



PROTOCOLO PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA INICIACIÓN RÁPIDA DE TERAPIA ANTIRETROVIRAL (IR-TAR)

Protocolo desarrollado por:

*Proyecto TIES – Ending the HIV Epidemic in the U.S. (EHE)
San Juan, Puerto Rico*

Protocolo Aprobado en: julio/2022



www.sanjuanponefinalvih.com

"Este Protocolo fue apoyado por la Administración de Recursos y Servicios de Salud (HRSA) del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (HHS) como parte de una subvención por un total de \$2,267,444.00 con 0 porcentaje financiado con fuentes no gubernamentales. Este protocolo y proyecto fue gracias a la subvención número UT8HA33947. El contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente las opiniones oficiales ni el respaldo, por HRSA, HHS o el Gobierno de los Estados Unidos".

Tabla de contenido

Acrónimos y glosario para Protocolo Iniciación Rápida de Terapia Antirretroviral (IR-TAR).....	4
Introducción	8
Comité Asesor.....	10
BENEFICIOS Y RIESGOS DEL TAR.....	11
Beneficios del TAR.....	11
Reducción de la transmisión del VIH.....	12
Reducción de las complicaciones	13
Reducción de la transmisión perinatal del VIH y entre parejas heterosexuales serodiscordantes	13
RIESGOS DEL TAR.....	14
Riesgos del VIH no tratado	15
JUSTIFICACIÓN PARA LA INICIACIÓN RÁPIDA DEL TAR.....	16
Reducción de los retrasos en el tratamiento y la pérdida durante el seguimiento	16
Beneficios para el paciente con VIH.....	17
La iniciación rápida del TAR es segura	18
PROTOCOLO.....	18
Iniciación rápida de TAR.....	18
Identificación de candidatos para la iniciación rápida de TAR	19
Consejería y educación	20
Evaluación Médica y Psicosocial	21
Laboratorio de referencia y pruebas de resistencia.....	22
Principios generales en la elección de un régimen para el inicio rápido de la TAR	23
Elegir un régimen para el inicio rápido del TAR.....	24
REGÍMENES PREFERIDOS Y ALTERNATIVOS PARA EL INICIO RÁPIDO DEL TAR (IR-TAR).....	26
Tabla 1: Regímenes preferidos y alternativos para el IR-TAR en personas adultas no embarazadas ...	26
Tabla 2: Régimen para pacientes con exposición a TDF/FTC como PrEP desde su última prueba negativa de VIH.....	27
Tabla 3: Medicamentos a evitar.....	27
Tabla 4: Regímenes preferidos para el inicio rápido del TAR en personas adultas embarazadas y/o gestantes.....	28
CUBIERTA DE LA INICIACIÓN RÁPIDA DE TAR	29
Cubierta parcial o sin seguro	29
Cubierta con seguro médico.....	30

Seguimiento a la iniciación rápida del TAR	30
Cumplimiento con los protocolos de confidencialidad, privacidad y consentimiento informado .	31
Consultas con Panel de Expertos	31
FLUJOGRAMA IR-TAR	32
FLUJOGRAMA CUBIERTA IR-TAR	33
Appendix: Use of Dolutegravir in Individuals of Childbearing Capacity	34
REFERENCIAS	36

Acrónimos y glosario para Protocolo Iniciación Rápida de Terapia Antirretroviral (IR-TAR)

ADAP = Programa de Asistencia de Medicamentos para SIDA / AIDS Drug Assistance Programs

AME = Área Metropolitana Elegible / **EMA** = Eligible Metropolitan Area

ARN = Ácido Ribonucleico / **RNA** = Ribonucleic Acid

ARV = Antirretrovirales / **ARV** = Antiretroviral

ATF = Grupo de trabajo sobre el SIDA / AIDS Task Force

BMP = Panel Metabólico Básico / Basic Metabolic Panel

BUN = Nitrógeno Ureico en Sangre / Blood Urea Nitrogen

CAI = Cicatelli Associates, Inc.

CBC = Conteo Sanguíneo Completo / Complete Blood Count

CCR5 = Antagonistas de los Co-receptores R5 / CC Chemokine Receptor 5

CD4 = Linfocitos T4 o Célula T Auxiliar / T Lymphocytes or helper T cells

CDC = Centro de Control y Prevención de Enfermedades / Centers for Disease Control and Prevention

CMP = Panel Metabólico Comprensivo / Comprehensive Metabolic Panel

CrCl = Aclaramiento de Creatinina / Creatinine Clearance

CV = Carga Viral Plasmática / **VL** = Viral Load

DHHS = Departamento de Salud y Servicios Humanos / Department of Health & Human Services

EHE = Terminando con la epidemia del VIH en los Estados Unidos / Ending the HIV Epidemic in the U.S.

ETS = Enfermedades de Transmisión Sexual / **STD** = Sexually Transmitted Disease

EU = Estados Unidos / **US** = United States

FDA = Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. / Food and Drug Administration

HAART = Terapia Antirretroviral Altamente Activa / Highly Active Antiretroviral Therapy

HAB = Oficina de VIH/ SIDA / HIV/AIDS Bureau

HBcAb = Anticuerpo del Núcleo de la Hepatitis B / Hepatitis B core Antibody

HBsAb = Anticuerpo de superficie de la Hepatitis B / Hepatitis B surface Antigen

HBsAg = Antígeno de superficie de la Hepatitis B / Hepatitis B Surface Antigen

HIVTMD = HIV Treaters Medical Association of Puerto Rico

HLA-B * 5701 = Prueba de Antígenos Leucocitarios Humanos - B*5071 es una prueba para detectar la Reacción de Hipersensibilidad a Abacavir / Screening test to measure the risk of hypersensitivity reaction to Abacavir.

HRSA = Agencia Federal de Servicios y Recursos de Salud / Health Resources and Services Administration

I = I = Indetectable = Intransmisible / **U = U** = Undetectable = Untransmittable

IF = Inhibidores de la Fusión / **FI** = Fusion Inhibitor

INSTI = Inhibidores de la Transferencia de Hebras de Integrasa / Integrase Strand Transfer Inhibitors

IO = Infecciones Oportunistas / **OI** = Opportunistic Infection

IP = Inhibidores de la Proteasa / **PI** = Protease Inhibitor

IR-TAR = Inicio Rápido de la Terapia Antirretroviral / Rapid Antiretroviral Therapy

ITIN = Inhibidores Nucleósidos / **NRTIs** = Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitors

ITINN = Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos / **NNRTIs** = Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

ITS = Infecciones de Transmisión Sexual / **STI** = Sexually Transmitted Infection

LFT = Pruebas de Función Hepática / Liver Function Test

mg = Miligramos / Milligrams

ml/min = Mililitro / Minuto / Mililiter / Minute

mm³ = Milímetro Cúbico / Cubic Millimeter

MTCT = Transmisión Perinatal o Vertical / Mother-to-Child Transmission

NNLM = Red Nacional de Bibliotecas de Medicina / Network of the National Library of Medicine

NTD = Defectos del Tubo Neural / Neural Tube Defects

NtRTI = Nucleótidos de la Transcriptasa Inversa / Reverse Transcriptase Nucleotides

NYSDOH = Departamento de Salud de Nueva York / New York State Department of Health

OMS = Organización Mundial de la Salud / **WHO** = World Health Organization

PEP = Profilaxis Post-Exposición / Post-exposure Prophylaxis

PrEP = Profilaxis Preexposición / Pre-exposure Prophylaxis

Proyecto TIES = Se queda igual ya que TIES sería la traducción de Lazos, pero no lo usamos en español / **TIES Project**

RAM = Mutaciones Asociadas a la Resistencia / Resistance Associated Mutations

SIDA = Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida / **AIDS** = Acquired Immunodeficiency Syndrome

SIRI = Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune / **IRIS**= Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

TAP-in = Red de innovación en Provisión de Asistencia Técnica / Technical Assistance Provider – innovation network

TAR, TARV = Terapia Antirretroviral / **ART** = Antiretroviral Therapy

TasP = Tratamiento Antirretroviral como Prevención / Treatment as Prevention

TB = Tuberculosis

UA = Análisis de Orina o Uroanálisis / Urinalysis

VDRL = Prueba de Serología para Sífilis / Screening test for Syphilis

VHA = Virus de la Hepatitis A / **HAV** = Hepatitis A Virus

VHB = Virus de la Hepatitis B / **HBV** = Hepatitis B Virus

VHC = Virus de la Hepatitis C / **HCV** = Hepatitis C Virus

VIH = Virus de Inmunodeficiencia Humana / **HIV** = Human Immunodeficiency Virus

Clasificación de la Infección por VIH en adolescentes y adultos:

Categorías según linfocitos CD4	Categorías Clínicas
	A = Asintomático, Linfadenopatía Generalizada Persistente (LGP) o infección aguda por VIH
1) $>500\text{cel}/\text{mm}^3$ ($>29\%$)	A1
2) $200 - 499\text{ cel}/\text{mm}^3$ ($14 - 28\%$)	A2
3) $<200\text{cel}/\text{mm}^3$ ($<14\%$)	A3

1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR DEC 18, 1992/41 (RR-17)

Medicamentos:

1. **TAF/FTC/BIC** = Tenofovir alafenamide/ emtricitabine/bictegravir = Nombre comercial: **Biktarvy**
2. **TAF/FTC** = Tenofovir alafenamide/emtricitabine = Nombre comercial: **Descovy**
3. **DTG** = Dolutegravir = Nombre comercial: **Tivicay**
4. **TAF/FTC/DRV/COBI** = Tenofovir alafenamide/emtricitabine/darunavir/cobicistat = Nombre comercial: **Symtuza**
5. **ABC** = Abacavir = Nombre comercial: **Ziagen**
6. **RPV** = Rilpivirine = Nombre comercial: **Edurant**
7. **EFV** = Efavirenz = Nombre comercial: **Sustiva**
8. **TDF/FTC** = Tenofovir disoproxilo fumarate/emtricitabine = Nombre comercial: **Truvada**
9. **ATV** = Atazanavir = Nombre comercial: **Reyataz**
10. **RTV** = Ritonavir = Nombre comercial: **Norvir**
11. **DRV** = Darunavir = Nombre comercial: **Prezista**
12. **RAL** = Raltegravir = Nombre comercial: **Isentress**

Glosario:

1. **Treatment - Naive** = Cuando una persona con VIH nunca ha tomado Antirretrovirales en el protocolo esta traducido como no han recibido tratamiento antirretroviral anteriormente, sugiero dejarlo como esta en el texto del protocolo.
2. **Program Income** = “Ingresos del programa” generados y recibidos como resultado de la recepción de una otorgación de fondos de parte de RWHAP. Son generados más comúnmente por los beneficiarios y subreceptores como resultado de cobrar por los servicios y recibir el pago del reembolso de terceros.
3. **Programa 340b** = 340b Drug Pricing Program = Programa federal de los EU que requiere que los fabricantes de medicamentos proporcionen medicamentos ambulatorios a las entidades elegibles a precios significativamente reducidos.
4. **Best Practices** = Mejores Prácticas
5. **Unboosted** = Sin Potenciar

Introducción

Bajo la Iniciativa de *Ending the HIV Epidemic in the U.S.* (EHE) en San Juan Puerto Rico, el Municipio Autónomo de San Juan, a través del Proyecto TIES adscrito al *AIDS Task Force* (ATF, por sus siglas en inglés), comisionó el desarrollo de un protocolo base que sirva de guía en los procesos de implementación de la estrategia de iniciación rápida de terapia antirretroviral en personas con resultado reactivo en la prueba rápida de detección del VIH, con nuevo diagnóstico de VIH o personas con diagnóstico de VIH previo, fuera de tratamiento.

