

# MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DEL ECUADOR

## TRANSICIÓN A NUEVOS ESQUEMAS TERAPÉUTICOS PARA EL VIH EN EL ECUADOR

La introducción de medicamentos que integren esquemas terapéuticos y co-formulaciones optimizadas, y la transición a las mismas, promoverán en el país, el uso de tratamientos antirretrovirales (TAR) más eficaces y duraderos, mejorando la calidad de la atención de la infección por el VIH a un mejor costo. Esta transición se sustenta en las orientaciones emitidas por la Organización Mundial de la Salud.

Equipo Técnico de elaboración:

Mgs. Marcela Salazar  
**Especialista de Enfermedades Infecciosas**

Mgs. Viviana Allauca  
**Especialista en enfermedades crónicas no transmisibles  
con Potencial Epidémico y Pandémico**

Mgs. Gabriela Yerovi  
**Analista de Proyectos**

Dr. Rodrigo Tobar  
**Gerente Estrategia Nacional de VIH/sida-ITS  
Ministerio de Salud Pública**

Quito, 03 de febrero de 2021

## TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	2
2. ANTECEDENTES	4
3. OBJETIVOS	5
4. ALCANCE	5
5. MARCO CONCEPTUAL	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
6. DESARROLLO	17
7. CONCLUSIONES	36
8. RECOMENDACIONES	36
9. BIBLIOGRAFÍA	38

## 1. INTRODUCCIÓN

En 1982, en EEUU se reportan los primeros casos del síndrome de inmunodeficiencia humana, en la actualidad son alrededor de 38 millones de personas viviendo con el VIH. El Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) en el año 1984 reportó el primer caso de VIH/Sida en el país, en el mismo año se crea el Programa Nacional de Prevención y Control de VIH/Sida-ITS (PNS).

A partir de 1987 se puso en marcha el Programa Mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre VIH/Sida, brindando apoyo técnico con el fin de ayudar a expandir servicios de tratamiento, atención y prevención en VIH. Gracias a la presión de los activistas y la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA), se redujo el tiempo de aprobación de las drogas para el sida. La primera droga antirretroviral en aprobarse fue la Zidovudina (AZT) (6).

En 1990, la OMS publica la primera guía para tratamiento de acuerdo a estadio clínico de esta enfermedad.

En 1996, en el marco de la XI Conferencia Mundial de Sida realizada en Vancouver, Canadá, se demostró la eficacia de la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (HAART), comúnmente llamado «cóctel», que permitía evitar la replicación del VIH, bajando así la mortalidad, costos sanitarios al evitar la hospitalización de pacientes, la disminución de cánceres e infecciones complicadas, lo que significa un mejor costo – beneficio (7).

A partir del 2001, la Asamblea general de Naciones Unidas convocó a la primera sesión especial sobre VIH/sida (UNGASS), en donde, la Organización Mundial de Comercio (OMC) acordó que, a pesar de las leyes de patente, los países en vías de desarrollo podrían comprar o manufacturar drogas genéricas. En el Ecuador a partir del año 2002 un grupo de 150 personas con VIH obtuvieron respuesta favorable a una petición de Medidas Cautelares exigiendo el acceso a tratamientos antirretrovirales, como parte de sus derechos a la salud y a la vida, ante la Comisión Interamericana de Derechos Humanos de la Organización de Estados Americanos (OEA), a partir de esa fecha; el Estado Ecuatoriano tiene la obligatoriedad y responsabilidad de entregar de forma continua y gratuita el tratamiento antirretroviral (8).

En el 2003, la OMS lanza la iniciativa global tres por cinco, la cual se comprometía en brindar tratamiento antirretroviral a 3 millones de personas en países en desarrollo para el año 2005. A partir de 2006, la OMS, ONUSIDA, el gobierno de EE.UU. y el Fondo Mundial anunciaron esfuerzos conjuntos para disponer de drogas antirretrovirales en países en vías de desarrollo de forma permanente (9).

Desde el 2009, cada vez mayor evidencia científica indica que mientras más pronto se inicie el tratamiento antirretroviral reduce el riesgo de morbilidad de VIH/TB y reduce la transmisión de TB y VIH. En junio 2010, la secretaria de Organismo de la Naciones Unidas

para el VIH/sida (ONUSIDA) y la OMS lanzaron la estrategia 2.0, una iniciativa diseñada para alcanzar y sostener acceso universal y maximizar los beneficios preventivos de la terapia antirretroviral. Además, la Guía de Tratamiento de la OMS recomienda el inicio de terapia antirretroviral lo más posible luego del diagnóstico de la persona afectada, iniciando el tratamiento antirretroviral a partir de que la persona con VIH tenga un número de 350 células de CD4 o de acuerdo con el estadio clínico del afectado. Además, a partir del año 2011, evidencia científica indica que un tratamiento temprano previene la infección de VIH por transmisión sexual en las parejas serodiscordantes (10).

La Estrategia Mundial del Sector de la Salud sobre VIH/sida 2011-2015 de la OMS alinea sus metas con la estrategia de ONUSIDA “llegando a cero” y con los compromisos universales que fueron: alcanzar acceso universal a la prevención, diagnóstico, tratamiento y cuidado para VIH y contribuir para alcanzar las Metas de Desarrollo del Milenio y su cumplimiento para el año 2015 (11)

La OMS, recomienda a partir del año 2013 que se deberá iniciar tratamiento antirretroviral a: toda persona infectada con VIH que tenga un conteo de CD4 igual o menor a 500 células por ul, gestantes que viven con VIH, parejas serodiscordantes, personas con tuberculosis o hepatitis B activas, o individuos con severa o avanzada condición médica y clínica de VIH.

A partir de Septiembre del 2015, la OMS recomienda el tratamiento antirretroviral inmediatamente luego del diagnóstico de VIH, sin importar la edad del afectado o su nivel de CD4, en el mismo año la Junta del Programa de las Naciones Unidas para VIH/sida (ONUSIDA) planteó las metas ambiciosas para ser alcanzadas en el año 2020, estas metas fueron: el 90% de personas que viven con VIH conozcan su estado, el 90% de personas diagnosticadas con VIH reciba tratamiento antirretroviral y el 90% de personas que están en tratamiento antirretroviral tenga carga viral suprimida (12).

## 2. ANTECEDENTES

Desde la aparición del primer caso de VIH en el Ecuador, en 1984, la epidemia ha mantenido una tendencia ascendente progresiva, por lo que hasta 2019, se estima que, en el Ecuador existen 47.206 casos acumulados de VIH/sida en toda la RPIS (Spectrum-ONUSIDA).

La epidemia en Ecuador es de tipo concentrada en grupos de población clave (GPC), con una mayor prevalencia en HSH (16,5 % en Quito y 11,2 % en Guayaquil) y en MTF (34,8 % en Quito y 20,7 % en Guayaquil).

De las PVV atendidos por la Red Pública Integral de Salud (RPIS), existe un total de 42.060 casos diagnosticados y en tratamiento. El MSP reporta 29.430, seguido por el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) con 12.326, las Fuerzas Armadas (FA) con 254, y la Policía Nacional (PN), con 50; con fecha corte mayo 2020.

Para el 2019, la ENVIH reporta que a nivel nacional las causas de cambios de medicamentos antirretrovirales se dieron en un 35% por intolerancia, efectos secundarios o interacciones medicamentosas, 40% por fracaso (terapéutico, virológico, o inmunológico), y refirió que un 20% de los cambios fueron para facilitar la adherencia y 5% otras causas como las comorbilidades.

Las reacciones adversas más reportadas eran metabólicas, en sistema nervioso central, gastrointestinales y dermatológicas; específicamente, las principales fueron: intolerancia gastrointestinal (diarrea, distensión abdominal, reflujo, náuseas, emesis), alteraciones del ánimo, lipodistrofia, dislipidemia y rash cutáneo. Los medicamentos que presentan mayor porcentaje de reacciones adversas son: Lopinavir, Efavirenz, Nevirapina y Zidovudina; también se evidenció una disminución del porcentaje de eventos secundarios asociados a la Zidovudina a partir del año 2018, debido a que los esquemas con este antirretroviral fueron menos formulados y prescritos.

El factor que se evaluó es la disminución de opciones que causan todos los cambios enunciamos, con la disminución en los medicamentos disponibles por grupo de acción para futuras opciones farmacológicas. Además, debe estimarse que la cronicidad de la infección ha prolongado el uso de todos los tratamientos, y ante la variabilidad de las estrategias terapéuticas y el tiempo de exposición aún no se conoce la durabilidad en la práctica clínica de los medicamentos más recientes, además a largo plazo con el aumento de una población envejecida en manejo con TAR, esto implicaría una sobrecarga en los sistemas de salud que tienen que garantizar un enfoque clínico y económico sustentable.

Con estos antecedentes, el MSP a través de la Estrategia Nacional de Prevención y Control del VIH/sida-ITS (ENVIH), propone este Plan Transición a nuevos esquemas terapéuticos para el VIH, en el marco de las recomendaciones emanadas por la OMS en el Ecuador.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. General

Implementar el Plan de Transición de Medicamentos ARV, anexo al Acuerdo Ministerial Nro. 00374 de la Guía Práctica Clínica 2019 – GPC.

#### 3.2. Específicos

Unificar los esquemas de tratamiento ARV, a nivel nacional, iniciando así la adquisición conjuntada con la RPIS, planificada y anticipada acorde a la demanda total.

Garantizar que el país mantenga un suministro continuo de fármacos ARV y la aplicación segura, rápida y eficiente según las directrices unificadas dispuestas en la GPC de VIH 2019.

Lograr que el segundo pilar de la cascada de atención, alcance la meta impulsada por ONUSIDA, apuntando poner fin a la epidemia como amenaza para la salud pública para el año 2030.

### 4. ALCANCE

El presente Plan de Transición y su ejecución alcanzará a todo el territorio nacional, incluyendo a las Instituciones de Salud que conforman la RPIS

#### 4.1. Contexto mundial del VIH

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) que fue identificado como tal en 1981, es un síndrome clínico grave, que se expresa en una severa depresión del sistema inmunológico, lo que trae como consecuencia que el organismo humano esté más indefenso ante las enfermedades infecciosas. El sida representa la última etapa clínica de la infección por el (VIH). Se puede aplicar una definición general de un caso de sida, a cualquier persona que sea positiva anticuerpos anti-VIH, y, además, tenga un conteo de células T CD4 + de 200 / células por mm<sup>3</sup> o menos, o bien una o más enfermedades oportunistas.

Según estimados del Programa Conjunto de Naciones Unidas para el Enfrentamiento del VIH/SIDA (ONUSIDA), a finales del año 2019 existían en el mundo 38 millones de personas infectadas.

Además, ONUSIDA, en su página web inserta como hoja informativa en la cual detalla las últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida.

