sean bajos o desconocidos, pero debe acelerarse cuando la FRVIH previa al tratamiento a los INNRT sea $\geq 10\%$ a escala nacional. La transición hacia el DTG es factible a corto plazo en los países de ingresos bajos y medianos que están incluidos en la licencia del Banco de Patentes de Medicamentos (Bolivia, El Salvador, Guatemala, Guyana, Haití, Honduras y Nicaragua), que permite obtener genéricos a bajo precio. En el caso de otros países con exclusividad de datos o protección de patentes (Chile, Colombia, México, Perú y Trinidad y Tabago) una opción viable podría ser la negociación del precio de DTG y la promoción de la competencia con otros fabricantes de los inhibidores de la integrasa. El resto de los países, principalmente los de ingresos medianos altos, podría beneficiarse de la cobertura funcional de la licencia del Banco de Patentes de Medicamentos (patente no reconocida), por lo que deben analizar internamente la estrategia de compras que adoptarán y el plazo para la transición. En este contexto, varios países renovaron su compromiso de llevar a cabo la vigilancia de la FRVIH y planificar el comienzo de la transición hacia el DTG y Brasil, que ya comenzó en el 2016 (véase la sección 4 sobre experiencias de los países), expandirá aún más el acceso al DTG para incluir a todos los pacientes con infección por el VIH entre el 2017 y el 2018.

5. CONCLUSIONES

A la hora de tomar la decisión de introducir los nuevos ARV hay que tener en cuenta muchos factores: la eficacia, la seguridad, las interacciones medicamentosas (por ejemplo, con los fármacos antituberculosos), el precio, la asequibilidad, la prevalencia de la FRVIH en los pacientes, la aprobación regulatoria y la disponibilidad de las formulaciones genéricas en dosis fijas con garantía de la calidad.

La transición de EFV600 a DTG como una opción de tratamiento de primera línea en los países de ingresos bajos y medianos podría tener un impacto neutral en el costo o incluso reducirlo si el DTG se puede obtener en el contexto de competencia genérica y precios reducidos. El precio actual de las formulaciones genéricas de DTG ha bajado a US\$ 44 por persona por año y podría disminuir aún más cuando se disponga de otras versiones genéricas.

Los países con una prevalencia de la FRVIH al EFV o la NVP previa al tratamiento que excede 10 % deben considerar la posibilidad de introducir urgentemente el DTG en el tratamiento de primera línea. Esto se debe a que las personas con FRVIH a los INNRT tienen menor probabilidad de lograr la supresión de la carga viral y mayor probabilidad de interrumpir el tratamiento, lo que aumentará el riesgo de transmisión del virus. Además, el DTG tiene un perfil general de seguridad mejor que el EFV, lo que conlleva mayores ventajas clínicas y programáticas.

El RAL y DRV/r son otros ARV eficaces y seguros para el tratamiento de segunda línea, especialmente en niños y embarazadas para quienes las opciones alternativas de tratamiento son escasas. Sin embargo, el costo elevado y la falta de versiones genéricas asequibles limitan su potencial de uso a gran escala.

No obstante, los datos de seguridad y eficacia de la mayoría de estos nuevos ARV son todavía limitados en grupos poblacionales importantes, ya que con frecuencia los niños pequeños, las embarazadas, los pacientes con tuberculosis asociada al VIH que reciben tratamiento con rifampicina y los pacientes con infección avanzada son frecuentemente excluidos de los ensayos clínicos iniciales con ARV. Esto limita el uso en estos grupos poblacionales y requiere planificar la implementación de manera específica para determinados grupos en función de la edad y el sexo. Algunos estudios específicos en curso, cuyos resultados se esperan en los próximos años, permitirán una evaluación más detallada de la seguridad y la eficacia en estos grupos. Además, es necesario llevar a cabo un seguimiento activo de la toxicidad y farmacovigilancia en los grupos poblacionales en los que hay datos limitados para la expansión del DTG y otros ARV nuevos.

Los programas en curso en Botswana y Brasil, que disponen de herramientas de seguimiento estrecho de los eventos adversos, proporcionarán datos de gran valor en los próximos años.

La OMS desempeña un papel esencial apoyando a los países en la transición hacia los nuevos antirretrovirales. La OMS seguirá haciendo el seguimiento de los estudios clínicos en curso y futuros sobre los nuevos medicamentos y creará las herramientas necesarias normativas y operativas para que los países puedan introducir y expandir de manera segura los nuevos esquemas terapéuticos. La incorporación progresiva y eficiente de estos nuevos medicamentos mejorados ayudará a los países a acercarse más rápido al logro de las metas mundiales sobre el VIH fijadas para el 2020.