Esta guía se desarrolló para fomentar el inicio de la terapia antirretroviral (TAR) idealmente, el mismo día de un resultado VIH + positivo preliminar o dentro de 7 días a partir del resultado preliminar positivo, con un enfoque denominado "Inicio Rápido del TAR" (IR-TAR). La iniciación de TAR el mismo día en que un individuo tiene un resultado reactivo en una prueba de detección del VIH, o se le diagnostica el VIH, o en la primera visita a la clínica es un estándar de cuidado para el tratamiento del VIH recomendado y promovido por el ATF. Para apoyar el estándar de inicio del TAR tras el resultado preliminar positivo, esta guía:

- Provee orientación para elegir regímenes de TAR seguros y eficaces en función de las características conocidas del paciente, antes de que estén disponibles los resultados de las pruebas de resistencia recomendadas o las pruebas de laboratorio de referencia.
- Identifica los regímenes antirretrovirales que se deben evitar para el inicio rápido del TAR.
- Provee orientación para reconocer cuándo la iniciación rápida no es apropiada.
- Motiva a los médicos a consultar y a buscar la ayuda de un proveedor médico con experiencia, cuando manejen a pacientes con varias comorbilidades.
- Integra las recomendaciones clínicas actuales basadas en la evidencia y en las estrategias de implementación relacionadas con la atención médica de la iniciativa *Ending the HIV Epidemic in the U.S.* (EHE), que busca finalizar con la epidemia de VIH en Estados Unidos en un 75% en los próximos 5 años y en un 90% en 10 años, para fines del año 2030. La meta para el 2030 es reducir a menos de 3,000 (90%) nuevas infecciones por el VIH en los EU y sus territorios.
- Provee orientación sobre las fuentes de financiación para el acceso sostenible al TAR.

Para el desarrollo de esta guía se consultaron varias fuentes de información y protocolos establecidos en jurisdicciones pioneras en la iniciación rápida de TAR como Nueva York y San Francisco. El protocolo de iniciación rápida, contenida en esta guía, es una adaptación al español del protocolo del Departamento de Salud de Nueva York. Las referencias y estudios incluidos en esta guía se obtuvieron de la guía: *When to Initiate Antiretroviral Therapy, With Protocol for Rapid Initiation* [Radix y Shalev, 2021], desarrollado por el Instituto del SIDA del Departamento de Salud de Nueva York y se incluyeron de manera fiel y exacta.

Esta guía y el protocolo de iniciación rápida de TAR fue revisada y validada por un grupo de expertos en Puerto Rico, que incluye a los siguientes profesionales:

Comité Asesor

Este protocolo se desarrolló en colaboración con:

Dra. Carmen D. Zorrilla

Denise Figueroa-Nazario

Dra. Magda Torres Jusino

Dra. Maribel Acevedo Quiñones

Lcdo. Roberto Roldán Muñoz

Dr. Ronald Collazo Pagán

Dra. Ruth E. Soto Malavé

Dra. Vivian M. Tamayo Agrait

Colaboradores:

Personal de Technical Assistance Provider (TAP-in), CICATELLI ASSOCIATES (CAI):

Dra. Laura Armas-Kolostroubis

Dra. Juliana Meneses

Timothy Oliver

Revisado y aprobado por:

Sylvia Moreno, BSN

Project Officer, Eastern Branch

Division of Metropolitan HIV/AIDS Programs

HIV/AIDS Bureau, HRSA

BENEFICIOS Y RIESGOS DEL TAR

Según la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU (FDA, por sus siglas en inglés) a terapia antirretroviral (TAR) se refiere al uso de agentes farmacológicos que tienen efectos inhibitorios específicos sobre la replicación del VIH. No se recomienda el uso de menos de tres agentes para iniciar un tratamiento rápido. Estos agentes pertenecen a seis clases distintas de fármacos: los inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa (ITIN, NtRTI), los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), los inhibidores de la proteasa (IP), los inhibidores de la fusión (IF), los antagonistas de los co-receptores CCR5 y los inhibidores de la transferencia de hebras de integrasa (INSTI). Vea todos los medicamentos antirretrovirales disponibles comercialmente que están aprobados por la FDA. Para el inicio rápido del TAR refiérase a las tablas de los regímenes preferidos y alternativas en las tablas descritas más abajo.

Beneficios del TAR

Varios estudios clínicos aleatorizados han demostrado los beneficios del TAR en la reducción de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH, independientemente del grado de inmunosupresión al inicio del tratamiento [Severe, et al. 2010; Lundgren, et al. 2015]. Por lo tanto, el TAR debe recomendarse a todas las personas con infección por VIH.

Con la selección adecuada de un régimen inicial y una buena adherencia del paciente, se logra una supresión virológica duradera (es decir, control de por vida de la carga viral) en prácticamente todos los pacientes con infección por VIH. La supresión virológica conduce casi invariablemente a la recuperación inmunológica, seguida de reducciones en la incidencia de infecciones oportunistas y neoplasias malignas.

Los objetivos medibles del tratamiento incluyen:

1. Supresión viral medida por el nivel de ARN del VIH-1 por debajo de los límites de detección.
2. Reconstitución inmunológica por un aumento o mantenimiento del recuento de células CD4.
3. Reducción de las complicaciones asociadas al VIH, incluyendo las afecciones relacionadas con el SIDA y no relacionadas con el SIDA.

El TAR también reduce la morbilidad y la mortalidad por causas no relacionadas con el VIH. En un estudio aleatorizado que comparó el TAR continuo con la interrupción del tratamiento guiado por CD4, se observó un beneficio en la mortalidad en los participantes con TAR continuo [El-Sadr, et al.2006]. Este beneficio se atribuyó a una reducción de las muertes por causas cardiovasculares, renales y hepáticas. El TAR disminuye el entorno inflamatorio asociado con la replicación continua del VIH. Se asume que las reducciones mediadas por TAR en las citoquinas proinflamatorias conducen a tasas más bajas de complicaciones clínicas asociadas con el estado proinflamatorio [Hileman y Funderburg 2017].

Reducción de la transmisión del VIH

Además de su beneficio directo para la salud de la persona con infección por el VIH, el TAR es un componente crítico para eliminar la transmisión del VIH. El tratamiento antirretroviral como prevención (TasP, por sus siglas en inglés) se asocia con mayores reducciones en la transmisión del VIH que cualquier modalidad preventiva estudiada hasta la fecha. En *HIV Prevention Trials Network* (HPTN 052), un gran estudio clínico aleatorizado de parejas serodiscordantes, el tratamiento temprano de la pareja con diagnóstico positivo a VIH se asoció con una reducción del 96% en la transmisión del VIH en comparación con un enfoque de tratamiento tardío [Cohen, et al. 2011]. Un tercio (36%) de las infecciones identificadas en parejas que entraron en el estudio fueron adquiridas de otra pareja. En el seguimiento a largo plazo de los participantes del estudio, se pensó que las transmisiones vinculadas entre parejas ocurrían solo cuando la pareja del índice era virémica [Cohen, et al. 2016]. En el estudio observacional PARTNERS, no se observó transmisión del VIH vinculada filogenéticamente en parejas serodiscordantes en las que la pareja con el diagnóstico positivo tenía carga viral detectable fue virológicamente suprimida con TAR [Rodger, et al. 2016]. En el PARTNERS2 los hallazgos fueron que no hubo ninguna transmisión relacionada al VIH durante aproximadamente 77,000 actos de sexo anal sin condón, durante el sexo anal sin condón entre hombres homosexuales serodiferentes cuando el hombre con VIH tiene una carga viral <200 copias / ml. Los hallazgos de estos estudios respaldan el mensaje de la campaña U = U (indetectable es igual a intransmisible) y los beneficios de las pruebas y el tratamiento temprano para el VIH [Roger. et al. 2019].

Por lo tanto, la evidencia sugiere que el riesgo de transmisión sexual del VIH durante la supresión virológica es insignificante. El TAR debe recomendarse a todos los pacientes con infección por

VIH para prevenir la transmisión a las parejas sexuales y, por extrapolación, a las parejas que comparten agujas. A pesar de su potente beneficio en la reducción de la transmisión del VIH, el TAR no sustituye el uso de condones o jeringuillas limpias. Esas medidas de reducción de daños, junto con el uso de Profilaxis preexposición (PrEP) para parejas que no tienen infección por VIH, ayudarán a reducir la incidencia de otras ITS y hepatitis viral y deben integrarse en la orientación al paciente, al inicio del TAR.

Reducción de las complicaciones

La evidencia acumulada sugiere que los pacientes que inician el TAR antes o pasan menos tiempo acumulado con viremia plasmática detectable tienen menos probabilidades de sufrir ciertas complicaciones, como enfermedades cardiovasculares [El-Sadr, et al. 2006; Marin, et al. 2009; Ho, et al. 2010; Lichtenstein, et al. 2010; Ho, et al. 2012], disfunción neurocognitiva [Tozzi, et al. 2007; Ellis, et al. 2011; Garvey, et al. 2011; Winston, et al. 2012], disminución del riesgo de infecciones bacterianas graves [O'Connor, et al. 2017], y algunas neoplasias malignas no relacionadas con el VIH [Bruyand, et al. 2009; Guiguet, et al. 2009; Silverberg, et al. 2011; Sigel, et al. 2012]. Los datos también demuestran que, aunque es probable que los pacientes mayores logren la supresión virológica, es menos probable que logren una respuesta inmunológica, medida por un aumento del recuento de CD4 en 100 células / mm³, y que los pacientes >55 años pueden estar en mayor riesgo clínico incluso después del inicio de la terapia [Sabin, et al. 2008]. La mala recuperación inmunológica observada en pacientes mayores se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad, particularmente eventos cardiovasculares [van Lelyveld, et al. 2012]. En un estudio, los hombres de ≥ 50 años que iniciaron el TAR con recuentos de CD4 en el rango de 351 a 500 células / mm³ pudieron lograr respuestas inmunológicas similares a las de los hombres más jóvenes que iniciaron con recuentos más bajos de CD4 [Li X, et al. 2011].