Tabla Nro 1.  
**Estadísticas Mundiales sobre el VIH**

<b>DATOS INFORMATIVOS</b>
26,0 millones [25,1 millones–26,2 millones] de personas tenían acceso a la terapia antirretroviral (al cierre de junio 2020).
38,0 millones [31,6 millones–44,5 millones] de personas vivían con el VIH en todo el mundo (al cierre de 2019).
1,7 millones [1,2 millones–2,2 millones] de personas contrajeron la infección por el VIH (al cierre de 2019).
690.000 [500.000–970.000] de personas fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el sida (al cierre de 2019).
75,7 millones [55,9 millones–100 millones] de personas contrajeron la infección por el VIH desde el comienzo de la epidemia (al cierre de 2019).
32,7 millones [24,8 millones–42,2 millones] de personas fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el sida desde el comienzo de la epidemia (al cierre de 2019).
<b>Personas que viven con el VIH</b>
En 2019, 38,0 millones [31,6 millones–44,5 millones] de personas vivían con el VIH.
36,2 millones [30,2 millones–42,5 millones] adultos.
1,8 millones [1,3 millones–2,2 millones] niños (hasta 14 años).
El 81% [68–95%] de todas las personas que vivían con el VIH conocía su estado serológico con respecto al VIH.
Alrededor de 7,1 millones de personas no sabían que estaban viviendo con el VIH.
<b>Personas que viven con el VIH con acceso a la terapia antirretroviral</b>
Al cierre de junio de 2020, 26,0 millones [25,1 millones–26,2 millones] de personas tenían acceso a la terapia antirretroviral.
En 2019, 25,4 millones [24,5 millones - 25,6 millones] de personas tenían acceso a la terapia antirretroviral, en comparación con los 6,4 millones [5,9 millones - 6,4 millones] de 2009.
En 2019, el 67% [54–79%] de todas las personas que vivían con el VIH tuvieron acceso al tratamiento.
El 68% [54–80%] de los adultos mayores de 15 años que vivían con el VIH tuvieron acceso al tratamiento, así como el 53% [36–64%] de los niños de hasta 14 años.
El 73 % [60 % - 86 %] de las mujeres adultas mayores de 15 años tuvieron acceso al tratamiento; sin embargo, solo el 61 % [48 % - 74 %] de los hombres adultos de 15 o más años de edad lo tuvieron.
En 2019, el 85% [63%–100%] de las mujeres embarazadas que vivían con el VIH tuvieron acceso a medicamentos antirretrovíricos para evitar la transmisión del VIH a sus hijos.
<b>Nuevas infecciones por el VIH</b>
Desde el pico alcanzado en 1998, las nuevas infecciones por el VIH se han reducido en un 40%.
En 2019, se produjeron 1,7 millones [1,2 millones–2,2 millones] de nuevas infecciones por el VIH, en comparación con los 2,8 millones [2,0 millones–3,7 millones] de 1998.
Desde 2010, las nuevas infecciones por el VIH descendieron alrededor de un 23%, desde 2,1 millones [1,6 millones–2,9 millones] hasta 1,7 millones [1,2 millones–2,2 millones] en 2019.
Desde 2010, las nuevas infecciones por el VIH en niños descendieron un 52%, desde 310.000 [200.000–500.000] en 2010 hasta 150.000 [94.000–240.000] en 2019.

<b>Muertes relacionadas con el sida</b>
Desde el pico alcanzado en 2004, los casos de muertes relacionadas con el sida se han reducido en más de un 60%.
En 2019, alrededor de 690.000 [500.000 – 970.000] personas murieron de enfermedades relacionadas con el sida en todo el mundo, frente a los 1,7 millones [1,2 millones - 2,4 millones] de 2004 y los 1,1 millones [830.000 - 1,6 millones] de 2010.
La mortalidad por el sida ha disminuido un 39 % desde 2010.
<b>Mujeres</b>
Cada semana, alrededor de 5.500 mujeres jóvenes de entre 15 y 24 años contraen el VIH.
En África subsahariana, cinco de cada seis nuevas infecciones en adolescentes de entre 15 y 19 años afectan a niñas. Las mujeres jóvenes de entre 15 y 24 años tienen el doble de probabilidades de vivir con el VIH que los hombres.
Más de un tercio (35 %) de las mujeres de todo el mundo ha sufrido violencia física o sexual dentro de la pareja o violencia sexual fuera de la pareja en algún momento de su vida.
En algunas regiones, la probabilidad de contraer la infección por el VIH es 1,5 veces mayor en el caso de mujeres que han sufrido violencia física o sexual dentro de la pareja con respecto a aquellas que no han sufrido ese tipo de violencia.
Las mujeres y las niñas representaron aproximadamente el 48 % del total de nuevas infecciones por el VIH en 2019. En África subsahariana, las mujeres y las niñas representaron el 59 % del total de nuevas infecciones por el VIH.
<b>90-90-90</b>
En 2019, el 81% [68–95%] de personas que vivían con el VIH conocían su estado.
Entre las personas que conocían su estado, el 82% [66–97%] tenían acceso al tratamiento.
Y, entre las personas que tenían acceso al tratamiento, el 88% [71–100%] habían logrado la supresión viral.
De toda la gente que vive con el VIH, el 81% [68–95%] conocían su estado, el 67% [54–79%] tenían acceso al tratamiento y el 59% [49–69%] tenían una carga viral indetectable, en 2019.
<b>Grupos de población clave</b>
Los grupos de población clave y sus parejas sexuales representan:
El 62 % de las nuevas infecciones por VIH a nivel mundial.
El 99 % de las nuevas infecciones por VIH en Europa del Este y Asia Central.
El 97 % de las nuevas infecciones por VIH en Oriente Medio y África del Norte.
El 96 % de las nuevas infecciones por VIH en Europa Occidental y Central y Norteamérica.
El 98 % de las nuevas infecciones por VIH en Asia y el Pacífico.
El 77 % de las nuevas infecciones por VIH en América Latina.
El 69 % de las nuevas infecciones por VIH en África Occidental y Central.
El 60 % de las nuevas infecciones por VIH en el Caribe.
El 28 % de las nuevas infecciones por VIH en África Oriental y Sudáfrica.
<b>El riesgo de contraer el VIH es:</b>
26 veces mayor entre los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres,
29 veces mayor entre las personas que se inyectan drogas,
30 veces mayor para los/las trabajadores/as sexuales,
13 veces mayor para las personas transgénero.
<b>El VIH y la tuberculosis (TB)</b>

La TB sigue siendo la principal causa de muerte entre las personas que viven con el VIH y representa alrededor de una de cada tres muertes relacionadas con el sida.

En 2018, 10,0 millones [9,0 millones–11,1 millones] de personas desarrollaron tuberculosis, de las cuales el 9% vivían con el VIH.

Las personas que viven con el VIH y no presentan síntomas de tuberculosis necesitan la terapia preventiva contra la tuberculosis, que disminuye el riesgo de desarrollar dicha enfermedad y reduce las tasas de mortalidad de la tuberculosis y el VIH en un 40% aproximadamente.

Se calcula que el 44 % de las personas que viven con el VIH y la tuberculosis no son conscientes de la coinfección y por tanto no reciben atención.

#### **Inversiones**

A finales de 2019, había 18.600 millones de dólares estadounidenses (en dólares constantes de 2016) disponibles para la respuesta al sida en los países de ingresos bajos y medianos, casi 1.300 millones menos que en 2017.

Alrededor del 57% del total de los recursos destinados al VIH en dichos países en 2019 procedió de fuentes nacionales.

ONUSIDA estima que se necesitarán 26.200 millones de dólares estadounidenses (en dólares constantes de 2016) para la respuesta al sida en 2020

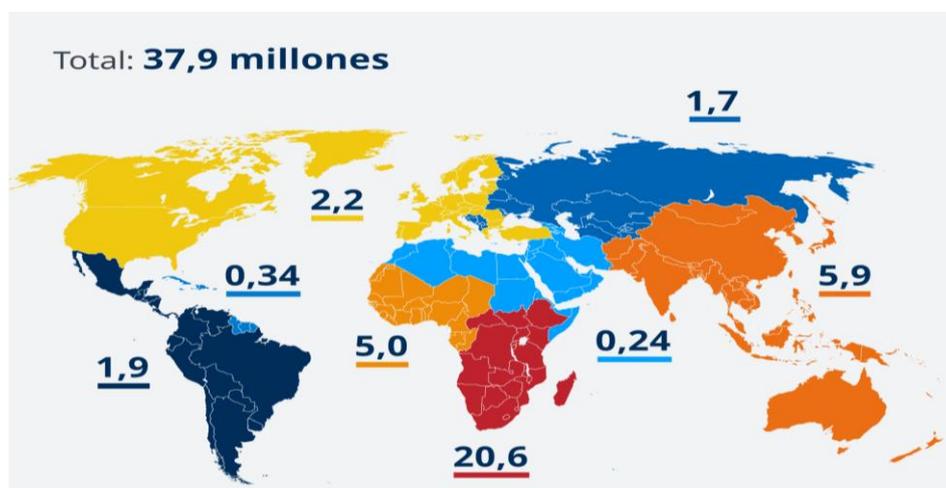
Fuente: ONUSIDA. Resumen mundial de la epidemia VIH/SIDA, diciembre 2020. (3).

A más de 35 años después que comenzó la epidemia de VIH, los países han tenido que adaptarse a los cambios del entorno global con el fin de potenciar acciones innovadoras para lograr mayor eficiencia y mejores resultados para volver más ágil y efectiva la respuesta al VIH. Ahora se tiene por delante un nuevo horizonte: dar fin a la epidemia en cuanto amenaza para la salud pública, y en ese sentido es que surge el concepto de la “respuesta acelerada”, la cual conlleva dar virajes en la forma en que se ha estado abordando el tema, verbigracia: concentrar los esfuerzos, utilizar mejores datos para mapear geográficamente y lograr alcanzar a las personas en los lugares donde se producen más nuevas infecciones por VIH y donde se necesiten más servicios.

El tratamiento antirretroviral constituye uno de los mayores avances en la medicina moderna, ha evitado la muerte de millones de personas y ha frenado la expansión de la epidemia por VIH, el objetivo principal de este tratamiento es tener un control estable de la replicación viral y la prevención de la inmunodeficiencia; pero hasta el momento el tratamiento farmacológico no elimina por completo la infección por el VIH, existen reservorios naturales de la enfermedad; lugares en donde se encuentran células infectadas con infección latente. Por tanto, el manejo farmacológico de esta enfermedad conlleva nuevos retos, como es lograr la reducción significativa de reservorios virales (curas funcionales). Varios estudios han demostrado que iniciando el tratamiento lo más pronto posible luego de su diagnóstico, éste favorece a menor daño y mejor sobrevida de la persona infectada por el virus.