REFERENCIAS

- UNAIDS, WHO. Global AIDS monitoring. Ginebra: ONUSIDA; en imprenta.
- Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – segunda edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
- Prabhu VR, Wong C, Jenkins S, Nizami S, Catlin K, Domanico P. New ARVs could represent over USD 3 billion in cost savings through 2015. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, del 22 al 26 de febrero del 2016, Boston (MA, EE.UU.) (Póster 1050; <http://www.croiconference.org/sessions/new-arvs-could-represent-over-usd-3-billion-cost-savings-through-2025>, consultado el 1 de julio del 2017).
- Vitoria M, Ford N, Clayden P, Pozniak AL, Hill AM. When could new antiretrovirals be recommended for national treatment programmes in low-income and middle-income countries: results of a WHO Think Tank. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12:414–22.
- HIV drug resistance report 2017. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; en imprenta.
- Global AID Monitoring [base de datos en línea]. Ginebra: ONUSIDA; 2017 (<http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knownyourresponse/globalaidsprogressreporting>, consultado el 1 de julio 2017).
- Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N; Forrest J et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016;3:e510–20.
- DAWNING Study: dolutegravir versus lopinavir/ritonavir as second-line treatment. Bethesda (MD): Clinicaltrials.gov, Institutos Nacionales de la Salud; 2017 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227238?term=dolutegravir&rank=110>, consultado el 1 de julio del 2017).
- Fettiplace A, Stainsby C, Winston A, Givens N, Puccini C, Vannappagari V et al. Psychiatric symptoms in patients receiving dolutegravir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74:423–31.
- de Boer M, van den Berk G, van Holten N, Oryszczyn J, Dorama W, Moha DA et al. Intolerance of dolutegravir containing cART regimens in real life clinical practice. *AIDS*. 2016;30:2831–4.
- Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink H-J et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med*. 2017;18:56–63.
- Postel N, Mueller M, Wyen C, Brust J, Stoehr A, Glaunsinger T et al. The DOL-ART cohort: providing evidence from real-world data – use of dolutegravir-based regimens in routine clinical care in Germany. HIV Glasgow, del 23 al 26 de octubre del 2016, Glasgow (Reino Unido) (Póster P133; http://www.natap.org/2016/GLASGOW/GLASGOW_34.htm, consultado el 1 de julio del 2017).
- Bracchi M, Pagani N, Clarke A, Adams T, Waters L, Bolton M et al. Multicentre open-label pilot study of switching from efavirenz to dolutegravir for central nervous system (CNS) toxicity. HIV Glasgow, del 23 al 26 de octubre del 2016, Glasgow (Reino Unido) (Póster P209).
- Wijting I, Rokx C, Wit F, Postma A, Hoepelman A, van der Ende I et al. Integrase inhibitors are an independent risk factor for IRIS; an ATHENA-Cohort study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, del 13 al 16 de febrero del 2017, Seattle (WA, EE.UU.) (Póster 731; <http://www.croiconference.org/sessions/integrase-inhibitors-are-independent-risk-factor-iris-athena-cohort-study>, consultado el 1 de julio del 2017).
- Duterte M, Cuzin L, Puglièse P, Joly V, Valantin M-A, Cotte L et al. Initiation of ART based on integrase inhibitors increases the risk of IRIS. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, del 13 al 16 de febrero del 2017, Seattle (WA, EE.UU.) (Resumen 732; <http://www.croiconference.org/sessions/initiation-art-based-integrase-inhibitors-increases-risk-iris>, consultado el 1 de julio del 2017).
- Curno MJ, Rossi S, Hodges-Mameletzis I, Johnston R, Price MA, Heidari S. A systematic review of the inclusion (or exclusion) of women in HIV research: from clinical studies of antiretrovirals and vaccines to cure strategies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71:181–8.
- Vitoria M, Hill AM, Ford N, Doherty M, Khoo S, Pozniak AL. Choice of antiretroviral drugs for continued treatment scale-up in a public health approach: what more do we need to know? *J Int AIDS Soc*. 2016;19:20504.
- Kitso C, Siika A, Szubert A, Mallewa J, Bwakura-Dangarembizi M, Kabahenda S et al. 12-week raltegravir-intensified quadruple therapy versus triple first-line ART reduces viral load more rapidly but does not reduce mortality in severely immunosuppressed African HIV-infected adults and older children: the REALITY trial. 21st International AIDS Conference, Durban (República de Suráfrica), del 22 al 26 de julio del 2016 (Póster FRAB0102LB).