Reducción de la transmisión perinatal del VIH y entre parejas heterosexuales serodiscordantes

Los estudios han demostrado que, para las mujeres embarazadas con VIH, la administración de TAR durante el embarazo o intraparto reduce significativamente el riesgo de transmisión perinatal (MTCT) del VIH [Connor, et al. 1994; Guay, et al. 1999]. Un gran estudio mostró una reducción del 96% en la transmisión entre parejas heterosexuales serodiscordantes cuando la pareja positiva

estaba recibiendo TAR [Cohen, et al. 2011], lo que se suma al cuerpo de evidencia de que una menor carga viral reduce el riesgo de transmisión.

El TAR es ahora parte de la estrategia establecida destinada a reducir la transmisión del VIH y es un componente esencial de las intervenciones de prevención junto con la consejería para la reducción de riesgos, las prácticas sexuales más seguras y evitar el intercambio de agujas. Aunque la mayoría de los pacientes en todo el mundo se identifican en estado tardío en el curso de su infección por VIH [Althoff, et al. 2010; CDC 2010, 2011], los esfuerzos para ofrecer pruebas universales del VIH de manera rutinaria a todos los pacientes mayores de 13 años es una estrategia muy eficaz en la identificación temprana de las personas con VIH, de modo que puedan beneficiarse del tratamiento inmediato.

RIESGOS DEL TAR

A pesar de la excelente tolerabilidad de los regímenes contemporáneos de TAR, las reacciones adversas, los efectos secundarios, las toxicidades farmacológicas a largo plazo y las interacciones entre medicamentos siguen planteando algunos riesgos relativos o limitados. Los pacientes deben ser orientados sobre el potencial de eventos adversos asociados al TAR a corto y largo plazo. Estos riesgos incluyen problemas de tolerabilidad, que pueden afectar la calidad de vida, así como posibles toxicidades a largo plazo, principalmente un bajo riesgo relativo de trastornos renales y cardiovasculares o disminución de la densidad ósea de importancia clínica incierta [Friis-Moller, et al. 2010; Monteiro, et al. 2014; Hoy, et al. 2017]. Los problemas renales y de densidad ósea se eliminan en gran medida con las formulaciones más nuevas de antirretrovirales (ARV). Las reacciones fatales a los medicamentos por TAR son extremadamente raras.

Muchas combinaciones de TAR ahora están disponibles en formulaciones combinadas de dosis fija y una sola píldora. Por lo tanto, la carga de píldoras asociada con los regímenes antirretrovirales tempranos se ha eliminado en gran medida. Sin embargo, la adherencia de por vida a los medicamentos puede constituir un desafío para algunos, particularmente cuando el tratamiento con una sola tableta diaria no es factible.

En comparación con las primeras combinaciones de antirretrovirales, los regímenes contemporáneos de TAR se asocian con tasas más altas de supresión virológica duradera. La falta de supresión virológica en un paciente en TAR debe incitar al médico a evaluar la adherencia del

paciente y proveer un apoyo intensivo para aquellos que reportan retos en esta área. El hecho de no lograr y mantener la supresión virológica puede conducir a la aparición de mutaciones asociadas a la resistencia (RAM, por sus siglas en inglés). Un estudio ha demostrado que el fracaso virológico con los regímenes contemporáneos de TAR se asocia con la aparición infrecuente de RAM [Scherrer, et al. 2016]. Sin embargo, las RAM pueden surgir con las terapias de primera línea actuales. La resistencia a los medicamentos antirretrovirales puede comprometer el potencial de supresión virológica a largo plazo, los esquemas de dosificación simples y la tolerabilidad de futuras opciones de tratamiento.

El inicio del TAR se asocia con un riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS, por sus siglas en inglés). IRIS es un síndrome clínico caracterizado por complicaciones infecciosas y no infecciosas nuevas o que empeoran, observadas después del inicio del TAR. El riesgo de IRIS aumenta cuando el TAR se inicia con recuentos bajos de células CD4 (<100 células/mm³) o con la presencia de infecciones oportunistas específicas. Aunque el riesgo de IRIS no es una contraindicación para iniciar el TAR, los médicos y los pacientes deben estar conscientes de que el riesgo de desarrollar IRIS aumenta entre las personas con recuentos más bajos de CD4. Los pacientes con mayor riesgo deben ser informados de la posibilidad de un empeoramiento clínico paradójico después del inicio del TAR. Los pacientes con meningitis por criptococos o tuberculosa no deben ser comenzados en tratamiento antirretroviral si no han sido comenzados antes en el tratamiento específico para estas infecciones para evitar el riesgo asociado con el IRIS es estas infecciones oportunistas.

Riesgos del VIH no tratado

Los resultados del estudio START [Lundgren, et al. 2015] y los datos muestran que la infección por VIH no tratada conduce a un aumento de la morbilidad y la mortalidad por afecciones relacionadas y no relacionadas con el VIH, incluso con altos recuentos de CD4. Junto con la reducción dramática del riesgo de transmisión con un tratamiento efectivo, estos datos respaldan el inicio del TAR independientemente del recuento de CD4 en todos los pacientes adecuadamente tratados, incluyendo los pacientes diagnosticados con infección aguda por VIH. Pacientes bajo tratamiento que son los no “progresores” documentados a largo plazo o los controladores de élite, son un grupo que puede merecer una consideración especial.

En START, un ensayo aleatorizado que inició el TAR en pacientes sin tratamiento previo con recuentos de CD4 >500 células / mm³ versus esperando una disminución a ≤350 células / mm³ antes del inicio, mostró una reducción del 53% en la enfermedad grave y la muerte en el grupo de TAR temprano [Lundgren, et al. 2015]. Los datos de NA-ACCORD, un estudio observacional, mostraron que tanto la morbilidad como la mortalidad mejoraron al iniciar el TAR en pacientes con recuentos de CD4 en el rango alto o incluso normal [Kitahata, et al. 2009]. Se observó una disminución significativa del riesgo de muerte en pacientes que iniciaron el tratamiento con recuentos de CD4 >500 células/mm³ en comparación con aquellos que se defirieron a <500 células/mm³, así como en la que inició el TAR en el rango de 350 a 500 células/mm³ en comparación con los que se defirieron a <350 células/mm³ [Kitahata, et al. 2009]. Aunque otros estudios demostraron solo una ventaja mínima de supervivencia [Wright, et al. 2011] o ninguna ventaja de supervivencia entre los que comenzaron el TAR en los recuentos más altos de CD4, sí confirmaron los beneficios de iniciar el TAR a niveles ≤500 células / mm³ [Cain, et al. 2011; Colaboración CASCADE 2011; Young, et al. 2012]. Otro mostró una reducción de aproximadamente el 33% en el riesgo de muerte por enfermedad hepática en etapa terminal, infecciones no relacionadas con el SIDA y cánceres que no definen el SIDA con cada aumento de 100 células / mm³ en el recuento de CD4 [Marin, et al. 2009]. Un estudio aleatorizado de terapia temprana versus diferida en pacientes con recuentos de CD4 en el rango de 350-550 células/ mm³ no mostró ningún beneficio en la mortalidad [Cohen, et al. 2011]; sin embargo, este estudio tiene limitaciones significativas, especialmente un período de seguimiento relativamente breve.

JUSTIFICACIÓN PARA LA INICIACIÓN RÁPIDA DEL TAR

Reducción de los retrasos en el tratamiento y la pérdida durante el seguimiento

Los protocolos de práctica estándar para el inicio del TAR han producido retrasos prevenibles. La espera requerida para el diagnóstico confirmatorio del VIH y los resultados de las pruebas de laboratorio de referencia incluidas las pruebas de resistencia, junto con las visitas médicas requeridas pueden retrasar innecesariamente el inicio del tratamiento hasta en 4 semanas. Los problemas para acceder al seguro médico o esperar la activación de los beneficios públicos también pueden causar retrasos. Se estima que, en 2016, solo el 75.9% de los individuos diagnosticados con VIH en el continuo de cuidado del VIH en los Estados Unidos se vinculó a cuidado dentro de

1 mes [CDC 2018]. Las personas con VIH que no están vinculadas al cuidado médico corren el riesgo de tener cargas virales sostenidas y transmisión continua del VIH.

Beneficios para el paciente con VIH

Varios ensayos observacionales y clínicos han demostrado los beneficios a nivel individual del inicio rápido del TAR [Ford, et al. 2018]. Un estudio piloto de este enfoque en San Francisco, California, demostró que los pacientes que iniciaban el TAR dentro de 1 o 2 días tenían un tiempo más corto (mediana, 1.8 meses) para alcanzar la supresión viral (ARN del VIH ≤ 200 copias / ml) que aquellos a los que se les ofreció el estándar de cuidado (4.3 meses) o que los controles históricos (7.2 meses) [Pilcher, et al. 2017]. Un seguimiento a más largo plazo de 225 pacientes en el mismo centro encontró que, de los pacientes que tuvieron acceso a la iniciación rápida, el 95.8% había logrado la supresión viral al menos una vez y el 92.1% lo había logrado en la última visita registrada [Coffey, et al. 2019]. Estos beneficios a nivel individual se han replicado en otros estudios estadounidenses e internacionales que demostraron una mejor supresión viral con un tiempo más corto hasta el inicio del TAR [Rosen, et al. 2016a; Koenig, et al. 2017; Colasanti, et al. 2018]. Después de implementar el inicio rápido del TAR en una clínica hospitalaria en Atlanta, Georgia, el tiempo hasta la supresión viral cayó de 77 días, antes de la intervención, a 57 días [Lundgren, et al. 2015], y el tiempo promedio para el inicio del TAR disminuyó de 21 a 7 días; ambos hallazgos fueron estadísticamente significativos [Colasanti, et al. 2018].

Otro beneficio demostrado es una mejor tasa de retención en cuidado [Amanyire, et al. 2016; Rosen, et al. 2016a; Koenig, et al. 2017]. En el ensayo RapIT en Sudáfrica, los pacientes recién diagnosticados con VIH fueron aleatorizados al inicio rápido del TAR o al estándar de cuidado [Rosen, et al. 2016b]. Los participantes en el grupo de inicio rápido tuvieron tasas más altas de inicio del TAR a los 90 días (97% vs. 72%) y tasas más altas de retención en cuidado y supresión viral (ARN del VIH ≤ 400 copias/ml) a los 10 meses (riesgo relativo, 1,26 [1,05–1,50]). El costo promedio por paciente para lograr la supresión viral fue menor entre los de rápida iniciación de TAR, lo que demuestra que esta estrategia también puede ser costo efectiva [Long, et al. 2017]. Los estudios realizados en China y Sudáfrica respaldan la relación costo efectividad del inicio rápido del TAR [Zulliger, et al. 2014; Wu, et al. 2015; Ford, et al. 2018]. El inicio rápido del TAR es eficaz, seguro y altamente aceptable, con pocos pacientes que rechazan la oferta de TAR inmediato [Pilcher, et al. 2017; Coffey, et al. 2019].