Grafico Nro. 1

PVV en el mundo (millones)



Fuente: ONUSIDA - 2018

#### 4.2. Contexto nacional del VIH

Anualmente el MSP reporta alrededor de 4.320 casos nuevos diagnosticados, esta tendencia se ha mantenido los 6 últimos años; excepto en 2020, debido a la pandemia de Covid19 y su repercusión en el tamizaje de nuevos casos y por ende la oferta de la prueba de VIH se ha visto disminuida.

Tabla Nro. 2

Casos de VIH/sida nuevo diagnosticados en Ecuador por provincia 2019

PROVINCIA	TOTAL	%
AZUAY	119	2,75
BOLIVAR	12	0,28
CAÑAR	40	0,93
CARCHI	22	0,51

<b>CHIMBORAZO</b>	<b>55</b>	<b>1,27</b>
<b>COTOPAXI</b>	<b>41</b>	<b>0,95</b>
<b>EL ORO</b>	<b>257</b>	<b>5,95</b>
<b>ESMERALDAS</b>	<b>295</b>	<b>6,83</b>
<b>GALAPAGOS</b>	<b>1</b>	<b>0,02</b>
<b>GUAYAS</b>	<b>1314</b>	<b>30,42</b>
<b>IMBABURA</b>	<b>51</b>	<b>1,18</b>
<b>LOJA</b>	<b>48</b>	<b>1,11</b>
<b>LOS RÍOS</b>	<b>192</b>	<b>4,44</b>
<b>MANABÍ</b>	<b>289</b>	<b>6,69</b>
<b>MORONA SANTIAGO</b>	<b>58</b>	<b>1,34</b>
<b>NAPO</b>	<b>13</b>	<b>0,30</b>
<b>ORELLANA</b>	<b>30</b>	<b>0,69</b>
<b>PASTAZA</b>	<b>29</b>	<b>0,67</b>
<b>PICHINCHA</b>	<b>906</b>	<b>20,97</b>
<b>SANTA ELENA</b>	<b>129</b>	<b>2,99</b>
<b>SANTO DOMINGO</b>	<b>179</b>	<b>4,14</b>
<b>SUCUMBIOS</b>	<b>105</b>	<b>2,43</b>
<b>TUNGURAHUA</b>	<b>119</b>	<b>2,75</b>
<b>ZAMORA CHINCHIPE</b>	<b>16</b>	<b>0,37</b>
<b>TOTAL</b>	<b>4320</b>	<b>100</b>

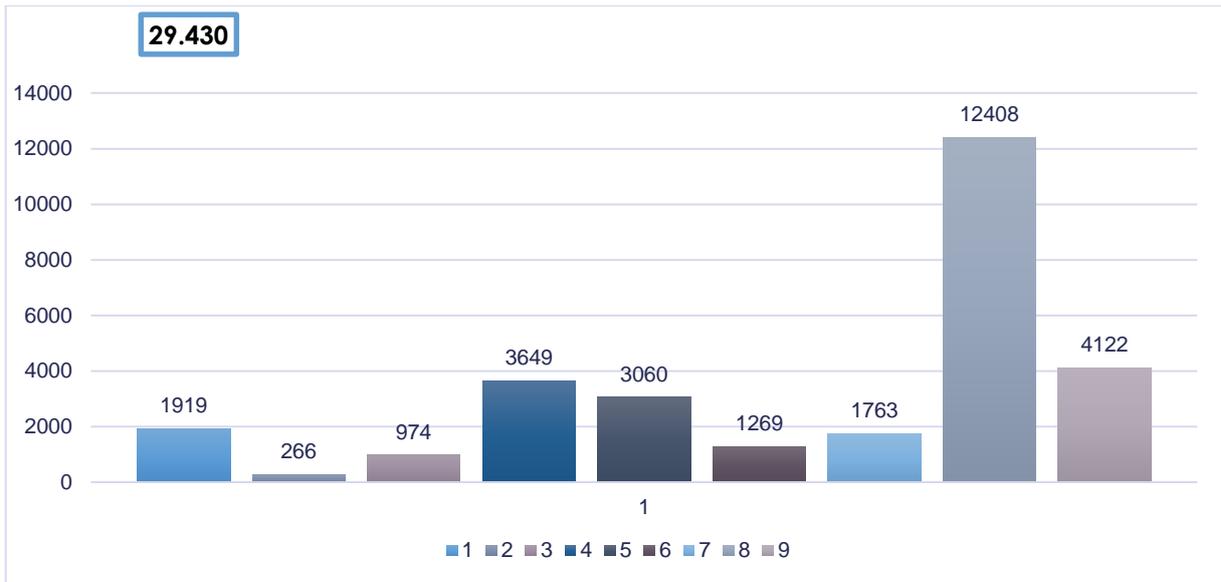
Elaborado: ENVIH

En la tabla Nro. 2, se visibiliza los nuevos casos diagnosticados reportados por provincia durante el año 2019, que la gran mayoría de estos se encuentran en la provincia del Guayas ubicada en la región Costa del Ecuador, seguido por los notificados en la provincia de Pichincha, de la región Sierra.

De acuerdo a la nueva estructura geopolítica administrativa vigente a partir del año 2012, el Ecuador se encuentra distribuido en nueve Coordinaciones Zonales de Salud (CZS), donde se encuentran ubicadas las Unidades de Atención Integral (UAI) del MSP, en el cuadro Nro. 1 se puede observar el número de casos acumulados a julio de 2020 de PVV (29.430) en tratamiento en el MSP.

Cuadro Nro. 1

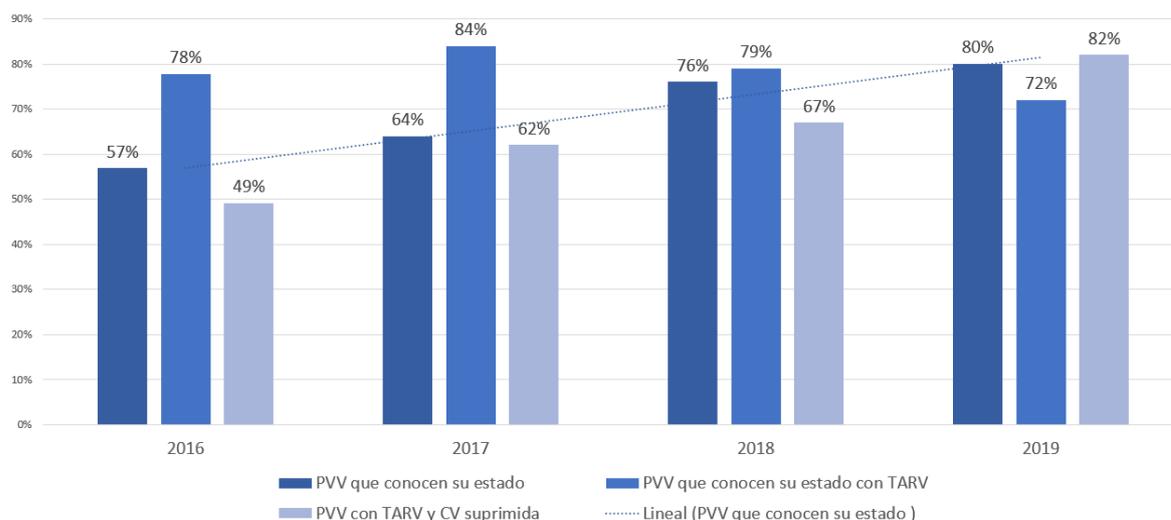
**Número de PVV en tratamiento en el MSP distribuidos por Coordinaciones Zonales de Salud.**



Elaborado: ENVIH

Cuadro Nro.2

**Cascada de Atención de VIH en el Ecuador, 2016-2019**



Elaborado: ENVIH – SVE- SM&E - UTG FM

Según los datos demostrados en la cascada de atención (cuadro Nro. 2), Ecuador ha incrementado el diagnóstico en comparación de años anteriores (2016: 57%, 2017: 64%, 2018: 76%) debido a la implementación del algoritmo diagnóstico en el primer nivel de atención y trabajo comunitario con sociedad civil, el mismo que evidencia frutos para alcanzar los objetivos planteados por ONUSIDA; así mismo se ha realizado esfuerzos para vincular a Unidades de Atención Integral a las personas diagnosticadas con VIH para que puedan recibir tratamiento oportuno y controles con CD4 y Carga Viral, sin embargo es necesario aunar esfuerzos con la sociedad civil y la red pública y complementaria de Salud para incrementar el porcentaje de personas que reciben tratamiento antirretroviral y se mantengan con carga viral suprimida.

**5. MARCO CONCEPTUAL**

La implementación del tratamiento con medicamentos antirretrovirales cambió para siempre el comportamiento de la historia natural del VIH, los desenlaces como la prevalencia de infecciones oportunistas y la mortalidad en los pacientes. El objetivo del esquema farmacológico es inhibir la replicación viral, y como consecuencia se logra reconstituir el sistema inmunológico sin el daño a los linfocitos CD4+ por el virus, lo cual ha aumentado la expectativa de vida de las personas y ha tenido una mayor incidencia en enfermedades relacionadas con la edad, como las enfermedades metabólicas, cardiovasculares y renales. Sin embargo, el tratamiento antirretroviral (TAR) puede fracasar por diversos factores como el nivel de toxicidad, los efectos adversos de los antirretrovirales, las alteraciones en la absorción, la resistencia viral primaria, o la resistencia adquirida por dificultades en adherencia.

Por lo cual, se debe descartar causas no relacionadas con la resistencia antes de indicar un cambio en el esquema, ya que cuando se cambia una terapia antirretroviral se puede llegar a limitar futuras opciones, y es allí donde las conductas del personal tratante deben ser las más acertadas. Un cambio inadecuado puede generar un fracaso terapéutico, resistencia viral, aumento innecesario de los efectos secundarios e incremento en los costos de atención. Siempre hay riesgos en los cambios que se puedan dar en el manejo antirretroviral, como efectos a corto y a largo plazo, desde las reacciones adversas hasta los cambios de tipo sistémico y metabólico.

Se ha reportado que las causas de cambios en los esquemas y su abandono suelen estar relacionadas con efectos adversos de los fármacos, fatiga por parte del paciente hacia la toma del tratamiento, o factores relacionados al estilo de vida de los pacientes; sin embargo, otro tipo de factores pueden también modificar las decisiones sobre cambios terapéuticos en diferentes áreas, como en África donde un cambio de política tuvo un impacto significativo que se asoció con el tipo de tratamiento, el año de tratamiento, el sexo y la etapa de la enfermedad.

Y esta tendencia es más evidente a lo largo del tiempo; en España por ejemplo hace más de un decenio el tiempo promedio de duración del primer esquema antirretroviral era de 427 días, y los principales motivos de cambio del primer tratamiento antirretroviral (TAR), eran efectos secundarios (47%), fracaso terapéutico (9%), abandono voluntario (6%), simplificación TAR (7%); 15% eran pérdidas de seguimiento y tan solo el 9% continuaba con el primer tratamiento al final del periodo; pero ahora el acceso a nuevos y más seguros fármacos, ha permitido que los profesionales encargados cambien el enfoque del manejo del paciente hacia la simplificación de los esquemas con un 37% como causa de cambio en la misma región.