19. Guideline for managing advanced HIV disease and the timing for initiating antiretroviral therapy. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; en imprenta.
20. Datos no publicados y archivados. Brentford: ViiV Healthcare.
21. ENCORE1 Study Group, Carey D, Puls R, Amin J, Losso M, Phanupak P et al. Efficacy and safety of efavirenz 400 mg daily versus 600 mg daily: 96-week data from the randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority ENCORE1 study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:793–802.
22. Kanters S, Socias ME, Paton NI, Vitoria M, Doherty M et al. Comparative efficacy and safety of second-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV/AIDS: a global systematic literature review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. En imprenta.
23. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Bethesda (MD); Institutos Nacionales de la Salud; 2017 (<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>, consultado el 1 de julio del 2017).
24. Mulligan N, Best B, Capparelli E, Stek A, Barr E, Smith E et al. Dolutegravir pharmacokinetics in HIV-infected pregnant and postpartum women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, del 22 al 26 de febrero del 2016, Boston (MA, EE.UU.) (Póster 438; <http://www.croiconference.org/sessions/dolutegravir-pharmacokinetics-hiv-infected-pregnant-and-postpartum-women-0>, consultado el 1 de julio del 2017).
25. Bollen P, Colbers A, Schalkwijk S, Konopnicki D, Weizsäcker K, Hidalgo Tenorio C et al. A comparison of the pharmacokinetics of dolutegravir during pregnancy and postpartum. 18th International Workshop on Clinical Pharmacology of Antiviral Therapy, Chicago (IL, EE.UU.), del 14 al 16 de junio del 2017.
26. Schalkwijk S, Greupink R, Colbers AP, Wouterse AC, Verweil VG, van Drongelen J et al. Placental transfer of the HIV integrase inhibitor dolutegravir in an ex vivo human cotyledon perfusion model. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:480–3.
27. Lewis JM, Railton E, Riordan A, Khoo S, Chaponda M. Early experience of dolutegravir pharmacokinetics in pregnancy: high maternal levels and significant foetal exposure with twice-daily dosing. *AIDS*. 2016;30:1313–5.
28. Schalkwijk S, Feiterna-Sperling C, Weizsäcker K, Colbers A, Bühner C, Greupink R et al. Substantially lowered dolutegravir exposure in a treatment-experienced perinatally HIV-1-infected pregnant woman. *AIDS*. 2016;30:1999–2001.
29. Pain JB, Le MP, Caseris M, Amiel C, Lassel L, Charpentier C et al. Pharmacokinetics of dolutegravir in a premature neonate after HIV treatment intensification during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:3660–2.
30. Kobbe R, Schalkwijk S, Dunay G, Eberhard JM, Schulze-Sturm U, Hollwitz B et al. Dolutegravir in breast milk and maternal and infant plasma during breastfeeding. *AIDS*. 2016;30:2731–3.
31. Song M, Ung CO, Hu H, Wang Y. Community pharmacists' perceptions about pharmaceutical care of OTC western medicine: a survey in Harbin of China. *Int J Clin Pharm*. 2015;37:1014–20.
32. The Antiretroviral Pregnancy Registry: informe provisional del 1 de enero de 1989 al 31 de enero del 2017. Wilmington (NC): Comité Director del Registro del Uso de Antirretrovirales en el Embarazo; 2017 (http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf, consultado el 1 de julio del 2017).
33. European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) Study Group in EuroCoord. Pregnancy and neonatal outcomes following prenatal exposure to dolutegravir. International AIDS Society Conference on HIV Science, París (Francia), del 23 al 26 de julio del 2017.
34. Zash R, Jacobson DL, Mayondi G, Diseko M, Makhema J, Mmalane M et al. Dolutegravir/tenofovir/emtricitabine (DTG/TDF/FTC) started in pregnancy is as safe as efavirenz/tenofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC) in nationwide birth outcomes surveillance in Botswana. International AIDS Society Conference on HIV Science, París (Francia), del 23 al 26 de julio del 2017.
35. Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R, Townley E et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: forty-eight-week results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1207–13.
36. Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta E, Hazra R, O'Gara E et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV+ children. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, del 3 al 6 de marzo del 2014, Boston (MA, EE.UU.) (http://www.natap.org/2014/CROI/croi_165.htm, consultado el 1 de julio del 2017).
37. Wiznia A, Alvero C, Fenton T, George K, Townley E, Hazra R et al. IMPAACT 1093: dolutegravir in 6-to 12-year-old HIV-infected children: 48-week results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, del 22 al 26 de febrero del 2016, Boston (MA, EE.UU.) (Resumen 816; <http://www.croiconference.org/sessions/impaaact-1093-dolutegravir-6-12-year-old-hiv-infected-children-48-week-results>, consultado el 1 de julio del 2017).