La iniciación rápida del TAR es segura

En el estudio de San Francisco discutido anteriormente [Pilcher, et al. 2017], el 89.7% de los pacientes utilizaron regímenes que contenían inhibidores de la transferencia de hebras de integrasa (INSTI) y el 12.8% usaban regímenes que contenían inhibidores de la proteasa. El régimen predominante basado en INSTI fue dolutegravir más emtricitabina/fumarato de disoproxilo de tenofovir. La clínica no tuvo ningún caso de mutaciones de resistencia importantes al régimen de TAR prescrito, y no se hicieron cambios de régimen debido a la resistencia. A dos pacientes se le cambió el régimen debido a la erupción cutánea, y en 10 casos, el régimen se simplificó a un régimen de una sola tableta.

De 149 pacientes que iniciaron el TAR a través de un programa en la ciudad de Nueva York, solo 1 paciente requirió un cambio de régimen debido a la resistencia detectada posteriormente [Blank, et al. 2018].

El inicio rápido del TAR es seguro. La mayoría de los regímenes designados para el inicio rápido del TAR son los mismos regímenes que se recomiendan como tratamiento inicial del Departamento de Salud Federal. Estos regímenes son bien tolerados y efectivos, y la probabilidad de resistencia a los medicamentos es baja en función de la prevalencia actual de resistencia a los medicamentos [NYCDHMH 2018]. Un estudio reciente utilizó un medicamento combinado de dos terapias (dolutegravir y lamivudine) para tratamiento rápido. La gran mayoría de los pacientes llegaron a supresión virológica sostenida (97% observado, 82% ITT, 76% FDA) y no se observaron mutaciones emergentes en los pacientes que tuvieron fallo virológico confirmado [Paige, et al. 2021].

PROTOCOLO

Iniciación rápida de TAR

El inicio rápido del TAR puede reducir los retrasos y mejorar las tasas de supresión viral en personas con VIH. El inicio rápido del TAR en el mismo día preferiblemente, o dentro de los 7 días posteriores a una prueba de VIH recientemente positiva es la estrategia respaldada por la Organización Mundial de la Salud [OMS 2017] y es un componente esencial de la iniciativa

Ending the HIV Epidemic in the U.S. (EHE). Los modelos matemáticos demuestran que una estrategia de prueba y tratamiento, con el inicio inmediato del TAR y los enfoques de prevención, podría conducir a la eliminación de nuevas infecciones por VIH [Granich, et al. 2009].

Identificación de candidatos para la iniciación rápida de TAR

Para determinar si un paciente es candidato a la iniciación rápida de TAR, el personal clínico debe confirmar que el individuo tiene:

- Un resultado reactivo de una prueba rápida de VIH, de punto de entrada a cuidado, o un diagnóstico confirmado de VIH, o sospecha de una infección aguda por VIH, o una infección conocida por VIH.
- No ha recibido tratamiento TAR anteriormente (naive) o hizo uso limitado de medicamentos TAR.
- No tiene condiciones médicas o infecciones oportunistas que requieran postponer la iniciación rápida de TAR, incluyendo sospecha de meningitis criptocócica o tuberculosa.
- Participantes con diagnóstico previo, experimentados y sin evaluación médica por más de seis meses.

En el caso de pacientes con una prueba reactiva de detección de anticuerpos contra el VIH que está pendiente de confirmación, el médico debe asegurarse de que este comprenda los beneficios de la iniciación rápida del TAR y que:

- un resultado reactivo en la prueba de detección de anticuerpos contra el VIH no constituye un diagnóstico formal ya que los resultados falso positivo existen;
- se le realizará una prueba confirmatoria (diagnóstica) del VIH;
- la TAR se discontinuará si el resultado de la prueba confirmatoria es negativo y se continuará si el resultado es positivo;
- el beneficio de comenzar TAR temprano, después de una prueba de detección preliminarmente positiva, supera el riesgo de tomar TAR por unos días y luego discontinuarlo si se confirma que es negativo en la prueba confirmatoria.

Se debe informar y entregar el resultado de la prueba confirmatoria del VIH al paciente tan pronto esté disponible. Si el resultado es negativo, discontinuar TAR y referir a servicios de prevención

incluyendo PrEP. Si el resultado es positivo al VIH, reforzar la adherencia y los próximos pasos a seguir.

Si el paciente rechaza la iniciación rápida a TAR, dialogue con él sobre las opciones de posponer el tratamiento, enlace al paciente al cuidado primario para el VIH y detalle los próximos pasos a seguir. Si el paciente acepta comenzar con la IR-TAR se establecerá un plan de comunicación virtual (telemedicina), por teléfono o presencial dentro del primer día al tercer día para ofrecer apoyo en las decisiones tomadas. Y se coordinara una cita presencial en los próximos 7-14 días laborales para seguimiento o el reajuste que sea necesario. Este plan de comunicación estará ofrecido considerando y respetando todos los protocolos de la confidencialidad, privacidad y consentimientos informados.

Consejería y educación

Un resultado reactivo de la detección del VIH debe incitar a un proveedor de aconsejar al paciente sobre los beneficios y riesgos del TAR y sobre el riesgo de transmisión del VIH, incluyendo el consenso de que indetectable es igual a intransmisible (U = U). Cuando los pacientes se inician en la TAR el mismo día que el resultado de su prueba reactiva del VIH, las prioridades para la educación y el asesoramiento del paciente deben incluir:

- Confirmar el diagnóstico de VIH.
- Gestionar la divulgación de diagnóstico, si así se indica.
- Adherirse al régimen de TAR.
- Reconocer y responder a los efectos secundarios de los medicamentos, interacciones con otras terapias, horarios, alimentación y terapias alternativas.
- Seguimiento con las visitas a la clínica.
- Evaluación de la alfabetización en salud.
- Manejo del TAR de por vida: Navegar por la adquisición y el pago de los medicamentos necesarios para la terapia de por vida, incluyendo la selección de farmacias, los requisitos y restricciones del seguro, los copagos y los resurtidos de recetas.
- Identificar y abordar los problemas psicosociales que pueden plantear barreras para el tratamiento incluyendo e identificando determinantes sociales de la salud como la

necesidad de transportación, cuidado de infantes o dependientes, desempleo, diversidad cognoscitiva o funcional, etc.

- Referidos para el manejo de uso problemático de sustancias y consejería de salud mental, si requiere.
- Referido para asistencia de vivienda, si requiere.
- Asegurarse de que el paciente sepa cómo comunicarse con el equipo clínico si es necesario, para abordar los efectos adversos de los medicamentos u otras preocupaciones.
- Educación en salud sobre temas de sexualidad, prevención y/o manejo de otras infecciones transmisibles sexualmente y estrategias de prevención del VIH como PrEP e Indetectable = Intrasmisible.

Según la Red Nacional de Bibliotecas de Medicina, la alfabetización en salud requiere:

- La capacidad de comprender las instrucciones sobre los medicamentos recetados, la coordinación de citas, los folletos de educación médica, las instrucciones del médico y los formularios de consentimiento.
- La capacidad de negociar con sistemas de salud complejos.
- Habilidades de lectura, escucha, análisis y toma de decisiones, y la capacidad de aplicar estas habilidades a situaciones de salud.

Evaluación Médica y Psicosocial

La evaluación médica de un paciente con un nuevo resultado reactivo de la prueba del VIH debe incluir antecedentes, signos o síntomas de infección o infecciones oportunistas. El TAR debe retrasarse e iniciarse un tratamiento médico adecuado si se sospecha meningitis tuberculosa (TB) o meningitis criptocócica (véase más adelante) [OMS 2017], si se sospecha retinitis por citomegalovirus o si el paciente tiene alguna evidencia de enfermedad avanzada por VIH en el examen clínico.

Para identificar el potencial de virus resistentes a los medicamentos preexistentes, la evaluación inicial también debe incluir el historial del paciente de profilaxis previa a la exposición (PrEP) el uso de profilaxis posterior a la exposición (PEP) y el uso previo de TAR para las personas que están volviendo a participar en la atención [Ford, et al. 2018].

Cuando tome un historial médico antes del inicio rápido del TAR, pregunte acerca de:

- Fecha, tipos de pruebas y resultado de la última prueba de VIH.
- Estado o estatus serológico de las parejas sexuales y sus regímenes de TAR, si se conocen.
- Uso previo de medicamentos antirretrovirales, incluyendo el uso de PrEP, PEP o uso limitado en embarazo con las fechas de cuando fueron utilizados.
- Comorbilidades, incluyendo antecedentes de enfermedad renal o hepática, particularmente infección por hepatitis B.
- Medicamentos recetados, no recetados y remedios naturales o terapias alternativas
- Alergias a medicamentos.
- Consumo de sustancias ilícitas o uso problemático de sustancias.
- Síntomas, para evaluar la meningitis criptocócica y tuberculosa activa.
- Antecedentes psiquiátricos, particularmente síntomas depresivos o psicóticos o cualquier historial de suicidio.
- Evaluar antecedentes de traumas o abusos.
- Posibles planes de embarazo y maternidad en individuos con edad reproductiva o potencialmente fértil

Laboratorio de referencia y pruebas de resistencia

Todos los pacientes con un resultado reactivo de la prueba del VIH deben someterse a las pruebas de laboratorio, de referencia o resistencia descritas, a continuación;

- Prueba de antígeno/anticuerpo VIH-1/2
- Carga viral cuantitativa del VIH
- Genotipo VIH-1 (incluyendo NRTI, INSTI, PI)
- Recuento de linfocitos T CD4+
- HBsAg, HBcAb, HBsAb
- Anticuerpo contra el Virus de Hepatitis C (VHC)
- Panel metabólico (incluyendo creatinina y pruebas de la función renal (LFT, por sus siglas en inglés)
- Anticuerpo IGG del Virus de Hepatitis A (VHA)

- Análisis de orina (UA)
- Pruebas de Cernimiento de Infecciones de transmisión sexual (ITS): Serología de Sífilis (VDRL), Clamidia y Gonorrea. Las pruebas podrían ser en orina, rectal o faríngea según sea meritorio
- Prueba de embarazo para toda mujer con capacidad reproductiva

IMPORTANTE: El médico puede comenzar al paciente en TAR mientras espera por los resultados.