De otro lado; Brasil, que ha tenido una historia de acceso a medicamentos diferente al resto de Latinoamérica, reportó en 2017 que el medicamento más cambiado fue el efavirenz, con un tiempo promedio de modificación del esquema antirretroviral de 120 días, y con las reacciones adversas como la causa más prevalente. (2)

En este contexto; los continuos avances tecnológicos, así como las estrategias de comercialización y distribución han permitido introducir continuamente nuevos medicamentos; las alternativas para cambiar un tratamiento por causas diferentes al fracaso virológico son más accesibles. Tener al alcance más opciones que permitan cambios exige un mejor análisis, que permita conocer el entorno individual, e introspección científica de opciones futuras.

## 5.1. Terapia Antiretroviral

La terapia antirretroviral esta específicamente diseñada para impedir la replicación del VIH dentro del organismo y así evitar que disminuya el número de células CD4, las células atacadas por el virus. Si los fármacos resultan eficaces, el VIH ya no puede infectar nuevas células al mismo ritmo, lo que preserva los niveles de células CD4 de modo que el sistema inmunitario puede seguir ejerciendo su función de defensa del organismo.

De esta manera, se impide o al menos se contribuye a ello que se desarrollen las infecciones y los cánceres oportunistas que tienen lugar cuando el sistema inmunitario se encuentra demasiado debilitado por el virus. Sin embargo, cabe tener en cuenta que los antirretrovirales no consiguen erradicar la infección del organismo, por lo que es muy importante tomar los medicamentos tal como han sido prescritos para mantener el virus bajo control.

Hoy día disponemos de un amplio número de fármacos antirretrovirales para tratar el VIH. Aunque se ha simplificado, su toma sigue requiriendo seguir ciertas pautas, que son diversas para cada medicación, como también lo son sus posibles efectos adversos.

Los fármacos antirretrovirales disponibles en la actualidad actúan en dos niveles del ciclo replicativo del VIH: inhiben la transcriptasa inversa, bloqueando la síntesis de la cadena ADN viral e inhiben la proteasa del VIH, evitando la formación de proteínas estructurales del VIH, necesarias para la formación de partículas virales maduras. El genoma del VIH está formado por aproximadamente 10.000 nucleótidos, por lo que la transcriptasa inversa (TI) debe completar 20.000 reacciones de incorporación de nucleótido para generar ADN a partir de una molécula de ARN; la inhibición de cualquiera de estos 20.000 pasos conduce a una infección abortiva, por ello la transcripción inversa es una de las dianas terapéuticas más significativas. (4)

Por lo cual, es muy importante el tratamiento antirretroviral inicial, el cual consiste en una combinación de, como mínimo, tres fármacos con pocos efectos secundarios.

Actualmente, se recomienda administrar el tratamiento antirretroviral a todas las personas diagnosticadas de infección por el VIH independientemente de cuál sea su recuento de células CD4.

La toma adecuada de la medicación es la clave del éxito del tratamiento, porque si esta es tomada de forma irregular favorece la progresión de la infección y la disminución de las células CD4. Además, aumenta el riesgo de que el virus se haga resistente a los fármacos antirretrovirales, lo que disminuye las opciones de encontrar un tratamiento eficaz.

Por lo tanto, es importante que cualquier persona con el VIH se sienta predispuesta antes de empezar el tratamiento y esté plenamente convencida de la importancia de tomarlo correctamente, toda vez que, en la actualidad es un tratamiento indefinido.

Dentro de los principales objetivos para cubrir las metas planteadas en la cascada y atención integral del VIH, es lograr que al menos el 90% de las personas que se encuentran con diagnóstico de VIH accedan a tratamiento antirretroviral, e iniciar este tratamiento lo más pronto posible luego de su diagnóstico sin importar el recuento de linfocitos T CD4; además vincularlas al sistema de salud y alcanzar la indetectabilidad viral, mejorando así la calidad de vida de estas personas.

Para esto la OMS recomienda adoptar esquemas de tratamiento que cumplan los siguientes criterios:

- ✓ Alta potencia y robustez.
- ✓ Baja toxicidad
- ✓ Alta barrera genética para evitar resistencias farmacológicas
- ✓ Poder usar el esquema en varios tipos de poblaciones

- ✓ Bajo costo

## 5.2. Contexto de la transición en el Ecuador

### Medicamentos Antirretrovirales y esquemas de tratamiento en el MSP

Actualmente, en el país se encuentran disponibles fármacos antirretrovirales que actúan en dos niveles del ciclo replicativo del VIH: inhibidores de la transcriptasa inversa; e inhibidores de la proteasa del VIH, a continuación, se los detalla:

Tabla Nro. 3  
Medicamentos ARV y esquemas de tratamiento en el MSP:

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN)	Inhibidores de la Transcriptasa Inversa análogos de los no nucleósidos (ITIANN)	Inhibidores de la Proteasa (INP)	Inhibidores de la Integrasa (INI)
Abacavir 300 mg	Nevirapina Solución oral, 50m g/5ml	Lopinavir + ritonavir 80mg + 20 mg solución oral	Raltegravir 400 mg
Abacavir Solución oral, 50 mg/5ml	Nevirapina 200 mg	Lopinavir 200mg + Ritonavir 50mg	Dolutegravir 50 mg
Zidovudina 100 mg	Efavirenz 200 mg	Atazanavir 300mg + Ritonavir 100mg	
Zidovudina 300 mg	Efavirenz 600 mg	Darunavir 600 mg	
Zidovudina Solución oral, 50 mg/5ml Zidovudina IV	Etravirina 100 mg	Ritonavir 100 mg	
Lamivudina Solución oral, 50 mg/5ml			
Lamivudina 150 mg			
Emtricitabina 200 mg			
Tenofovir Diproxil fumarato 300 mg			

Elaborado: ENVIH

Además, presenta las siguientes co-formulaciones disponibles:

### Medicamentos ARV Co- formulados en el MSP:

Abacavir 600mg + Lamivudina 300 mg
Atazanavir 300mg + Ritonavir 100mg
Lopinavir 200mg + Ritonavir 50mg
Zidovudina 300+ Lamivudina 150 mg
Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 m g + Emtricitabina 200 mg
Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg + Emtricitabina 200 mg + Efavirenz 600mg

### 5.3. Inicio de TAR en adultos y adolescentes

En la actualidad siguiendo con un control y monitoreo continuo se está llevando a cabo el plan de la transición establecido por esta Cartera de Estado en el año 2019, con la inclusión de nuevos fármacos antirretrovirales de gran potencia, barrera genética alta frente al desarrollo de farmacoresistencia del VIH (FRVIH), toxicidad baja y costo reducido que podría representar un ahorro considerable para los presupuestos nacionales de salud en nuestro país.

La ENVIH se aprovisiona de manera anual y anticipada de medicamentos arriba detallados, bajo modalidades de adquisición local e internacional, por lo cual, a octubre 2020, se cuenta con los siguientes medicamentos con tiempo de abastecimiento monitoreado de manera contante para evitar interrupciones o sobre stock demandas:

**Cuadro Nro. 5**  
**Abastecimiento octubre 2020 de la ENVIH**

<i>Medicamento Antirretroviral</i>	<i>Tiempo de Abastecimiento (meses)</i>
Abacavir 300 mg	9
Abacavir 20mg/mL	4
Abacavir + Lamivudina 600 mg / 300 mg	16
Darunavir 600 mg	5
Dolutegravir 50 mg	8
Efavirenz 200 mg	10
Efavirenz 600 mg	20
Etravirina 100 mg	8
Lamivudina 50 mg / 5 mL	0
Lamivudina 150 mg	6
Lopinavir + Ritonavir 80 mg/20 mg X 160 mL	7
Lopinavir + Ritonavir 200 mg / 50 mg	6
Nevirapina 50 mg / 5 mL	3
Nevirapina 200 mg	14
Raltegravir 400 mg	5
Ritonavir 100 mg	4
Tenofovir 300 mg + Emtricitabina 200 mg	4
Tenofovir 300 mg + Emtricitabina 200 mg + Efavirenz 600 mg	5
Tenofovir disoproxilo 300 mg	10
Tenofovir 300mg + Lamivudina 300mg Dolutegravir 50mg	2
Zidovudina 50 mg / 5 mL	10
Zidovudina 10 mg mL	8
Zidovudina 100 mg	16
Zidovudina 300 mg	5
Zidovudina 300mg + Lamivudina 150 mg	10

## 6. DESARROLLO

### 6.1 Puntos clave que se han considerado para una transición segura hacia los nuevos antirretrovirales de primera línea.

El presente plan pretende enfocar la adopción progresiva en la que actualmente el Ecuador se está orientando para realizar la transición a nuevos esquemas terapéuticos para el tratamiento de la infección por VIH recomendados por la OMS.

En las directrices de la OMS sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento de la infección por el VIH se recomienda adoptar esquemas terapéuticos con ARV de gran potencia, barrera genética alta frente al desarrollo de farmacoresistencia del VIH (FRVIH), toxicidad baja y costo reducido.

La adopción de mejores esquemas puede mejorar la adhesión al tratamiento, las tasas de supresión viral y la calidad de vida de las personas con infección por el VIH. Estos beneficios disminuirán la presión sobre los sistemas de salud a medida que la disminución de la tasa de fracaso virológico con los nuevos tratamientos reduzca el riesgo de FRVIH y de transmisión del VIH. Además, la transición hacia los nuevos fármacos antirretrovirales de menor costo podría representar un ahorro considerable para los presupuestos nacionales de salud en todo el mundo.

#### Cuadro Nro 3.

#### Resumen de los perfiles de optimización de los nuevos ARV recomendados en las directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre los ARV: análisis comparativo

Criterios de optimización		DTG	EFV400	DRV/r	RAL
<b>Eficacia y seguridad</b>	Gran potencia antirretroviral	✓	✓	✓	✓
	Toxicidad baja	✓	✓	✓	✓
	Barrera genética alta frente a la resistencia del VIH	✓	✓	✓	✓
<b>Simplificación</b>	Disponible como combinación genérica en dosis fijas	✓	✓	✓	✓
	Bajo número diario de pastillas	✓	✓	✓	✓
<b>Armonización</b>	Uso en embarazadas	?	?	✓	✓
	Uso en niños	?	✓	✓	✓
	Uso en la tuberculosis asociada al VIH	?	?	✓	✓
	Pocas interacciones medicamentosas	✓	✓	✓	✓
<b>Costo</b>	Precio bajo	✓	✓	✓	✓

✓ Sí    ✓ No? estudios en curso

DTG= dolutegravir; EFV400= efavirenz en dosis baja; DRV/r= Darunavir/ritonavir; RAL= raltegravir

Elaborado: ENVIH (5)

## 6.2. Consideraciones clínicas acerca de los nuevos antirretrovirales que se emplearan en el Ecuador a partir del segundo semestre del año 2020.

El Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS) y las guías de la Sociedad Clínica Europea de SIDA han recomendado varios terceros agentes para el tratamiento de la infección por VIH:

- ✓ atazanavir, darunavir potenciados con ritonavir,
- ✓ efavirenz, elvitegravir potenciado con cobicistat,
- ✓ **raltegravir, dolutegravir y rilpivirina.**

En relación al tercer grupo mencionado, que corresponde a los INI se obtiene las siguientes conclusiones al comparar el raltegravir y elvitegravir con el dolutegravir:



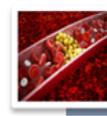
### supresión virológica

- No es diferente a Raltegravir ni Elvitegravir con respecto a desenlaces de supresión virológica y cambio en los niveles de CD4.



### eventos adversos

- No tuvo diferencias significativas en el reporte de eventos adversos comparados con raltegravir y elvitegravir.



### perfil lipídico

- No tuvo diferencia significativa en cuanto a cambios en el perfil lipídico comparado con raltegravir y elvitegravir, **excepto** en el incremento de triglicéridos en el que raltegravir tuvo un mejor resultado.

Elaborado: ENVIH

La OMS desde el año 2016 en su guía denominada “*Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection*” recomienda iniciar lo más pronto posible el tratamiento antirretroviral e incluye al DTG como parte de los esquemas de tratamiento alternativos de primera línea.

Adicionalmente, al comparar Dolutegravir de 50mg frente a Efavirenz de 600mg, ha mostrado tener las siguientes ventajas:

**Gráfico 1.**

Ventajas de DTG vs EFV 600 mg



Elaborado: ENVIH

En este contexto, la ENVIH reconoció las siguientes ventajas del DTG frente a los antirretrovirales empleados actualmente que son:

- ✓ Presenta una mayor tolerabilidad
- ✓ Eficacia antirretroviral más alta
- ✓ Menores tasas de interrupción del tratamiento
- ✓ Mejor barrera genética frente a la resistencia
- ✓ Menos interacciones medicamentosas que otros antirretrovirales.

Por lo que, con el objetivo de disponer del medicamento DTG, se realizó la búsqueda en el portafolio de productos catalogados y avalados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y se encontró disponible tanto en presentación individual, como en co-formulación del fármaco:

ANTIRETROVIRAL MEDICINES MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES					
LONG TERM AGREEMENT VALID UNTIL DECEMBER 31st. 2021 ACUERDO A LARGO PLAZO VALIDO HASTA EL 31 DICIEMBRE 2021					
Item No.	International Nonproprietary Name (INN)/ Denominación Común Internacional (DCI)	Strength / Concentración	Pharmaceutical form / Forma Farmacéutica	Packing/ Empaque	Price / Precio (USD\$)
1	ABACAVIR	300MG	TABLETS	BOTTLE/60	\$9.30
2	ABACAVIR	60MG	DISPERSABLE TABLETS	BOTTLE/60	\$4.72
3	ABACAVIR + LAMIVUDINE	60MG + 30MG	DISPERSABLE TABLETS	BOTTLE/60	\$4.00
4	ABACAVIR + LAMIVUDINE	120MG + 60MG	SCORED DISPERSABLE TABLETS	BOTTLE/30	\$3.10
5	ABACAVIR + LAMIVUDINE	120MG + 60MG	SCORED DISPERSABLE TABLETS	BOTTLE/60	\$7.10
6	ABACAVIR + LAMIVUDINE	600MG + 300MG	TABLETS	BOTTLE/30	\$9.20
7	ATAZANAVIR	200MG	CAPSULES	BOTTLE/60	\$20.00
8	ATAZANAVIR	300MG	CAPSULES	BOTTLE/30	\$17.00
9	ATAZANAVIR + RITONAVIR	300MG+ 100MG	TABLETS	BOTTLE/30	\$16.75
	DARUNAVIR	75MG	TABLETS	BOTTLE/480	\$65.00
	DARUNAVIR	400MG	TABLETS	BOTTLE/60	\$33.80
	DARUNAVIR	600MG	TABLETS	BOTTLE/60	\$60.00
13	DOLUTEGRAVIR	50MG	TABLETS	BOTTLE/30	\$3.30
14	DOLUTEGRAVIR + LAMIVUDINE + TENOFOVIR	50MG + 300MG + 300MG	TABLETS	BOTTLE/30	\$6.00
15	DOLUTEGRAVIR + LAMIVUDINE + TENOFOVIR *(No carton)	50MG + 300MG + 300MG	TABLETS	BOTTLE/30	\$3.75
16	EFAVIRENZ	200MG	DOUBLE SCORED TABLETS	BOTTLE/90	\$9.30
17	EFAVIRENZ	200MG	SINGLE SCORED TABLETS	BOTTLE/90	\$6.40
18	EFAVIRENZ	600MG	TABLETS	BOTTLE/30	\$3.00

DOLUTEGRAVIR + LAMIVUDINA+ TENOFOVIR FRASCO X 30 TAB \$5.75

DOLUTEGRAVIR FRASCO X 30 TAB \$3.80

Elaborado: ENVIH

Cómo parte del proceso, se realizó la consolidación de la información disponible y la comparación de costos entre medicamentos ARV de los diferentes proveedores de esta Cartera de Estado, en el siguiente cuadro:

#### Cuadro Nro. 4

#### Comparativo de precios según modalidad de adquisiciones de medicamentos ARV en Ecuador 2020

NRO .	NOMBRE GENÉRICO	FF	[ mg]	PRESENTACIÓN X FRASCO	PRECIO WAMBO (FRASCOS)	PRECIO OPS + 5% GASTOS ADMINISTRATIVOS Y LOGISTICOS	PRECIO LOCAL CE (FRASCOS )	PRECIO LOCAL SIE
1	Darunavir	Sólido oral	600 mg	60	\$ 55,50	\$ 54,6	\$ 76,80	\$ 160,00
2	Dolutegravir	Sólido oral	50mg	30	\$ 3,20	\$ 3,4	\$ 189,00	\$ 189,00
3	Efavirenz	Sólido oral	600 mg	30	\$ 2,50	\$ 2,6	\$ 3,94	\$ 30,00
4	Raltegravir	Sólido oral	400 mg	60	\$ 55,40	\$ 277,2	\$ 208,80	N/A
5	Tenofovir / Emtricitabina / Efavirenz	Sólido oral	300 mg / 200 mg / 600 mg	30	\$ 6,40	\$ 6,09	\$ 12,45	\$ 90,00
6	Tenofovir / Lamivudina / Dolutegravir	Sólido oral	300 mg / 300 mg / 50 mg	30	\$ 5,30	\$ 5,6	N/A	N/A

FF= Forma Farmacéutica; [ ]= concentración; CE= Catálogo Electrónico; SIE= Subasta Inversa

Elaborado: ENVIH

Tomando en referencia las recomendaciones de la OMS y lo expuesto en la GPC del VIH del año 2019, durante el mes de diciembre del mismo año, se convoca a la mesa técnica para levantar el proceso de estimación y programación para el año 2020, donde se consideró la adopción de nuevas opciones de antirretrovirales en los esquemas de tratamiento de la infección por el VIH incluyendo al dolutegravir (DTG) como de fármaco de elección en primera línea.

### 6.3. El primer momento de transición

El equipo técnico de la ENVIH/sida del MSP; consideró que, para los pacientes sin tratamiento previo, se debería incluir típicamente una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa de análogos de nucleósidos (ITIAN) con uno o más fármacos de las clases más potentes como tercer agente.

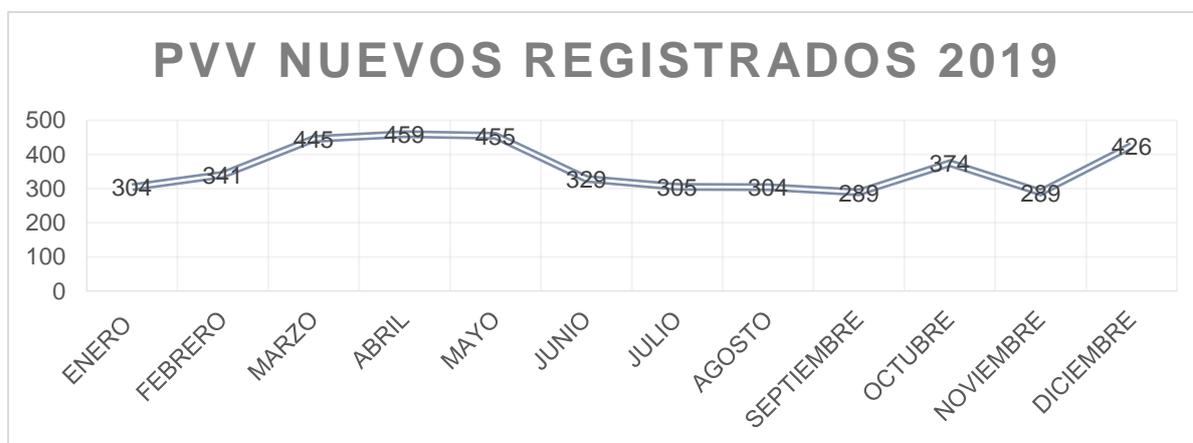
Por lo que con base en la información desplegada de la Tabla Nro. 3 de los “Casos de VIH/sidas nuevos diagnosticados en Ecuador por provincia 2019” que muestra que en ese año se registran 4.320 PVV nuevos, la estimación de la necesidad para uso del medicamento Tenofovir + Lamivudina + Dolutegravir (TDF + 3TC + DTG) se desarrolló a partir del método demográfico que tiene como objetivo atender a partir de datos de prevalencias o porcentajes de población con o en riesgo de incurrir en un problema de salud determinado, y se estiman los requerimientos a partir de los esquemas de tratamiento respectivos.

Para la preparación de la de estimación, se tomó como fuente de información los casos notificados disponibles validados en la Plataforma de Registro de Atención en Salud (PRAS) hasta el mes de octubre de 2019, estas notificaciones corresponden a individuos que serían la población objetivo.

A partir de esta información, se ejecutó una proyección lineal con el fin de ajustar los datos hasta el mes de diciembre 2019, obteniéndose un promedio de notificaciones que permitió planificar el abastecimiento del TDF + 3TC + DTG durante 12 meses.