38. Ruel T, Acosta E, Singh RP, Alvero C, George K, Popson S et al. Dolutegravir pharmacokinetics, safety and efficacy in HIV+ children 2 to <6 years old. Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, del 13 al 16 de febrero del 2017, Seattle (WA, EE.UU.) (Resumen 806; <http://www.croiconference.org/sessions/dolutegravir-pharmacokinetics-safety-and-efficacy-hiv-children-2>, consultado el 1 de julio del 2017).
39. ODYSSEY study. A randomized trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART. Bethesda (MD): Clinicaltrials.gov, Institutos Nacionales de la Salud; 2017 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02259127>, consultado el 7 de julio del 2017).
40. Nachman S, Alvero C, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B et al. Pharmacokinetics and 48-week safety and efficacy of raltegravir for oral suspension in human immunodeficiency virus type-1-infected children 4 weeks to 2 years of age. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4:e76–83.
41. Nachman S, Zheng N, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B et al. Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis.* 2014;58:413–22.
42. Clarke D, Acosta E, Chain A, Cababasay M, Wang J, Teppler H et al. Raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose-finding study. Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, del 13 al 16 de febrero del 2017, Seattle (WA, EE.UU.) (Resumen 757; <http://www.croiconference.org/sessions/raltegravir-pharmacokinetics-and-safety-hiv-1-exposed-neonates-dose-finding-study>, consultado el 1 de julio del 2017).
43. Blanche S, Bologna R, Cahn P, Rugina S, Flynn P, Fortuny C et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS.* 2009;23:2005–13.
44. Violari A, Bologna R, Kumarasamy N, Pilotto JH, Hendrick A, Kakuda TN et al. Safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced pediatric patients: week 48 results of the ARIEL trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:e132–7.
45. Flynn P, Komar S, Blanche S, Giaquinto C, Noguera-Julian A, Welch S et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir at 48 weeks in treatment-naive, HIV-1-infected adolescents: results from a phase 2 open-label trial (DIONE). *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:940–5.
46. Dooley KE, Sayre P, Borland J, Purdy E, Chen S, Song I et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a Phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62:21–7.
47. Pillay P, Black V. Safety, strength and simplicity of efavirenz in pregnancy. *S Afr J HIV Med.* 2012;13 (<http://www.sajhivmed.org.za/index.php/hivmed/article/view/157/263>, consultado el 1 de julio del 2017).
48. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2014;28 (Supl. 2):S123–31.
49. Bienczak A, Denti P, Cook A, Wiesner L, Mulenga V, Kityo C et al. Plasma efavirenz exposure, sex, and age predict virological response in HIV-infected African children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;73:161–8.
50. Bofitto M, Hill A, Khoo S, Back D, Pozniak AL. The drug interaction between rifampicin and efavirenz is time dependent: systematic review of 12 pharmacokinetic studies. XX Conferencia Internacional del Sida, Melbourne (Australia), del 20 al 25 de julio del 2014 (Resumen MOPE040; <http://pag.aids2014.org/abstracts.aspx?aid=7933>).
51. Khoo S, Peytavin G, Burger D, Hill A, Brown K, Moecklinghoff C et al. Pharmacokinetics and safety of darunavir/ritonavir in HIV-infected pregnant women. *AIDS Rev.* 2017;19:16–23.
52. Stek A, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Burchett SK, Kreitchmann R et al. Pharmacokinetics of once versus twice daily darunavir in pregnant HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70:33–41.
53. Colbers A, Moltó J, Ivanovic J, Kabeya K, Hawkins D, Gengelmaier A et al. Pharmacokinetics of total and unbound darunavir in HIV-1-infected pregnant women. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:534–42.
54. British HIV Association (de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gilleece Y et al.). British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (interim review, 2014). *HIV Med.* 2014;15(Supl. 4):1–77.
55. Short WR, Albano JD, Cook TS, Gee C, Scheuerle AE, Tilson HH et al. Pregnancy outcomes for women using regimens including darunavir and other protease inhibitors. VI Conferencia Internacional sobre Sida y Mujeres de Boston, MA, EE.UU., 20 al 21 de febrero del 2016.
56. Thuret I, Chaix ML, Tamalet C, Reliquet V, Firtion G, Tricoire J et al. Raltegravir, etravirine and r-darunavir combination in adolescents with multidrug-resistant virus. *AIDS.* 2009;23:2364–6.
57. Huerta-García G, Vazquez-Rosales JG, Mata-Marín JA, Peregrino-Bejarano L, Flores-Ruiz E, Solórzano-Santos F. Genotype-guided antiretroviral regimens in children with multidrug-resistant HIV-1 infection. *Pediatr Res.* 2016;80:54–9.