Principios generales en la elección de un régimen para el inicio rápido de la TAR

- Los médicos deben involucrar a sus pacientes al decidir qué régimen de terapia antirretroviral (TAR) tiene más probabilidades de resultar en adherencia.
- Antes de iniciar el TAR, los médicos deben:
 - Evaluar el uso previo del paciente de medicamentos antirretrovirales, incluyendo la profilaxis previa a la exposición (PrEP) y (PEP), que puede aumentar el riesgo de resistencia de base.
 - Evaluar si hay comorbilidades y uso de otros medicamentos que puedan afectar la elección del régimen para iniciar TAR.
 - En el momento del diagnóstico del VIH, obtenga pruebas de resistencia genotípica para los genes de proteasa, transcriptasa inversa e integrasa.
 - Pregunte a las personas en edad fértil sobre la posibilidad de embarazo, sus planes reproductivos y su uso de anticonceptivos.
- Para los pacientes sin tratamiento, seguido al tratamiento antirretroviral, los médicos deben seleccionar un régimen inicial de TAR entre los *Regímenes preferidos y alternativos para el inicio rápido del TAR* mencionados en las tablas abajo.
- Los médicos deben evaluar y reforzar la adherencia a la medicación con regularidad.
- Los médicos deben obtener una prueba de carga viral 4 semanas después del inicio del TAR para evaluar la respuesta a la terapia.
- Los médicos o algún miembro del equipo clínico capacitado y adiestrado deberán hacer un seguimiento dentro de las 24 a 48 horas (considerar 48-72 horas), por teléfono, presencial, telemedicina u otro método preferido, con un paciente que haya iniciado el TAR para evaluar la tolerancia y la adherencia a la medicación.

- Si es posible, programe una visita en persona durante 7-14 días después del inicio del TAR. Esta visita podría ser llevada a cabo por el proveedor de servicios médicos, personal clínico, como personal de enfermería, promotor(a) de salud, manejo de caso clínico o cualquier otro profesional de la salud con las herramientas y capacitación en IR-TAR.

Elegir un régimen para el inicio rápido del TAR

Los medicamentos preferidos para el inicio rápido del TAR se basan en los regímenes establecidos para las personas “naive” y están restringidos a aquellos que pueden iniciarse de manera segura en ausencia de resultados de pruebas de laboratorio de referencia fácilmente disponibles, como la carga viral, el recuento de CD4 y HLA-B * 5701. Los regímenes preferidos tienen una alta barrera a la resistencia, son bien tolerados y limitan el potencial de interacciones entre medicamentos. Los regímenes iniciales deben seleccionarse sobre la base de las preferencias del paciente y las características clínicas, y se debe utilizar un régimen preferido siempre que sea posible.

El régimen de TAR de 2 fármacos de (dolutegravir/lamivudina [DTG/3TC]), nombre comercial Dovato) no se recomienda utilizar para el TAR rápido, a menos que haya una prueba de resistencia y de hepatitis B al momento de la iniciación rápida, porque se requiere un perfil de base de resistencia genotípica al VIH y el estado del virus de la hepatitis B antes de la prescripción de este régimen.

Un régimen alternativo (tenofovir alafenamida/emtricitabina/darunavir/cobicistat [TAF/FTC/DRV/COBI, nombre comercial Symtuza]) se ha estudiado formalmente en el contexto del inicio rápido del TAR, en un estudio multicéntrico de fase 3, prospectivo, sin el beneficio de las pruebas de resistencia, y produjo altas tasas (96%) de supresión viral (nivel de ARN del VIH <50 copias/ml) a las 48 semanas [Huhn, et al. 2019].

Al seguir un protocolo de inicio rápido de TAR, los proveedores médicos deben evitar los regímenes que contienen abacavir (nombre comercial Ziagen) porque es probable que los resultados de las pruebas HLA-B * 5701 no estén disponibles. Del mismo modo, la rilpivirina (nombre comercial Edurant) debe evitarse en cualquier paciente que tenga una carga viral >100.000 copias/ml y en cualquier paciente cuya carga viral se desconozca.

Efavirenz (nombre comercial Sustiva) se asocia con un mayor riesgo de efectos secundarios en el sistema nervioso central y de mutaciones transmitidas de resistencia a los medicamentos [Kagan, et al. 2019]; por lo tanto, no se recomienda para el inicio rápido del TAR.

Las clínicas que han implementado el inicio rápido del TAR con frecuencia diseñan regímenes preaprobados que consideran los patrones locales de resistencia a los medicamentos transmitidos y toxicidad por medicamentos [Pilcher, et al. 2017].

Existe una mayor posibilidad de que surjan mutaciones de resistencia a los medicamentos contra el VIH y reduzcan la eficacia de un régimen inicial de TAR en pacientes con una nueva prueba reactiva de detección del VIH o un nuevo diagnóstico de VIH que han tomado fumarato/emtricitabina de disoproxilo de tenofovir [TDF/FTC] (nombre comercial Truvada) o fumarato/emtricitabina de tenofovir alafenamida [TAF/FTC] (nombre comercial Descovy) como PrEP desde su última prueba negativa de VIH. Los resultados de un estudio reciente en la ciudad de Nueva York demostraron que las personas que habían tomado PrEP en los 3 meses anteriores a un nuevo diagnóstico de VIH eran significativamente más propensas que las que nunca usaron PrEP (26% vs. 2%; $P < .0001$) para tener mutaciones de resistencia (M184I / V / IV / MV) a lamivudina / emtricitabina [3TC / FTC] (nombre comercial Cimduo) [Misra, et al. 2019]. Para estos pacientes, el régimen inicial debe consistir en un inhibidor de la transferencia de hebras de integrasa más un inhibidor de la proteasa potenciado y 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. El régimen inicial puede simplificarse una vez que se hayan revisado los resultados de las pruebas genotípicas de base.

REGÍMENES PREFERIDOS Y ALTERNATIVOS PARA EL INICIO RÁPIDO DEL TAR (IR-TAR)

A continuación, los regímenes iniciales preferidos y alternativos para el inicio rápido del TAR en adultos no embarazadas. Los regímenes se enumeran alfabéticamente.

Ofrecer TAR: Algunas clínicas proveen a los pacientes la primera dosis de TAR y una receta de 30 días cuando se sigue un protocolo de inicio rápido de TAR [Pilcher, et al. 2017]. Otros pueden proveer un paquete de inicio de TAR de 7 – 14 días o una receta de 30 días.

Tabla 1: Regímenes preferidos y alternativos para el IR-TAR en personas adultas no embarazadas

Régimen	Comentarios	Clasificación
<i>Regímenes preferidos</i>		
Tenofovir alafenamide/ emtricitabine/bictegravir (TAF 25 mg/FTC/BIC; Biktarvy)	<ul style="list-style-type: none"> • Disponible como una formulación de una sola tableta, tomada una vez al día. • TAF/FTC no debe utilizarse en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min; reevaluar después de que los resultados de las pruebas de laboratorio de referencia estén disponibles. • Contiene 25 mg de TAF, sin arrancar. • Los antiácidos que contienen magnesio o aluminio se pueden tomar 2 horas antes o 6 horas después de BIC. Los antiácidos que contienen calcio o los suplementos de hierro se pueden tomar simultáneamente si se toman con alimentos. 	A1
Tenofovir alafenamide/emtricitabine y dolutegravir [a] (TAF 25 mg/FTC y DTG; Descovy y Tivicay)	<ul style="list-style-type: none"> • TAF/FTC no debe utilizarse en pacientes con CrCl <30 ml/min; reevaluar después de que los resultados de las pruebas de laboratorio de referencia estén disponibles. • Contiene 25 mg de TAF, “unboosted”. • Dos comprimidos una vez al día. • Los antiácidos que contienen magnesio o aluminio se pueden tomar 2 horas antes o 6 horas después de la DTG; Los antiácidos que contienen calcio o los suplementos de hierro se pueden tomar simultáneamente si se toman con alimentos. 	A1
Tenofovir alafenamide/emtricitabine/darunavir/cobicistat (TAF 10 mg/FTC/DRV/COBI; Symtuza)	<ul style="list-style-type: none"> • Disponible como una formulación de una sola tableta, tomada una vez al día. • Contiene 10 mg de TAF, potenciado. • TAF/FTC no debe utilizarse en pacientes con CrCl <30 ml/min; reevaluar después de que los resultados de las pruebas de laboratorio de referencia estén disponibles. • Preste atención a las interacciones de medicamento a medicamento. 	A2

Tabla 2: Régimen para pacientes con exposición a TDF/FTC como PrEP desde su última prueba negativa de VIH

Nota: El régimen inicial de TAR puede simplificarse en función de los resultados de las pruebas de resistencia genotípica.

<p>Dolutegravir y darunavir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine [a] (DTG/DRV/COBI/TAF/FTC 10 mg/FTC; Tivicay y Symtuza)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TAF/FTC no debe utilizarse en pacientes con CrCl <30 ml/min; reevaluar después de que los resultados de las pruebas de laboratorio de referencia estén disponibles. • La resistencia documentada a la DTG después del inicio en pacientes sin tratamiento previo es rara. • Los antiácidos que contienen magnesio o aluminio se pueden tomar 2 horas antes o 6 horas después de la DTG; Los antiácidos que contienen calcio o los suplementos de hierro se pueden tomar simultáneamente si se toman con alimentos. • El fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF) puede sustituirse por TAF; TDF/FTC está disponible como una sola tableta (nombre de marca, Truvada). • Lamivudina (3TC) puede ser sustituida por FTC. • 3TC/TDF también está disponible como una sola tableta. 	<p>A3</p>
--	---	-----------

Tabla 3: Medicamentos a evitar

<ul style="list-style-type: none"> • Abacavir (ABC) = Ziagen • Rilpivirine (RPV) = Edurant • Efavirenz (EFV) = Sustiva 	<ul style="list-style-type: none"> • El ABC debe evitarse a menos que se confirme que un paciente es HLA-B*5701 negativo. • La RPV debe administrarse <i>solo</i> en pacientes confirmados con un recuento de células CD4 ≥ 200 células/mm³ y una carga viral <100.000 copias/ml. • La EFV no es tan bien tolerada como otros medicamentos antirretrovirales, y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos tienen más tasas de resistencia. 	<p>A3</p>
---	--	-----------

Nota:

- Ver Apéndice: *Uso de Dolutegravir en individuos con capacidad fértil.*
- Donde este mencionado TAF (Descovy) considerar si es apropiado el TDF (Truvada) ya que esto es lo que esta recomendado en las Guías del DHHS y en algunos casos específicos podría considerarse como opción.

La reducción del riesgo de transmisión perinatal del VIH requiere la identificación oportuna de la infección por el VIH en una persona embarazada y el TAR de 3 medicamentos iniciado tan pronto como sea posible después del diagnóstico. El embarazo no es una contraindicación para el inicio rápido del TARV. Se debe alentar la adherencia a un régimen de TAR durante el embarazo, al igual que la coordinación entre los proveedores de VIH y atención obstétrica (consulte la guía (NYSDOH AI) Prevención de la transmisión del VIH de madre a hijo).

La tabla, a continuación, incluye los regímenes preferidos iniciales para el inicio rápido del TAR en personas adultas embarazadas y/o gestantes.