**Gráfico 2.**

**PVV nuevos registrados en el año 2019**



Elaborado: ENVIH

La necesidad de adquisición del medicamento TDF + 3TC + DTG, se elevó hacia la OPS en el mes de enero 2020, considerándose varios aspectos tales como:

- ✓ Valor significativamente más bajo que el de marca disponible en el país.
- ✓ Stock en bodega de Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenz de 12 meses a diciembre de 2020, para abastecimiento regular a toda la población en esquema de primera línea.
- ✓ Periodo de tiempo de respuesta ante solicitud de requerimiento por parte de OPS específico para este co-formulado (12 semanas) + periodo de tiempo de desaduanización (3 semanas) + periodo de tiempo logístico y de movilización hacia la bodega central del MSP (1 semana) + Recepción técnico - administrativa (8 días).

Por lo que se planteó un stock de seguridad que comprende también el tiempo de reposición de 6 meses.

#### 6.4. Análisis de costos

A continuación, se determinan las razones que permitieron iniciar con la implementación del Plan de Transición de medicamentos ARV, en el país.

#### La nueva triada (TDF + FTC + DTG) vs la actual (TEF + 3TC +EFV).

A partir del año 2013 el Ecuador opta por transitar hacia el co-formulado (TEF + 3TC +EFV), por las ventajas de hasta ese entonces, por lo que este medicamento se adquirió desde aquel entonces, bajo repertorio nacional del SERCOP y del portafolio de la OPS, llegándose a recolectar valores históricos desde el año 2016, que se detallan a continuación:

Gráfico 3.

#### Modalidades y valores de adquisición de TEF + 3TC + EFV desde el 2016 a 2021



Elaborado: ENVIH

El valor ofertado por OPS para el 2021, permitió a la ENVIH/SIDA, visualizar la ventaja económica que motivó la adopción del co-formulado TDF + FTC + DTG versus al actual TEF + 3TC +EFV y dicho análisis se resume a continuación:

### Cuadro Nro. 6

#### Análisis de costos

#### La nueva triada TDF + FTC + DT vs la actual TEF + 3TC +EFV

TDF + FTC + DTG					
Vs					
TEF + 3TC +EFV					
Costos de adquisición - OPS					
MEDICAMENTO	PRESENTA CIPON X FRASCO	PRECIO X FRASCO	MEDICAMENTO	PRESENTAC IPON X FRASCO	PRECIO X FRASCO
TENOFOBIR DISOPROXIL FUMARATO 300mg + EMTRICITABINA 200mg + EFAVIRENZ 600mg	30 tab.	\$6,09	TENOFOBIR DISOPROXIL FUMARATO 300mg + LAMIVUDINA 300mg + DOLUTEGRAVIR 50mg	30 tab.	\$5.50
	<b>Total</b>	<b>\$7.50*</b>		<b>Total</b>	<b>\$5.50</b>

Elaborado: ENVIH

La nueva triada (TDF + 3TC + DTG) en co-formulado vs fármacos en presentaciones individuales.

### Cuadro Nro. 7

#### Análisis de costos

(TDF + FTC + EFV)					
Vs					
(TEF + 3TC + DTG)					
Costos de adquisición de manera individual - OPS			Costos de adquisición de manera co-formulada - OPS		
MEDICAMENTO	PRESENTAC IPON X FRASCO	PRECIO X FRASCO	MEDICAMENTO	PRESENTAC IPON X FRASCO	PRECIO X FRASCO
TENOFOBIR DISOPROXIL FUMARATO 300mg	30tab.	\$2.40	TENOFOBIR DISOPROXIL FUMARATO 300mg / LAMIVUDINA 300mg / DOLUTEGRAVIR 50mg	30tab.	\$5.50
LAMIVUDINA 300mg	60tab.	\$2.00			
DOLUTEGRAVIR 50mg	30tab.	\$3.50			
	<b>Total</b>	<b>\$7.90*</b>		<b>Total</b>	<b>\$5.50</b>

\*Considerando que se realiza la comparación con el medicamento de la triada que contiene 300mg de Lamivudina

Elaborado: ENVIH

Cabe recalcar que los precios antes detallados son referentes de adquisiciones establecidas con OPS, porque a partir del año 2019, esta Organización, ya no ofertó al MSP el ARV: Lamivudina de 150mg ni de 300mg.

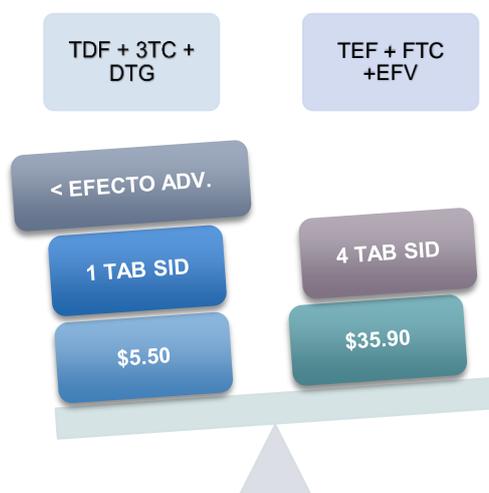
Ante esta situación, se realizó la búsqueda en el mercado nacional para suplir necesidades de individualizaciones de tratamientos ARV, en PVV que así lo requerían y se encontró que el mercado nacional, el frasco x 30 tabletas de Lamivudina de 150mg tiene un valor de \$15.00.

Es así que, si la adquisición del esquema se lo realizaría por moléculas individuales, el costo de adquisición sería de: \$35,90 (\$2.40 + \$30.00\* + \$3.50), \*considerando que la concentración de Lamivudina es de 150mg, y el esquema debe contener 300mg.

Como se puede evidenciar el cuadro Nro. 7 al comparar el co-formulado que integra el esquema de tratamiento, que contiene los tres principios activos en una sola tableta (el frasco de 30 tabletas, valor de \$5.50), con respecto a los fármacos en dosis individuales (frascos individuales de 30 tabletas cada uno, valor de \$35,90), existe una ventaja significativa de \$28.00 por esquema.

**Gráfico Nro. 4**

**Ventajas**



\*SID: 1 vez al día

Elaborado: ENVIH

### 6.5. Activación del primer momento de la transición

En el mes de Febrero 2020, MSP autorizó y OPS colocó la orden de compra por el primer parcial por 6.000 frascos de TDF + 3TC + DTG, que arribó en Mayo 2020, y tras la autorización de la unidad competente del MSP para la adquisición y disposición nacional,

se ha realizado distribuciones cotejando con los casos nuevos de VIH reportados en el Formulario 002 (mayor de 13 años y embarazadas) y Formulario 003 (menores de 13 años y expuestos perinatales) y en el sistema PRAS, donde se reflejan el número de pacientes nuevos que ingresaron desde junio 2020 hasta octubre 2020.

### Cuadro Nro. 8

#### Distribución inicial de TDF + 3TC + DTG

Meses de distribución 2020	Primer parcial entregado por OPS 6.000 Frascos	Total de frascos entregados (PVV naive)
<b>Junio</b>	200	200
<b>Julio</b>	250	450
<b>Agosto</b>	200	650
<b>Septiembre</b>	270	920
<b>Octubre</b>	200	1120
<b>Noviembre</b>	290	1410
<b>TOTAL</b>		<b>4.750</b>

Elaborado: ENVIH

Se espera que, en el febrero de 2021, arribe el segundo parcial de **TDF + 3TC + DTG** que permitirá el abastecimiento nacional para pacientes *naive* durante el primer trimestre del año 2021, a partir del segundo trimestre iniciaríamos, el tercer momento de transición que más adelante se detalla.

#### 6.6. El segundo momento de transición

El RAL está autorizado para uso en niños, adultos y embarazadas. Además, 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.

Los elevados precios actuales de las formulaciones originales, el número diario de pastillas y la falta de combinaciones genéricas en dosis fijas asequibles limitan el uso a gran escala de RAL, en nuestro país donde la inversión en salud y los ingresos son bajos.

El valor ofertado por OPS para el 2021 del fármaco DTG por frascos de 30 tab., a \$3,50, permitió a la ENVIH/SIDA, visualizar la ventaja económica para la adopción de este medicamento en su planificación para el año 2021, mismo que se resume a continuación:

**Cuadro Nro. 9**  
**Análisis de costos**

RAL – DTG					
Costos de adquisición de manera individual - OPS			Costos de adquisición de manera co-formulada OPS		
MEDICAMENTO	PRESENTACION X FRASCO	PRECIO X FRASCO	MEDICAMENTO	PRESENTACION X FRASCO	PRECIO X FRASCO
RALTEGRAVIR 400mg	60tab.	\$208,80	DOLUTEGRAVI R 50mg	30tab.	\$5.50
	<b>Total</b>	<b>\$208,80*</b>		<b>Total</b>	<b>\$5.50</b>

\*Considerar la toma de 2 tabletas diarias.

Elaborado: ENVIH

Por lo que al referirnos al Cuadro Nro 3 del “Resumen de los perfiles de optimización de los nuevos ARV recomendados en las directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre los ARV: análisis comparativo”, se obtiene información para comparar las ventajas entre fármacos:

**Grafico Nro. 5**  
**Ventajas**



\*BID: 2 vez al día

Elaborado: ENVIH

### Cuadro Nro. 10

#### Análisis de costos en función de PVV esperados para el 2021

#### RAL vs DTG

Población	PVV 1ra línea	Cantidad anual en frascos + stock de seguridad	Valor x frascos 2021 (RAL).	Valor x frascos 2021 (DTG)
PVV Registrados	1000	22.500	\$ 208,80	\$ 3,50
Nuevos Esperados	250			
<b>TOTAL</b>	1250		\$ 4.698.000,00	\$ 78.750,00

Elaborado: ENVIH

La comparación del costo – beneficio de la introducción del nuevo fármaco DTG, en terapia de rescate en comparación de RAL representa una ventaja económica de **\$ 4.619.250,00**, que es significativamente mejor.

Ante lo expuesto, el equipo técnico de la ENVIH/sida del MSP, consideró que, para los pacientes con estado de fallo virológico, se debería incluir típicamente una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa de análogos de nucleósidos (NRTI) con uno o más fármacos de las clases más potentes como tercer agente.

Durante el segundo semestre, es decir en agosto del año 2020, la migración de pacientes de tercera línea que mantienen su tratamiento integrado con raltegravir (RAL), adoptaron el DTG en sus tratamientos.

Hasta la fecha, no se han detectado nuevos problemas importantes de toxicidad, pero a medida que se expande el uso de DTG se recomienda realizar la farmacovigilancia en embarazadas e intensificar el seguimiento de las reacciones adversas medicamentosas inesperadas o a largo plazo.

Durante el embarazo a las pacientes, se las mantendrá con RAL, al igual que bajo criterio técnico validado a pacientes con farmacoresistencias al DTG.