58. Brochot A, Kakuda TN, Van De Castele T, Opsomer M, Tomaka FL, Vermeulen A et al. Model-based once-daily darunavir/ritonavir dosing recommendations in pediatric HIV-1-infected patients aged ≥ 3 to < 12 years. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2015;4:406–14.
59. Maliakkal A, Walmsley S, Tseng A. Critical review: review of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of raltegravir in pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72:153–61.
60. Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, Kabeya K, Weizsäcker K, Haberl AE et al. Raltegravir in HIV-1-infected pregnant women: pharmacokinetics, safety, and efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015;61:809–16.
61. Podany AT, Scarsi KK, Fletcher CV. Comparative clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of HIV-1 integrase strand transfer inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56:25–40.
62. Rizk ML, Du L, Bennetto-Hood C, Wenning L, Teppler H, Homony B et al. Population pharmacokinetic analysis of raltegravir pediatric formulations in HIV-infected children 4 weeks to 18 years of age. *J Clin Pharmacol*. 2015;55:748–56.
63. Briz V, León-Leal JA, Palladino C, Moreno-Perez D, de Ory SJ, De José MI et al. Potent and sustained antiviral response of raltegravir-based highly active antiretroviral therapy in HIV type 1-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:273–7.
64. Kirk BL, Gomila A, Matshaba M, Marape M, Joel DR, Anabwani G, Tolle MA. Early outcomes of darunavir-and/or raltegravir-based antiretroviral therapy in children with multidrug-resistant HIV at a pediatric center in Botswana. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2013;12:90–4.
65. Teppler H, Shuldyakov A, Gankina N, Kulagin V, Nagimova F, Shimonova T et al. Safety, tolerability, and antiretroviral activity of raltegravir in HIV-1 infected Russian children and adolescents – a 24 week study. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(Suppl. 1):S431–2 (https://academic.oup.com/ofid/article/1/suppl_1/S431/2338663, consultado el 1 de julio del 2017).
66. Ripamonti D, Tatarelli P, Mangili G, Gotta C, Benatti SV, Bruzzone B et al. Potential role of raltegravir-based therapy to induce rapid viral decay in highly viraemic HIV-infected neonates. *J Chemother*. 2016;28:337–40.
67. Inter-Agency Task Team (IATT) for Prevention and Treatment of HIV Infection in Pregnant Women, Mother and Children. Policy brief: IATT Paediatric ARV Formulary and Limited-Use List: 2016 update. Nueva York: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia y Organización Mundial de la Salud; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/iatt-paediatric-hiv-2016/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
68. Paediatric Antiretroviral Drug Optimization (PADO) meeting 3. Informe de la reunión del 6 y 7 de diciembre del 2016. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization-pado3/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
69. Teppler H, Thompson K, Chain A, Mathe M, Nachman S, Clarke D. Crushing of raltegravir (RAL) chewable tablets for administration in infants and young children. IX Taller Internacional sobre VIH Pediátrico, 21 de julio del 2017, París (Francia) (Publicación 37).
70. Mena Á, Vázquez P, Castro Á, López S, Bello L, Pedreira JD. Clinical experience of raltegravir-containing regimens in HIV-infected patients during rifampicin-containing treatment of tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:951–2.
71. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:459–67.
72. Essential medicines and health products: prequalification of medicines. Prequalified lists of medicines/finished pharmaceutical products. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines>, consultado el 1 de julio 2017).
73. Aurobindo Pharma receives USFDA tentative approval for dolutegravir. Boston: Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud; 2016 (<http://www.clintonhealthaccess.org/usfda-tentative-approval-dolutegravir>, consultado el 1 de julio del 2017).
74. ARV market report: the state of the antiretroviral drug market in low- and middle-income countries, 2015–2020. Issue 7, October 2016. Boston: Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud; 2016 (<http://www.clintonhealthaccess.org/content/uploads/2016/10/CHAI-ARV-Market-Report-2016-pdf>, consultado el 1 de julio del 2017).
75. Global Price Reporting Mechanism for HIV, tuberculosis and malaria [base de datos en línea]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/amds/gprm/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
76. The Drug Regulatory Status Database [base de datos en línea]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (http://apps.who.int/hiv/amds/patents_registration/drs, consultado el 1 de julio del 2017).
77. PEPFAR Interagency ARV Prioritization Committee. ARV formulation priorities for PEPFAR – Marzo del 2017. Washington (DC): PEPFAR; 2017 (<https://www.pepfar.gov/documents/organization/271314.pdf>, consultado el 1 de julio del 2017).
78. Untangling the web of antiretroviral price reductions. 18th ed. Ginebra: Médicos sin Fronteras; 2016 (<https://www.msfaaccess.org/content/report-untangling-web-antiretroviral-price-reductions-18th-ed-july-2016>, consultado el 1 de julio del 2017).
79. Pooled Procurement Mechanism reference pricing for ARVs (31 May 2017). Ginebra: Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria; 2017 (https://www.theglobalfund.org/media/5813/ppm_arvreferencepricing_table_en.pdf, consultado el 1 de julio del 2017).