Tabla 4: Regímenes preferidos para el inicio rápido del TAR en personas adultas embarazadas y/o gestantes.		
Ver también: DHHS: Recomendaciones para el uso de medicamentos antirretrovirales en mujeres embarazadas con infecciones por VIH e intervenciones para reducir la transmisión perinatal del VIH en los Estados Unidos.		
Régimen	Comentarios	Clasificación
Tenofovir disoproxilo fumarate/emtricitabine y dolutegravir [a] (TDF/FTC y DTG; Truvada y Tivicay)	<ul style="list-style-type: none"> • La señal inicial preocupante para defectos del tubo neural (NTD) con el uso de dolutegravir (DTG) durante el período previo a la concepción ha disminuido sustancialmente. El Panel sobre el Tratamiento del VIH durante el Embarazo y la Prevención de la Transmisión Perinatal del VIH recomienda DTG como un medicamento preferido para las personas embarazadas, independientemente del trimestre (A2), y para las personas que están tratando de concebir (A3). El Panel enfatiza la importancia del asesoramiento y la toma de decisiones informadas con respecto a todos los regímenes de ARV para personas con VIH (A3). • TDF/FTC no debe utilizarse en pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) <50 ml/min; reevaluar después de que los resultados de las pruebas de laboratorio de referencia estén disponibles. • Los antiácidos que contienen magnesio o aluminio se pueden tomar 2 horas antes o 6 horas después de la DTG; los antiácidos que contienen calcio o los suplementos de hierro pueden tomarse simultáneamente si se toma con alimentos. 	A1
Tenofovir disoproxilo fumarate/emtricitabine y atazanavir y ritonavir (TDF/FTC y ATV y RTV; Truvada y Reyataz y Norvir)	<ul style="list-style-type: none"> • TDF/FTC no debe utilizarse en pacientes con CrCl <50 ml/min; reevaluar después de que los resultados de las pruebas de laboratorio de referencia estén disponibles. • Considere cuidadosamente las interacciones medicamentosas con RTV. • El icterus escleral de la hiperbilirrubinemia benigna debido a ATV puede ser una preocupación del paciente. • La dosis recomendada de ATV es de 300 mg una vez al día en el primer trimestre; la dosis aumenta a 400 mg una vez al día en el segundo y tercer trimestre cuando se usa con TDF o un antagonista del receptor de histamina-2. • Este régimen se puede iniciar en el primer trimestre. 	A2

<p>Tenofovir disoproxilo fumarate/emtricitabine y darunavir y ritonavir (TDF/FTC y DRV/RTV; Truvada y Prezista y Norvir)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda la dosificación de DRV/RTV dos veces al día (DRV 600 mg más RTV 100 mg con alimentos) durante el embarazo. • TDF/FTC no debe utilizarse en pacientes con CrCl <50 ml/min; reevaluar después de que los resultados de las pruebas de laboratorio de referencia estén disponibles. • Se recomienda la dosificación de DRV/RTV dos veces al día (DRV 600 mg más RTV 100 mg con alimentos) durante el embarazo. • El régimen se puede iniciar en el primer trimestre. 	<p>A2</p>
<p>Tenofovir disoproxilo fumarate/ emtricitabine y raltegravir (TDF/FTC y RAL; Truvada e Isentress)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RAL 400 mg dos veces al día se recomienda en el embarazo, <i>no</i> una vez al día RAL HD. • TDF/FTC no debe utilizarse en pacientes con CrCl <50 ml/min; reevaluar después de que los resultados de las pruebas de laboratorio de referencia estén disponibles. • Administrar como TDF/FTC una vez al día y RAL 400 mg dos veces al día. • La dosis recomendada de RAL es de 400 mg dos veces al día sin tener en cuenta los alimentos. • Este régimen se puede iniciar en el primer trimestre. 	<p>A2</p>

Nota:

a. Ver el Apéndice: *Uso de dolutegravir en personas con capacidad fértil.*

CUBIERTA DE LA INICIACIÓN RÁPIDA DE TAR

La falta de cobertura de seguros médicos para la terapia antirretroviral (TAR), cobertura de estudios, laboratorios, copagos altos o grandes costos de bolsillo pueden representar barreras significativas para el inicio rápido del TAR en algunos pacientes. Abordar los requisitos financieros para el inicio del TAR y ayudar a los pacientes a identificar las fuentes de asistencia de pago es un componente esencial del protocolo de inicio rápido del TAR, tanto para cubrir los medicamentos, laboratorios y/o estudios requeridos. Las opciones para los residentes Puerto Rico, independientemente de su estatus migratorio, se describen a continuación.

Las organizaciones que reciben fondos de la Iniciativa de *Ending the HIV Epidemic in the U.S.* (EHE) bajo la categoría de Servicios Médicos Ambulatorios del programa adscrito al Área Metropolitana de San Juan (AME San Juan) Ryan White Parte A tiene cubiertos los medicamentos y laboratorios para iniciación rápida de TAR bajo esta categoría.

Cubierta parcial o sin seguro

Los **medicamentos y pruebas de laboratorios** podrán ser cubiertos a través de:

- La categoría de servicios médicos ambulatorios de la Iniciativa de *Ending the HIV Epidemic in the U.S. (EHE)*.
- *Program Income* de organizaciones participantes del Programa 340b u otras fuentes de generación de fondos no restringidos o para estos propósitos.
- Muestras de medicamentos y/o programas de acceso a medicamentos que ofrezcan las farmacéuticas.

Cubierta con seguro médico

Las personas que tienen cobertura de seguro pueden ser elegibles para recibir asistencia de medicamentos y copagos para cubrir el costo de los gastos de bolsillo.

1. Para dolutegravir (Tivicay): <https://www.myviivcard.com/> .
2. Para emtricitabine, fumarato de disoproxilo de tenofovir y bictegravir (Byktarvy): <https://www.gileadadvancingaccess.com/get-started-avance-acceso> .
3. Para darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (Symtuza): <https://www.janssencarepath.com/patient/symtuza/cost-support>.

Una vez iniciada la TAR se evaluarán las opciones de continuidad de tratamiento. Estas opciones a evaluar pueden incluir:

- Programas Ryan White (Parte A, Parte B/Programa *AIDS Drug Assistance Program*, ADAP, por sus siglas en inglés, Partes C, y D)
- Planes médicos privados,
- Programas de acceso a medicamentos de farmacéuticas,
- Otros programas de acceso a medicamentos federales o estatales,
- Programas de acceso a médicos de organizaciones o entidades sin fines de lucro

Seguimiento a la iniciación rápida del TAR

La buena práctica estándar es hacer un seguimiento por teléfono, video llamada o en persona dentro del primer al tercer día posteriores a que una persona inicia el TAR, para evaluar los efectos adversos, responder preguntas y promover la adherencia. Si es factible, según el protocolo de la clínica y las necesidades individuales del paciente, se recomienda una visita de seguimiento en persona con un proveedor de cuidado médico dentro de los 7-14 días posteriores al inicio del TAR.

Si una visita en persona no es factible, entonces se recomienda el seguimiento por teléfono, mediante telemedicina o incluso visitas al hogar.

Una vez que los resultados de las pruebas de laboratorio estén disponibles, el TAR debe suspenderse si no se confirma un diagnóstico de VIH. En este caso, el paciente puede ser evaluado o referido para PrEP existe un riesgo continuo de exposición al VIH. Si se confirma el diagnóstico de VIH, el régimen de TAR puede ajustarse si es necesario (por ejemplo, si hay una enfermedad renal significativa). Es posible que se requieran ajustes adicionales si se encuentran mutaciones de resistencia importantes que comprometerán la efectividad del régimen inicial. Se deben hacer arreglos para una prueba de carga viral 4 semanas después del inicio del TAR para evaluar la adherencia y solucionar cualquier problema con el mantenimiento del tratamiento.

Cumplimiento con los protocolos de confidencialidad, privacidad y consentimiento informado

Recomendamos actualizar todos los protocolos y procedimientos necesarios para que se aseguren de incluir la IR-TAR en los protocolos ya establecidos en las organizaciones con respecto a la confidencialidad, privacidad y consentimiento informado. Todo participante deberá ser debidamente orientado y se deberán cumplimentar todos los consentimientos establecidos y que sean requeridos.

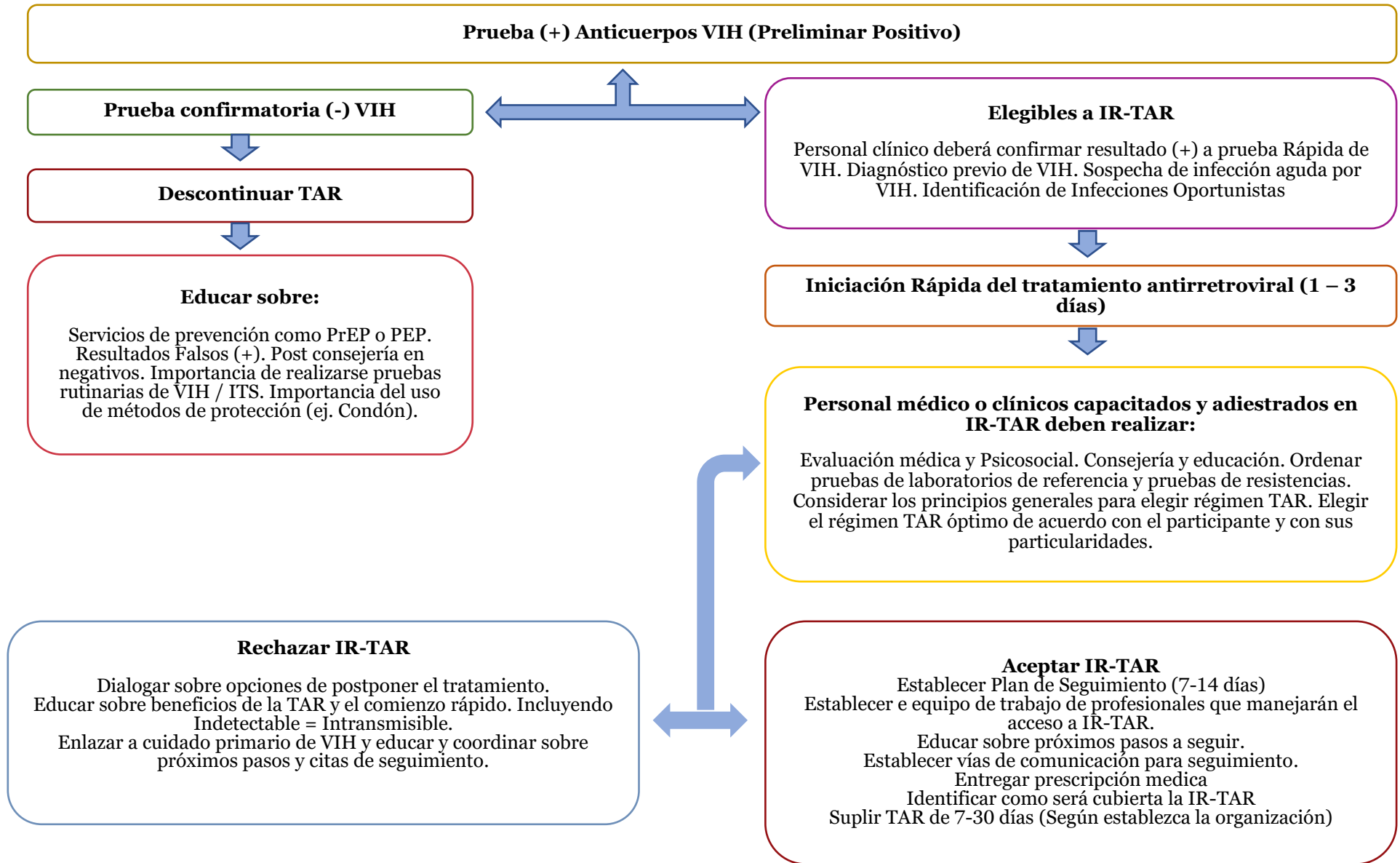
Consultas con Panel de Expertos

Un grupo de expertos profesionales estará disponible para consultas durante el tiempo de orientación e implementación de este protocolo por aproximadamente 3 meses. Estas consultas serán registradas en una sección de Preguntas y Respuestas para contestar dudas frecuentes y que pudieran ser consideradas como Prácticas Recomendadas (*Best Practices*).