### 1.1. El tercer momento de transición

A octubre de 2020 el MSP registra un total de 30.656 PVV, registrados en las 45 UAI a nivel nacional de los cuales el 79 % de estos, se encuentra en primera línea, es decir que, aproximadamente 24.219 PVV pasarán a integrar el esquema de tratamiento TDF + 3TC + DTG durante el año 2021, por lo que el impacto económico es alto y se desarrolla a continuación:

**Cuadro Nro. 11**

#### **Análisis de costos en función de PVV esperados para el 2021**

##### **La nueva triada vs la actual**

<b>Población</b>	<b>PVV 1ra línea</b>	<b>Cantidad anual en frascos + stock de seguridad</b>	<b>Valor x frascos 2021 (TDF + FTC +EFV).</b>	<b>Valor x frascos 2021 (TDF + 3TC + DTG)</b>
<b>PVV Registrados</b>	24.219	516.942	\$ 7,00	\$ 5,75
<b>Nuevos Esperados</b>	4.500*			
<b>TOTAL</b>	28.719			

\* Todo paciente nuevo ingresa a primera línea

Elaborado: ENVIH

La comparación del costo – beneficio de la introducción del nuevo fármaco TDF + 3TC + DTG, en comparación de TDF + FTC + EFV, representa una ventaja económica de **\$ 646.177,50**, que es significativa.

Pensando en las ventajas y disponibilidad del fármaco se optó por iniciar con una transición en el país, a partir del segundo semestre del año 2020 y así contar con el mismo en forma de combinación en dosis fijas a precios más bajos que los tratamientos preferentes de primera línea actuales, además del DTG en una sola presentación de administración una vez al día.

Se espera que las combinaciones genéricas en dosis fijas de TDF + 3TC + DTG estén disponibles a nivel nacional para principios del 2021 para toda la población con VIH y empezar la transición de manera paulatina.

### 6.7. Cuarto momento de la transición.

El medicamento actualmente empleado Lopinavir 200mg + Ritonavir 100mg, que es un inhibidor de la proteasa, ha causado desde su adopción altos porcentajes de Reacciones

Adversas Medicamentosas-RAM, pero su eficacia ha predominado sobre su toxicidad, además la administración de 4 tabletas al día dificulta la adherencia posológica.

El medicamento DTG es un medicamento con mejor tolerabilidad, más eficaz, y su administración de una sola tableta al día previene que su administración sea inadecuada.

### Cuadro Nro. 12

#### Análisis de costos en función de PVV con LOP + RTV

Población	PVV 2da línea	Cantidad anual en frascos + stock de seguridad	Valor x frascos 2021 (LOP+RTV).	Valor x frascos 2021 (DTG)
<b>PVV Registrados</b>	3000	72.000	\$ 21,00	\$ 3,50
<b>Nuevos Esperados</b>	1000			
<b>TOTAL</b>	4000		\$ 1'512.000,00	\$ 252.000,00

Elaborado: ENVIH

La comparación del costo – beneficio de la introducción del nuevo fármaco (DTG), en comparación de (LOP + RTV), representa una ventaja monetaria de \$ **1'260.000,00** que es significativamente mejor.

Pensando en las ventajas y disponibilidad actual del fármaco (LOP+RTV), se optó por iniciar con una transición en el país, a partir del segundo trimestre del año 2021 y así contar con el mismo en forma de combinación en dosis fijas a precios más bajos que los tratamientos preferentes de segunda línea actuales, además del (DTG) en una sola presentación de administración una vez al día.

Los usuarios que por alguna razón clínica no se beneficien de DTG podrán utilizar como parte de su esquema el ATV/r.

#### 6.8. Quinto momento de la transición.

El Efavirenz (EFV) es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa; es uno de los antiretrovirales más utilizado por su reconocida eficacia y por la comodidad que supone ser administrado una vez al día. Pero en más de un 50% de los casos, provoca síntomas psiquiátricos de intensidad leve en las fases iniciales del tratamiento, que, en ocasiones, pueden persistir.

Además, algunos pacientes tratados con EFV desarrollan síntomas psiquiátricos graves como manía, depresión, pensamientos suicidas, psicosis y alucinaciones.

La prevalencia de la FRVIH al efavirenz EFV, previa al tratamiento está aumentando progresivamente en los pacientes que comienzan el tratamiento antirretroviral. Los pacientes con FRVIH, previa al tratamiento tienen menor probabilidad de lograr la supresión viral y mayor probabilidad de presentar fracaso virológico, interrumpir el tratamiento y adquirir nuevas mutaciones resistentes si reciben tratamiento con inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INNRT).

Debido al aumento de los niveles de FRVIH y los efectos neurotóxicos del EFV presentados en los últimos años, se consideró que para el año 2021 se introducirá nuevas clases de antirretrovirales ya que se tomó en cuenta el contexto del país y la prevalencia de la FRVIH de los tratamientos con EFV.

**Cuadro Nro. 12**

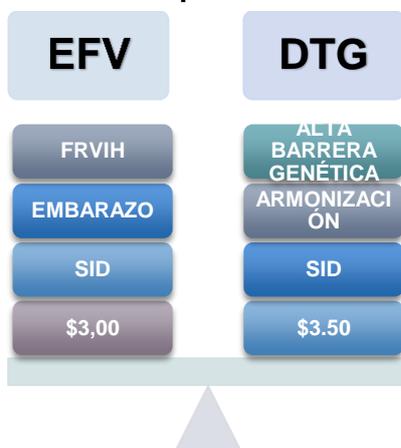
**Análisis de costos en función de PVV con EFV.**

Población	PVV 1ra línea	Cantidad anual en frascos + stock de seguridad	Valor x frascos 2021 (EFV).	Valor x frascos 2021 (DTG)
<b>PVV Registrados</b>	3000	66.600	\$ 3,00	\$ 3,50
<b>Nuevos Esperados</b>	700			
<b>TOTAL</b>	3700		\$ 199.800,00	\$ 233.100,00

Elaborado: ENVIH

La comparación del costo – beneficio de la introducción del nuevo fármaco DTG, en terapia de segunda línea en comparación del EFV, en primera instancia no representaría una ventaja económica, pues la adquisición para el 2021 del DTG estaría por sobre de \$ 33.300,00, pero las ventajas en cuanto FRVIH y neurotoxicidad, son las que permitirán adoptar al DTG como reemplazo, durante el segundo semestre del año 2021.

**Grafico Nro. 6  
Comparación**



\*SID: 1 vez al día

Elaborado: ENVIH

**6.9. Sexto momento de la transición.**

La zidovudina (AZT) se considera uno de los INTI de primera línea de elección. Generalmente es bien tolerada y está ampliamente disponible, pero los efectos secundarios iniciales relacionadas con AZT incluyen cefalea y náuseas, puede causar anemia grave y neutropenia. Se recomienda vigilar la hemoglobina antes y durante el tratamiento con AZT. Esto resulta particularmente importante en las

zonas con elevada prevalencia de malaria donde la anemia es frecuente. AZT se asocia a complicaciones metabólicas, como acidosis láctica y lipoatrofia, pero en menor medida

Se ha decidido que el medicamento AZT + 3TC por todas sus RAM, será transitado al medicamento TDF + 3TC + DTG además de ser un esquema empleado como de primera línea permitirá que la administración sea de una sola vez al día, a lo que se agrega el buen perfil de seguridad del Tenofovir.

### Cuadro Nro. 11

#### Análisis de costos en función de PVV esperados para el 2021

Población	PVV 1ra línea	Cantidad anual en frascos + stock de seguridad	Valor x frascos 2021 (AZT + 3TC).	Valor x frascos 2021 (TDF + 3TC + DTG)
<b>PVV Registrados</b>	1.500	27.000	\$ 5,55	\$ 5,75
<b>Nuevos Esperados</b>	No esperados			
<b>TOTAL</b>	1.500			

Elaborado: ENVIH

La comparación del costo – beneficio de la introducción del fármaco TDF + 3TC + DTG, en terapia de primera pero antigua línea del AZT + 3TC, en primera instancia no representaría una ventaja monetaria, pues la adquisición para el 2021 del TDF + 3TC + DTG estaría por sobre de \$5.400,00, pero las ventajas en cuanto FRVIH, son las que permitirán adoptar esta nueva molécula durante el segundo semestre del año 2021.

La combinación AZT+3TC podrá ser usada en casos particulares y excepcionales en donde el beneficio pese más que el riesgo, por ejemplo, usuarios que se encuentren con esquemas de rescate.

### Grafico Nro. 5

#### Comparación



\*SID: 1 vez al día  
 BID: 2 vez al día

## 6.10. Transición Progresiva: mayo 2020 hasta Julio 2021

Se consideran seis fases en esta transición de medicamentos ARV en el país:

### MAYO 2020

1. Toda persona recién diagnosticada y sin tratamiento previo (*naive*), iniciará su terapia ARV con TDF + 3TC + DTG.

### AGOSTO 2020

2. Todo PVV que dentro de su esquema de tratamiento ARV tenga como tercer fármaco a RAL, se sustituirá por DTG. El RAL se conservará y será empleado durante el estado gestacional de embarazadas que viven con VIH y luego de terminado este estado estas PVV pasarán a TDF + FTC + DTG.

### MARZO 2021

3. Todo PVV que dentro de su esquema de tratamiento ARV tenga el TEF + FTC +EFV, serán transitadas a TDF + 3TC + DTG

### FASES DE TRANSICIÓN

### MARZO 2021

4. Todo PVV que dentro de su esquema ARV tengan como tercer fármaco la combinación de LPv+RTV, serán transitados a DTG.

### JULIO 2021

5. Toda PVV que dentro de su esquema ARV tiene la combinación AZT+3TC, serán transitadas a TDF + 3TC + DTG. En casos particulares y excepcionales se mantiene AZT+3TC.

### JULIO 2021

6. Todo PVV que dentro de su esquema antirretroviral tenga EFV, serán transitadas a DTG.

Elaborado: ENVIH

### Esquemas profilácticos

Los esquemas profilácticos que serán transitados, son los que actualmente se emplean en población adulta, y se detallan a continuación:

- A. Profilaxis Postexposición (PEP): es la única manera de disminuir el riesgo de contraer la infección por el VIH en las personas que se han expuesto al virus. Por esta razón, en nuestro país está muy extendida la utilización de la PEP como parte integrante de la ENVIH.

Cuando se inicia hasta 72 horas después de la exposición, la PEP reduce en más de 80% el riesgo de contraer la infección por el VIH.

La PEP es la utilización a corto plazo de los antirretrovirales (ARV) con el fin de reducir la probabilidad de contraer el VIH después de una posible exposición, ya sea de tipo ocupacional (por un accidente relacionado con el trabajo) o no ocupacional (por ejemplo, durante relaciones sexuales sin protección, violación o el uso de materiales de inyección contaminados).

Se debe ofrecer la PEP e iniciarla cuanto antes a todas las personas con una exposición que puede dar lugar a la transmisión del VIH y en condiciones ideales, antes de que hayan transcurrido 72 horas. El cumplimiento de un ciclo completo de 28 días de ARV es fundamental para que la intervención sea eficaz.