80. UNAIDS, CHAI and UNITAID. Joint press announcement. Three new agreements announced with the potential to expand access to innovative HIV treatment in low- and middle-income countries. Ginebra: ONUSIDA; 2015 (http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2015/november/20151130_PR_CHAI_UNITAID, consultado el 1 de julio del 2017).
81. Baker B. Beyond the obvious – direct and indirect territorial coverage of MPP/ViiV voluntary license for dolutegravir. Intellectual Property Watch. 2017; el 24 de mayo (<https://www.ip-watch.org/2017/05/24/beyond-obvious-direct-indirect-territorial-coverage-mppviiv-voluntary-license-dolutegravir>, consultado el 1 de julio del 2017).
82. HIV drug resistance report 2017. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; en imprenta.
83. 15th invitation to manufacturers and suppliers of medicinal products for HIV infections and related diseases to submit an expression of interest (EOI) for product evaluation to the WHO Prequalification Team: medicines (29 de mayo del 2017). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/140%20EOI%20HIV_%20May2017.pdf, consultado el 1 de julio del 2017).
84. New Horizons Advancing Pediatric HIV Care Collaborative. Washington (DC): Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation; 2017 (<http://www.ped aids.org/pages/treatmentdonation>, consultado el 1 de julio del 2017).
85. Consolidated guidelines on person-centred HIV patient monitoring and case surveillance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/person-centred-hiv-monitoring-guidelines/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
86. Consolidated strategic information guidelines for HIV in the health sector. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/strategic-information-guidelines/en>, consultado el 1 de julio del 2017).
87. Mehta U, Clerk C, Allen E, Yore M, Sevene E, Singlovic J. Protocol for a drugs exposure pregnancy registry for implementation in resource-limited settings. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:89.
88. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. New pregnancy registry protocol published. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (http://www.who.int/tdr/news/2012/pregnancy_registry_protocol/en, consultado el 1 de julio del 2017).
89. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Safety of drugs in pregnancy [base de datos en línea]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (http://who.int/tdr/research/tb_hiv/drug_safety_pregnancy/en, consultado el 1 de julio del 2017).
90. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. A video guide to a stepwise surface examination of newborns [video]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (<http://www.who.int/tdr/publications/videos/completed-productions/en/#newborn>, consultado el 1 de julio del 2017).
91. March 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en, consultado el 1 de julio del 2017).
92. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017.
93. Kenya to introduce better treatment for people living with HIV. París: Unitaid; 2017 (<https://www.unitaid.eu/news-blog/kenya-introduce-better-treatment-people-living-hiv>, consultado el 1 de julio del 2017).
94. ViiV Healthcare announces public tender agreement with Botswana Ministry of Health for dolutegravir. Brentford: ViiV Healthcare; 2016 (www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2016/viiv-healthcare-announces-public-tender-agreement-with-botswana-ministry-of-health-for-dolutegravir, consultado el 1 de julio del 2017).
95. Handbook of the Botswana 2016 integrated HIV clinical care guidelines. Gaborone: Ministerio de Salud, Botswana; 2016 (http://www.moh.gov.bw/Publications/Handbook_HIV_treatment_guidelines.pdf, consultado el 1 de julio del 2017).
96. Hirschler B. Botswana gets GSK's modern HIV drug in largest ever Africa deal. Reuters; 2016 (<http://www.reuters.com/article/us-gsk-aids-idUSKCN0YPONF>, consultado el 1 de julio del 2017).
97. Zash R, Souda S, Chen JY, Binda K, Dryden-Peterson S, Lockman S et al. Reassuring birth outcomes with tenofovir/emtricitabine/efavirenz used for prevention of mother to child transmission of HIV in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71:428–36.
98. Ajibola G, Zash R, Shapiro RL, Batlang O, Botebele K, Bennett K et al. Detecting congenital malformations – lessons learned from the Mpepu study, Botswana. *PLoS ONE*. 2017;12:e0173800.
99. Lockman S, Hughes M, Powis K, Ajibola G, Bennett K, Moyo S et al. Effect of co-trimoxazole on mortality in HIV-exposed but uninfected children in Botswana (the Mpepu Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2017; 5:e491–500.
100. Saúde oferece melhor tratamento no mundo para HIV/AIDS. 26 de setembro de 2016. Brasília: Ministério de Saúde, Brasil; 2016 (<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/25857-saude-oferecera-melhor-tratamento-do-mundo-para-hiv-aids>, consultado el 1 de julio del 2017).