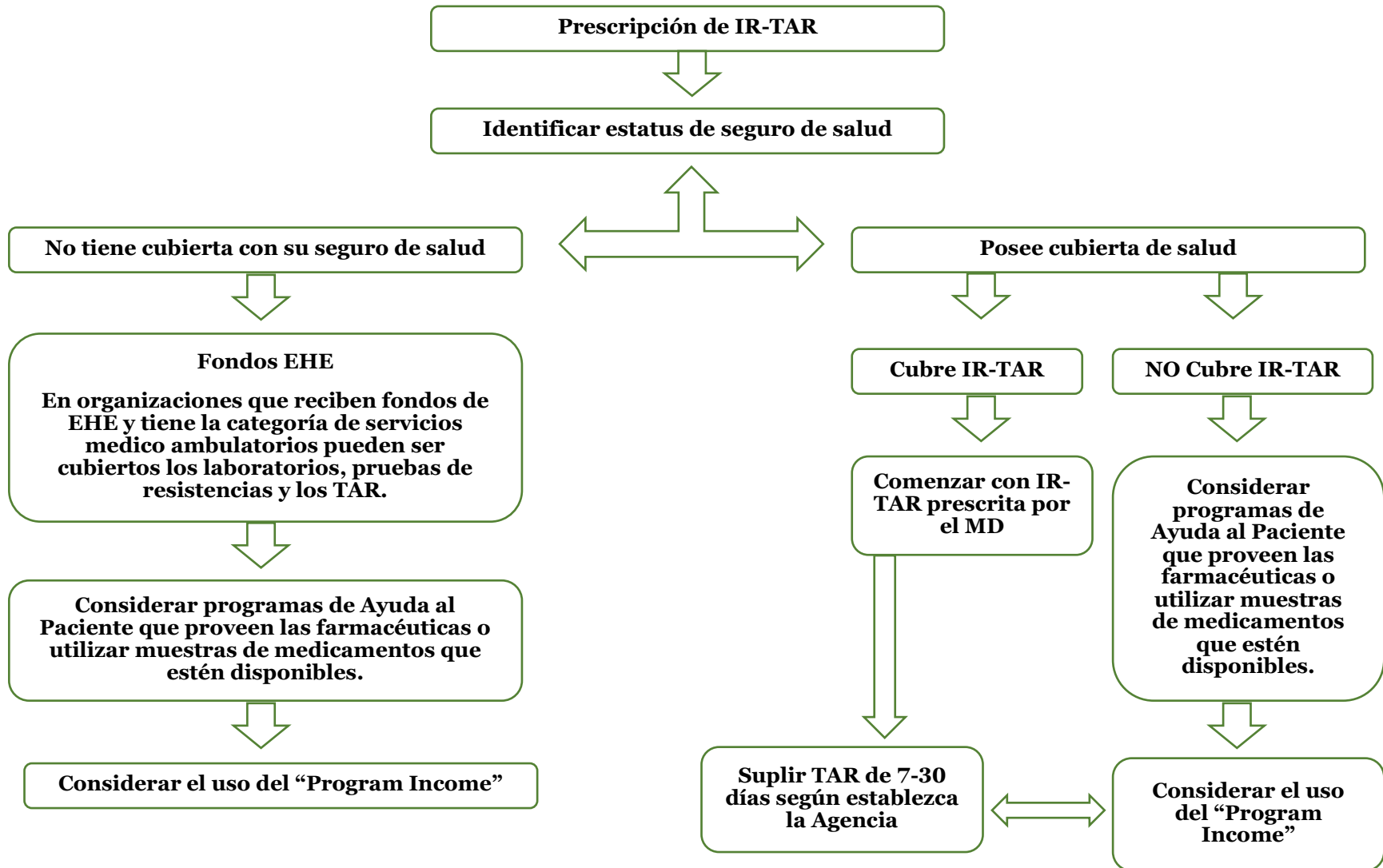
Nota: El Proyecto TIES deberá consultar con los doctores que estarán disponibles para esta tarea de consultas y recopilar su información contacto, el procedimiento para hacer las consultas y a las vías por la cuales podrán realizarse estas consultas.

Vías de Consultas: CAN (Community Health (otras jurisdicciones que ya están implementando IR-TAR), CAI (Cicatelli Associates), AETC y/o HIVTMD.

FLUJOGRAMA IR-TAR



FLUJOGRAMA CUBIERTA IR-TAR



Appendix: Use of Dolutegravir in Individuals of Childbearing Capacity

Lead author: Geoffrey A. Weinberg, MD, with the Medical Care Criteria Committee, May 2021

Evidence from multiple studies indicates no difference in rates of total birth defects among infants exposed to antiretroviral (ARV) medications during the first trimester compared with infants exposed later in pregnancy. ARVs are generally considered safe and may be taken by pregnant patients with HIV without increasing the risk of infant birth defects. The MCCC is providing the following updated information for medical care providers concerning preliminary reports that previously had linked dolutegravir (DTG) to neural tube defects (NTDs) in infants exposed to dolutegravir during the periconception period [Zash, et al. 2018; Zash, et al. 2019; Reefhuis, et al. 2020].

Potentially increased NTDs and DTG: NTDs are birth defects, including meningomyelocele and spina bifida, thought to occur early after conception during development of the embryonic neural tube. The neural tube closes by approximately 8 weeks gestational age, which is 8 weeks after the last menstrual period or approximately 6 weeks post-conception.

Ingestion of folic acid or folate by a pregnant individual significantly lowers the rate of NTDs; all individuals in the United States who are pregnant or trying to conceive and engaged in prenatal care are routinely administered 400 µg of folic acid daily. The background rate of NTDs in the general population in the United States and other countries that routinely fortify food with folate or folic acid is low: approximately 0.07% of all births (7/10,000 births) [Reefhuis, et al. 2020].

In 2018, an unplanned interim analysis of a large observational clinical trial conducted in Botswana, a country where food is not routinely fortified with folate or folic acid, was performed. The researchers found NTDs in 0.94% of 426 infants exposed at conception to maternal DTG-based antiretroviral therapy (ART) compared with 0.12% of 11,300 infants exposed to non-DTG-based ART. Importantly, however, as more data were collected, the rates of infant NTDs markedly declined [Zash, et al. 2018; Zash, et al. 2019; Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee 2020; Zash 2020; DHHS 2021]. The latest available data, through April 2020, now show that the rate of infant NTDs with maternal DTG-based ART use at conception is not any greater than it is in infants exposed to non-DTG-based ART at conception: 0.19% [Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee 2020; Zash 2020; DHHS 2021]. No increases have been found in the registry data or through pharmacovigilance database studies from Europe and the United States [Vannappagari and Thorne 2019; van De Ven, et al. 2020]. Nor have any differences been found in the rates of NTDs among infants in a randomized controlled open-label phase 3 trial of DTG-based versus EFV-based ART in pregnant individuals, though the median gestational age at enrollment in this trial was 22 weeks, and all enrollees were at 14 weeks or more gestational age at enrollment [Lockman, et al. 2021].

Benefits of DTG: There are many known benefits of DTG as a component of ART for all adults, pregnant or not, and many children. DTG is potent, rapidly reduces viral load, has a high barrier to HIV genetic resistance, and is generally well-tolerated. Moreover, folate deficiency is uncommon in countries such as the United States. Thus, both the U.S. Department of Health and Human Services and the World Health Organization consider DTG a preferred ARV drug for

individuals with HIV in all trimesters of pregnancy, and those with HIV who are trying to conceive. If an alternative ART regimen that does not include DTG is the best choice, alternatives to DTG during pregnancy include raltegravir, ritonavir- boosted atazanavir, or ritonavir-boosted darunavir (see the NYSDOH AI guideline Selecting an Initial ART Regimen > Specific Factors to Consider and Discuss With Patients). No data currently exist to support the use of bictegravir during pregnancy or the period surrounding conception. Further, cobicistat-boosted regimens containing elvitegravir, darunavir, or atazanavir are not recommended due to reduced levels of the integrase inhibitors given with cobicistat during pregnancy.

REFERENCIAS

Las referencias incluidas en esta sección se obtuvieron de la guía: *When to Initiate Antiretroviral Therapy, With Protocol for Rapid Initiation* [Radix y Shalev, 2021], desarrollado por el Instituto del SIDA del Departamento de Salud de Nueva York.

Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362(8):697-706. [PMID: 20181971] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181971>

Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365(16):1492-1501. [PMID: 22010915] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010915>

Althoff KN, Gange SJ, Klein MB, et al. Late presentation for human immunodeficiency virus care in the United States and Canada. *Clin Infect Dis* 2010;50(11):1512-1520. [PMID: 20415573] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20415573>

Amanyire G, Semitala FC, Namusobya J, et al. Effects of a multicomponent intervention to streamline initiation of antiretroviral therapy in Africa: a stepped-wedge cluster-randomised trial. *Lancet HIV* 2016;3(11): e539-e548. [PMID: 27658873] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27658873>

Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report for 1 January 1989– 31 July 2020. 2020 Dec 22. <http://apregistry.com/forms/exec-summary.pdf> [accessed 2021 Apr 19]

Barth RE, Aitken SC, Tempelman H, et al. Accumulation of drug resistance and loss of therapeutic options precede commonly used criteria for treatment failure in HIV-1 subtype-C-infected patients. *Antivir Ther* 2012;17(2):377-386. [PMID: 22297391] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22297391>

Beach MC, Duggan PS, Moore RD. Is patients' preferred involvement in health decisions related to outcomes for patients with HIV? *J Gen Intern Med* 2007;22(8):1119-1124. [PMID: 17514382] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17514382>

Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2013;56(8):1165-1173. [PMID: 23362285] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23362285>

Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365(16):1471-1481. [PMID: 22010913] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010913>

Blank S, Borges CM, Castro MA, et al. Getting a jump on hiv: expedited ARV treatment at NYC sexual health clinics, 2017. *CROI*; 2018 Mar 4-7; Boston, MA.