Las directrices de la OMS sobre la PEP se actualizaron en el 2014 y, por primera vez, las recomendaciones de la PEP abarcan todos los tipos de exposición y todos los grupos de la población, incluidos los adultos, los adolescentes y los niños. que es la actualidad es:

**(LPV + RTV) + (TDF + FTC) será transitado al esquema TDF + 3TC + DTG.**

- B. Profilaxis Preexposición (PrEP): cuando las personas con un riesgo muy alto de contraer el VIH toman medicamentos diariamente para prevenir el VIH. La PrEP puede evitar que el VIH se afiance y se propague por todo el cuerpo. Cuando se toma diariamente, la PrEP es altamente efectiva para prevenir el VIH por el sexo o el uso de drogas inyectables. La PrEP es mucho menos efectiva cuando no se toma de manera consistente.

Los estudios han demostrado que la PrEP reduce el riesgo de contraer el VIH en las relaciones sexuales en aproximadamente un 99% cuando se toma diariamente. Entre las personas que se inyectan drogas, la PrEP reduce el riesgo de contraer el VIH en al menos un 74% cuando se toma diariamente.

Por lo que el medicamento actualmente utilizado se mantiene y es:

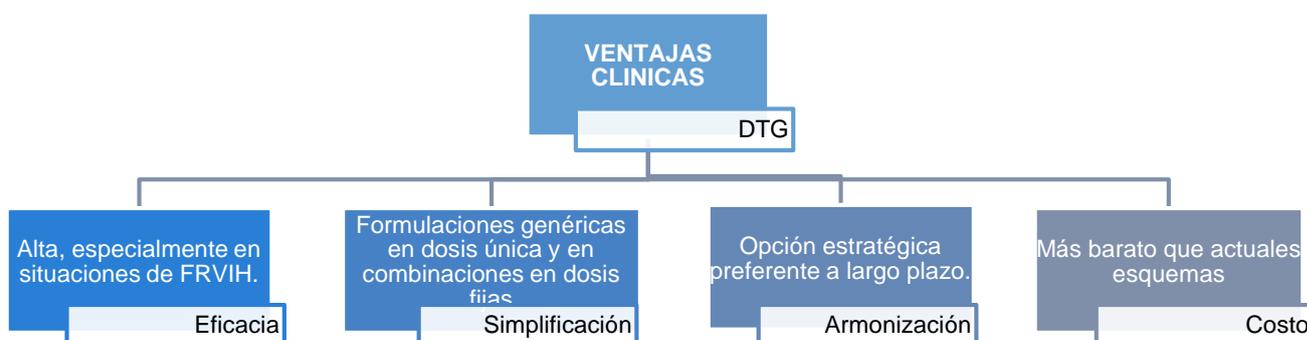
## TDF + FTC

Los esquemas de tratamiento antirretroviral de la población pediátrica no serán modificados.

### 6.12. Consideraciones hacia una transición segura:

#### Ventajas clínicas

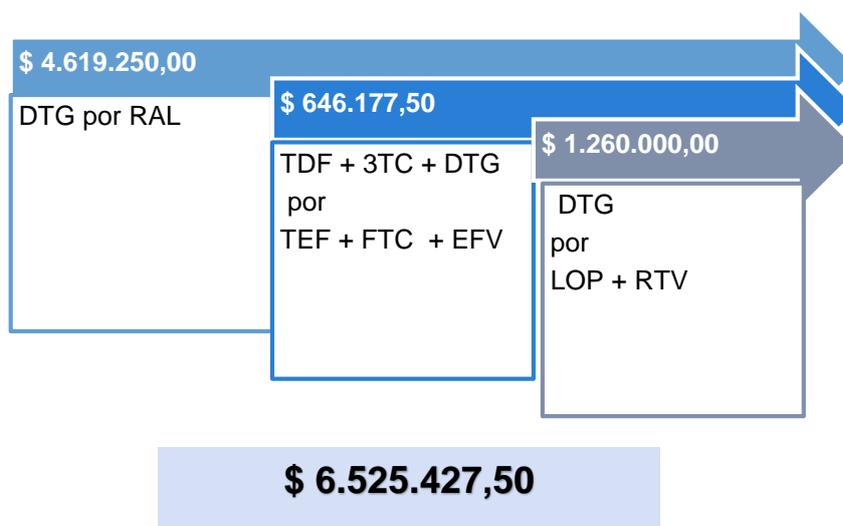
A continuación, se detallan las ventajas clínicas consideradas para la transición segura hacia los nuevos antirretrovirales integrados por DTG como opción de primera línea y rescate.



Elaborado: ENVIH

#### Ventajas económicas

A continuación, se detallan las ventajas económicas, consideradas para la transición oportuna hacia los nuevos antirretrovirales integrados por DTG como opción de primera línea y rescate.



#### 6.12.1. Consideraciones Especiales:

- Se deberá garantizar un método anticonceptivo hormonal altamente efectivo para las mujeres VIH positivas que se encuentran en edad fértil y que esquema de tratamiento antirretroviral contenga DTG.
- El DTG podrá ser empleado como un fármaco alternativo, para ser usado en una segunda línea e incluso tercera línea
- En el caso de la coinfección TB-VIH se deberá prescribir doble dosis de DTG.
- La medición de carga viral en los pacientes es fundamental en el plan de transición; actualmente las UAI de salud disponen de cartuchos para determinación de este analito, así como disponibilidad del reactivo en el Instituto de Investigación en Salud Pública – INSPI, desde diciembre de 2020 hasta el primer semestre del año 2021; mientras que el segundo semestre estará garantizado a través de compra internacional mediante el sistema Wambo, como plataforma de adquisición implementada por Fondo Mundial.
- La toxicidad a largo plazo y la farmacovigilancia de los nuevos antirretrovirales debe analizarse regularmente hasta que los datos sean suficientes como para demostrar que la expansión del uso en los programas de salud pública no supone un riesgo excesivo.

## 7. CONCLUSIONES

El país está apto para iniciar de manera oportuna el proceso de transición, y las medidas adoptadas por el equipo de la ENVIH permitirán garantizar que el suministro de ARV sea continuo e ininterrumpido.

Las ventajas presentadas del DTG tanto clínicas como económicas, permitirán que la ENVIH realice la aplicación segura, rápida y eficiente acorde a las directrices unificadas dispuestas en la GPC de VIH 2019.

La programación actual de ARV de la ENVIH, facilitará una transición sin complicaciones a tratamientos antirretrovirales optimizados, considerando que la misma puede verse afectada por las variables logísticas del proveedor internacional OPS y Wambo; así como la oportunidad de colocación de las órdenes de compra por parte del MSP.

La transición de ARV generaría un ahorro para el estado de aproximadamente: \$6.525.427,50 durante el año 2021, incrementándose de manera gradual año a año.

## 8. RECOMENDACIONES

La Estrategia Nacional de Prevención y Control del VIH/sida deberá planificar cuidadosamente y decidir el ritmo al cual expandirán la provisión de DTG y otros antirretrovirales nuevos. Esto requerirá de un proceso gradual de transición delimitada por factores económicos, sociales y políticos. A fin de garantizar un suministro que satisfaga la demanda prevista, se recomienda aplicar un enfoque progresivo.

Cuando se planifique la transición hacia las nuevas opciones de tratamiento se deben tener en cuenta algunas cuestiones.

1. Que el país cuente con estimaciones que sean lo más precisas posible, con la participación de un equipo multidisciplinario y con pleno conocimiento sobre el grado de FRVIH.
2. Comités de participación con médicos especialistas de cada una de UAI de referencia, que verifiquen de manera constante el tratamiento empleando en los PVV, y que se enfoquen de manera estandarizada a una de vigilancia con el fin de orientar la transición hacia la prescripción de DTG.
3. Solicitar de manera recurrente la remisión del portafolio de productos para que haya un suministro adecuado de combinaciones genéricas en dosis fijas y de la necesidad de utilizar correctamente las reservas actuales de formas farmacéuticas con EFV600.

4. Emplear campañas de atención farmacéutica que permitirán asegurar que los pacientes no interrumpan el tratamiento.

5. Capacitación a los prestadores de servicios de salud a nivel de las UAI del MSP, sobre el uso de estos nuevos productos, incluso en lo que se refiere al tratamiento de las reacciones adversas y cómo ajustar la dosis de DTG durante el tratamiento de la tuberculosis y en niños.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (17 de noviembre de 2020). *VIH/SIDA*. [https://www.who.int/topics/hiv\\_aids/es/](https://www.who.int/topics/hiv_aids/es/)
2. L. Arévalo-Mora, S. Moscoso, A. Acosta, M. Mantilla, Complejidad de la transición de los esquemas antirretrovirales en un programa de atención de VIH en Bogotá durante el periodo de 2015 a 2017, *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, 48(3), 505-520 (2019).
3. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA) 2020. (25 de enero de 2021). Informe mundial: ONUSIDA, informe sobre la epidemia mundial de sida. <https://www.unaids.org/es>.
4. Grupo de Estudio del Sida (GeSIDA) y Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida (SEISIDA). Documento informativo sobre la infección por el VIH. 2017. (19 de noviembre de 2020). [http://gtt-vih.org/aprende/informacion\\_basica\\_sobre\\_el\\_vih/que\\_son\\_los\\_antirretrovirales](http://gtt-vih.org/aprende/informacion_basica_sobre_el_vih/que_son_los_antirretrovirales).
5. Organización Panamericana de la Salud (17 de noviembre de 2020). Sinopsis de Política. Tratamiento de la Infección de por el VIH. Transición hacia nuevos antirretrovirales en los programas contra el VIH (2016).
6. OMS, (2000) [https://www.who.int/hiv/mediacentre/Who\\_we\\_are\\_A4\\_es.pdf](https://www.who.int/hiv/mediacentre/Who_we_are_A4_es.pdf)
7. Vella, S. et al; The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world, *AIDS*: June 19th, 2012 - Volume 26 - Issue 10 - p 1231-1241.
8. CEPVVS, Manual de Derechos Humanos, Normativa Jurídica y VIH, Quito-Ecuador 2015.
9. OMS, (2003) <https://www.who.int/3by5/about/en/>
10. OMS, ONUSIDA (2012), [https://www.who.int/hiv/pub/arv/treatment2\\_flyer\\_es.pdf?ua=1](https://www.who.int/hiv/pub/arv/treatment2_flyer_es.pdf?ua=1)
11. OMS, (2011).
12. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44606/9789241501651\\_eng.pdf;jsessionid=97C982ACA606E8BB1D473FE1452D5D7C?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44606/9789241501651_eng.pdf;jsessionid=97C982ACA606E8BB1D473FE1452D5D7C?sequence=1)
13. 7.- Bigna JJ et al, Challenges in initiating antiretroviral therapy for all HIV-infected people regardless of CD4 cell count, *Infectious Diseases of Poverty* (2016) 5:85