101. Nota Informativa n 007/2017 – DDAHV/SVS/MS. Brasilia: Ministerio de Salud, Brasil; 2017 (http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2017/59457/nota_informativa_complementar_019_2017_pdf_93258.pdf, consultado el 1 de julio del 2017).
102. Brazil gov't to provide new HIV drug in 2017. 26 September 2016. Brasilia: Agencia de Brasil; 2016 (<http://agenciabrasil.ebc.com.br/en/geral/noticia/2016-09/brazil-govt-provide-new-anti-hiv-drug-217>, consultado el 1 de julio del 2017).
103. Technical consultation on antiretroviral treatment optimization and strategies for access to dolutegravir in Latin America and the Caribbean from a public health perspective. Meeting report. Washington (DC): Organización Panamericana de la Salud; en imprenta.

ANEXO 1

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A DOLUTEGRAVIR (DTG)

(Este formulario se adaptará y usará como parte del programa nacional de VIH y el programa centrado en el seguimiento de la toxicidad de los ARV)

La información se mantendrá confidencial.

Nombre del establecimiento de tratamiento e la infección por VIH	Código del sitio:
	Código del formulario de notificación diseñado por el entro de reacciones adversas a los medicamentos:
Identificación del paciente: Fecha de nacimiento: / / Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Transexual Peso: (kg) Altura: (cm) Número de identificación del caso:	Estado clínico al inicio del tratamiento con DTG: Enfermedad sintomática: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Resultado de las pruebas analíticas de vigilancia del TAR (de haberlo) Recuento de linfocitos CD4 al inicio del DTG: Último recuento de linfocitos CD4: Última carga viral (la más reciente):
Indicación sobre el uso de DTG: <input type="checkbox"/> Inicio del TAR (esquema terapéutico de primera línea) <input type="checkbox"/> Sustitución del EFV o intolerancia a la NVP o toxicidad <input type="checkbox"/> Esquema de tercera línea <input type="checkbox"/> Otro (especificar):	Tuberculosis activa: <input type="checkbox"/> Sí (Fecha del diagnóstico / /) <input type="checkbox"/> No Embarazo: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe Si está embarazada: fecha de la última menstruación / / Semana de gestación al empezar el evento: (semanas)

ARV O MEDICACIÓN SIMULTÁNEA EN EL MOMENTO DE LA APARICIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA

Nombre del ARV	Dosis	Fecha de inicio	Fecha de finalización

Otros medicamentos	Dosis	Fecha de inicio	Fecha de finalización

REACCIONES ADVERSAS

Fecha de inicio: / / Fecha de finalización: / / En curso

EVENTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS:

- Sueños anormales o pesadillas
- Ansiedad
- Confusión o alteración de la actividad mental
- Depresión o inestabilidad emocional
- Mareo, sensación de dar vueltas la cabeza o vértigo
- Cansancio, fatiga o debilidad
- Insomnio o trastornos del sueño
- Concentración deficiente o problemas de memoria
- Parestesia o neuropatía dolorosa
- Ideas de suicidio
- Otro (especificar):

OTROS EVENTOS:

- Exantema / reacción de hipersensibilidad
- Elevación de ALT /AST (hepatotoxicidad)
- Otro (especificar):

Resultado de las pruebas analíticas complementarias en el momento de la reacción adversa a los medicamentos (de haberlo)

A: (µmol/L)

AST: (µmol/L)

Otro (especificar):

SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA (véase su definición en la página 2)

COMORBILIDADES

¿Se produjeron infecciones oportunistas después de comenzar con DTG?

Sí No

En caso afirmativo, marcar o describir

- Tuberculosis (Fecha del diagnóstico: / /)
- Meningitis criptocócica (Fecha del diagnóstico: / /)
- Toxoplasmosis cerebral (Fecha del diagnóstico: / /)
- Retinitis por CMV (Fecha del diagnóstico: / /)
- Sarcoma de Kaposi (Fecha del diagnóstico: / /)
- Otra: (fecha del diagnóstico: / /)
- (fecha del diagnóstico: / /)
- (fecha del diagnóstico: / /)

- Diabetes
- Enfermedades cardiovasculares
- Coinfección con hepatitis B
- Coinfección con hepatitis C
- Insuficiencia renal (aguda o crónica)
- Insuficiencia hepática
- Trastorno mental (especificar):
- Otra (especificar):

Tratamiento de la reacción adversa a los medicamentos:

Ajuste de dosis

Retiro del ARV

Cambio del esquema terapéutico: Nuevo esquema: / / Fecha del cambio del esquema: / /

Otro medicamento usado para tratar la reacción adversa (especificar)

Otro (especificar)

Gravedad de la reacción adversa: <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Requiere hospitalización o la prolonga <input type="checkbox"/> Anomalía congénita o defecto congénito <input type="checkbox"/> Potencialmente mortal <input type="checkbox"/> Discapacidad o daño permanente <input type="checkbox"/> No es grave	
Resultados después del tratamiento de la reacción adversa a los medicamentos <input type="checkbox"/> Muerte debida a la reacción adversa a los medicamentos <input type="checkbox"/> Aún no se recupera <input type="checkbox"/> Recuperación con secuelas <input type="checkbox"/> Muerte no relacionada con la reacción adversa a los medicamentos <input type="checkbox"/> Recuperación <input type="checkbox"/> Recuperación sin secuelas <input type="checkbox"/> Desconocido	
Completado por: Correo electrónico: Firma:	Título: Teléfono: Fecha de notificación: / /
Por favor haga la notificación aunque: No esté seguro de que el producto causó el evento adverso O no tenga todos los detalles Persona a la que se le notifica: Médico, farmacéutico o enfermero Tiempo para notificar: Todos los formularios de notificación se deben rellenar cuanto antes y enviar a XXX de día XXX de cada mes. a persona designada introducirá los datos en la hoja de cálculo diseñada y la enviará a xxxx el día xx de cada mes. A quién se le envía: Nombre: Tel.: Fax: Correo electrónico: Para más información, contactar: Nombre: Tel.: Fax: Correo electrónico:	

Información importante

- Una reacción adversa grave a los medicamentos es una reacción adversa que puede causar una de las siguientes consecuencias: limita el tratamiento, causa la muerte, es potencialmente mortal, requiere hospitalización o la prolonga, causa discapacidad o daño permanente, causa anomalía congénita/defecto congénito.
- Un caso que lleva a que se interrumpa el tratamiento o que obliga a cambiar el medicamento o el esquema terapéutico debido a una reacción adversa también se considera una reacción adversa grave.

Medicamento antirretroviral	Toxicidad frecuente, reacción adversa	Manejo de la reacción adversa
DTG	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos del sistema nervioso central o síntomas mentales (insomnio, trastornos del sueño, ansiedad, depresión) • Reacciones de hipersensibilidad cutánea • Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria 	<p>Los trastornos del sistema nervioso central o los síntomas mentales son generalmente leves y remiten a las pocas semanas de iniciar el tratamiento.</p> <p>En caso de reacciones de hipersensibilidad cutánea, de reacciones persistentes sobre el sistema nervioso central o de reacciones adversas mentales: reemplazar por otro grupo farmacológico (EFV o los IP potenciados).</p> <p>El manejo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria consiste en tratar la infección que precisa atención urgente, y seguir con el TAR y las medidas complementarias que sean necesarias. Se tendrá en cuenta el uso de corticosteroides en algunas situaciones. El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria del sistema nervioso central puede ser una afección potencialmente mortal que con frecuencia requiere atención y asistencia urgentes.</p>

Definición de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria se refiere a una serie de afecciones infecciosas o inflamatorias asociadas a un empeoramiento clínico paradójico de los procesos infecciosos preexistentes causados por la recuperación de la capacidad de la persona de producir una respuesta inflamatoria tras el inicio del tratamiento antirretroviral (TAR). Se produce generalmente durante los dos primeros meses después de iniciar el TAR en pacientes con infección por el VIH con inmunodeficiencia grave y recuperación inmunitaria rápida (aumento rápido del recuento de CD4 y reducción de la carga viral). El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria se manifiesta clínicamente de dos formas. La primera se conoce como síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria "de desenmascaramiento" debido a la infección oportunista subyacente y un agente patógeno generalmente detectable. La segunda es el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria "paradójico" que se caracteriza por el recrudecimiento o la recaída de la infección tratada con éxito anteriormente y la marcada activación inmunitaria inducida por el antígeno con pocos o ningún patógeno detectable.

Este formulario de notificación no implica de ninguna manera que el personal de salud o el medicamento hayan causado la reacción adversa o el efecto colateral. Este formulario de notificación se almacenará en la base de datos de farmacovigilancia del programa nacional de lucha contra el sida

Para más información, contacte:

Organización Panamericana de la Salud
525 23rd Street, NW
Washington, D.C.
EE.UU.
www.paho.org