<http://www.croiconference.org/sessions/getting-jump-hiv-expedited-arv-treatment-nyc-sexual-health-clinics-2017>

Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014;370(26):2487-2498. [PMID: 24963568] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24963568>

Braun HM, Candelario J, Hanlon CL, et al. Transgender women living with HIV frequently take antiretroviral therapy and/or feminizing hormone therapy differently than prescribed due to drug-drug interaction concerns. *LGBT Health* 2017;4(5):371-375. [PMID: 28876170] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28876170>

Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis* 2009;49(7):1109-1116. [PMID: 19705973] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19705973>

Cain LE, Logan R, Robins JM, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med* 2011;154(8):509-515. [PMID: 21502648] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502648>

Casado C, Colombo S, Rauch A, et al. Host and viral genetic correlates of clinical definitions of HIV-1 disease progression. *PLoS One* 2010;5(6):e11079. [PMID: 20552027] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552027>

CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med* 2011;171(17):1560-1569. [PMID: 21949165] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21949165>

Castilla J, Del Romero J, Hernando V, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(1):96-101. [PMID: 16123689] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123689>

CDC. Diagnoses of HIV infection and AIDS in the United States and dependent areas, 2008. Vol. 20. 2010 Jun. http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_2008_hiv_surveillance_report_vol_20.pdf [accessed 2018 Apr 3]

CDC. Reported CD4+ T-lymphocyte results for adults and adolescents with HIV infection—37 States, 2005–2007. HIV Surveillance Supplemental Report 2010. 2011 Mar. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-supplemental-report-vol-16-1.pdf> [accessed 2018 Apr 3]

CDC. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. Division of AIDS Prevention. Mortality slide series. 2017 https://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_surveillance_hiv_mortality.pdf [accessed 2017 Jun 27]

CDC. Understanding the HIV care continuum. 2018 <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/factsheets/cdc-hiv-care-continuum.pdf> [accessed 2019 Jun 19]

CDC. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data—United States and 6 dependent areas, 2017. HIV Surveillance Supplemental Report 2019;24(3). [PMID:

Coffey S, Bacchetti P, Sachdev D, et al. RAPID antiretroviral therapy: high virologic suppression rates with immediate antiretroviral therapy initiation in a vulnerable urban clinic population. *AIDS* 2019;33(5):825-832. [PMID: 30882490] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30882490>

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016;375(9):830-839. [PMID: 27424812] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27424812>

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. HPTN 052 Study Team. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med*. 2016 Sep 1;375(9):830-9. doi: 10.1056/NEJMoal600693. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27424812; PMCID: PMC5049503

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365(6):493-505. [PMID: 21767103] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767103>

Colasanti J, Sumitani J, Mehta CC, et al. Implementation of a rapid entry program decreases time to viral suppression among vulnerable persons living with HIV in the Southern United States. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(6):ofy104. [PMID: 29992172] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29992172>

Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(18):1173-1180. [PMID: 7935654] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7935654>

Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, et al. Hospitalization rates and reasons among HIV elite controllers and persons with medically controlled HIV infection. *J Infect Dis* 2015;211(11):1692-1702. [PMID: 25512624] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512624>

DHHS. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2021 Feb 10. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines> [accessed 2021 Apr 19]

Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2092-2098. [PMID: 20537376] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20537376>

El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*

2006;355(22):2283-2296. [PMID: 17135583] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17135583>

Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2011;25(14):1747-1751. [PMID: 21750419] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21750419>

Ford N, Migone C, Calmy A, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS* 2018;32(1):17-23. [PMID: 29112073] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29112073>

Friis-Moller N, Thiebaut R, Reiss P, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17(5):491-501. [PMID: 20543702] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20543702>

Garvey L, Surendrakumar V, Winston A. Low rates of neurocognitive impairment are observed in neuro-asymptomatic HIV-infected subjects on effective antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2011;12(6):333-338. [PMID: 22189152] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189152>

Granich RM, Gilks CF, Dye C, et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009;373(9657):48-57. [PMID: 19038438] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038438>

Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354(9181):795-802. [PMID: 10485720] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485720>

Guiguet M, Boue F, Cadranet J, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10(12):1152-1159. [PMID: 19818686] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19818686>

Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*

2011;365(16):1482-1491. [PMID: 22010914] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010914>

Hileman CO, Funderburg NT. Inflammation, immune activation, and antiretroviral therapy in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*

2017;14(3):93-100. [PMID: 28434169] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434169>

Ho JE, Deeks SG, Hecht FM, et al. Initiation of antiretroviral therapy at higher nadir CD4+ T-cell counts is associated with reduced Arterial stiffness in HIV-infected individuals. *AIDS* 2010;24(12):1897-1905. [PMID: 20543654] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20543654>

Ho JE, Scherzer R, Hecht FM, et al. The association of CD4+ T-cell counts and cardiovascular risk in treated HIV disease.

AIDS 2012;26(9):1115-1120. [PMID: 22382147]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22382147>

Hoy JF, Grund B, Roediger M, et al. Immediate initiation of antiretroviral therapy for HIV infection accelerates bone loss relative to deferring therapy: Findings from the START Bone Mineral Density Substudy, a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2017;32(9):1945-1955. [PMID: 28650589] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28650589>

Huhn G, Crofoot G, Ramgopal M, et al. Darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) rapid initiation for HIV-1 infection: primary analysis of the DIAMOND study. ACTHIV; 2019 Apr 11-13; Miami, FL. <https://www.acthiv.org/wp-content/uploads/2019/04/JUV65451-ACTHIV-2019-Poster-FINAL.pdf>

Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, et al. Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size. *J Infect Dis* 2013;208(8):1202-1211. [PMID: 23852127] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852127>

Kagan RM, Dunn KJ, Snell GP, et al. Trends in HIV-1 drug resistance mutations from a U.S. reference laboratory from 2006 to 2017. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2019;35(8):698-709. [PMID: 31169022] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31169022>

Karris MY, Haubrich RH. Antiretroviral therapy in the elite controller: justified or premature? *J Infect Dis* 2015;211(11):1689-1691. [PMID: 25512628] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512628>

Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009;360(18):1815-1826. [PMID: 19339714] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339714>

Koenig SP, Dorvil N, Devieux JG, et al. Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV: A randomized unblinded trial. *PLoS Med* 2017;14(7): e1002357. [PMID: 28742880] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28742880>

Lawn SD, Torok ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(1):34-42. [PMID: 21150593] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21150593>

Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* 2012;41(2):433-445. [PMID: 22493325] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493325>

Lewden C, Chene G, Morlat P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the

general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46(1):72-77. [PMID: 17621240] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17621240>

Li X, Margolick JB, Jamieson BD, et al. CD4+ T-cell counts and plasma HIV-1 RNA levels beyond 5 years of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57(5):421-428. [PMID: 21602699] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21602699>

Li Z, Purcell DW, Sansom SL, et al. Vital signs: HIV transmission along the continuum of care - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68(11):267-272. [PMID: 30897075] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30897075>

Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, et al. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis* 2010;51(4):435-447. [PMID: 20597691] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20597691>

Lockman S, Brummel SS, Ziemia L, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10281):1276-1292. [PMID: 33812487] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812487>

Long LC, Maskew M, Brennan AT, et al. Initiating antiretroviral therapy for HIV at a patient's first clinic visit: a cost- effectiveness analysis of the rapid initiation of treatment randomized controlled trial. *AIDS* 2017;31(11):1611-1619. [PMID: 28463879] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28463879>

Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373(9):795-807. [PMID: 26192873] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192873>

Marin B, Thiebaut R, Bucher HC, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23(13):1743-1753. [PMID: 19571723] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571723>

Misra K, Huang J, Daskalakis DC, et al. Impact of PrEP on drug resistance and acute HIV infection, New York City, 2015- 2017. *CROI*; 2019 Mar 4-7; Seattle, WA. <http://www.croiconference.org/sessions/impact-prep-drug-resistance-and-acute-hiv-infection-new-york-city-2015-2017>

Monteiro N, Branco M, Peres S, et al. The impact of tenofovir disoproxil fumarate on kidney function: four-year data from the HIV-infected outpatient cohort. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19565. [PMID: 25394072] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394072>

NIAID. Bulletin: HIV treatment study in patients with cryptococcal meningitis ends enrollment early, higher mortality rate found with early antiretroviral therapy. 2012 May 30. <https://www.thebodypro.com/article/hiv-treatment-study-in-patients-with-cryptococcal-> [accessed 2020 Jan 28]

Novelli S, Lecuroux C, Avettand-Fenoel V, et al. Long-term therapeutic impact of the timing of antiretroviral therapy in patients diagnosed with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2018;66(10):1519- 1527. [PMID: 29211834] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29211834>

NYCDHMH. HIV surveillance annual report, 2017. 2018 <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/dires/hiv- surveillance-annualreport-2017.pdf> [accessed 2019 Jul 22]

O'Connor J, Vjecha MJ, Phillips AN, et al. Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per μ L: secondary outcome results from a randomised controlled trial. *Lancet HIV* 2017;4(3):e105-e112. [PMID: 28063815] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063815>

Okulicz JF, Grandits GA, Weintrob AC, et al. CD4 T cell count reconstitution in HIV controllers after highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1187-1191. [PMID: 20218878] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20218878>

Phillips AN, Gazzard B, Gilson R, et al. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naive individuals with high CD4 cell count. *AIDS* 2007;21(13):1717-1721. [PMID: 17690569] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690569>

Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, et al. The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US public health setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;74(1):44-51.

[PMID: 27434707] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27434707>

Politch JA, Mayer KH, Welles SL, et al. Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men. *AIDS* 2012;26(12):1535-1543. [PMID: 22441253] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441253>

Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000;342(13):921-929. [PMID: 10738050] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738050>

Ray M, Logan R, Sterne JA, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS* 2010;24(1):123-137. [PMID: 19770621] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770621>

Reefhuis J, FitzHarris LF, Gray KM, et al. Neural tube defects in pregnancies among women with diagnosed HIV infection - 15 jurisdictions, 2013-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(1):1-5. [PMID: 31917782] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917782>

Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive Partner Is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016;316(2):171-181. [PMID: 27404185] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27404185>

Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in MSM couples with suppressive ART: The PARTNER2 Study extended results in gay men for the PARTNER Study Group. *Lancet*. 2019 May 04; 393 (10183). <https://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/13470>

Rolle CP, Berhe M, Singh T, Ortiz R, Wurapa A, et al. Dolutegravir/lamivudine as a first-line regimen in a test-and-treat setting for newly diagnosed people living with HIV. *AIDS*. 2021 Oct 1;35(12):1957-1965. doi: 10.1097/QAD.0000000000002979. PMID: 34115650; [PMCID: PMC8462441] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115650/>

Rosen S, Maskew M, Fox MP, et al. Correction: Initiating antiretroviral therapy for HIV at a patient's first clinic visit: The RapIT randomized controlled trial. *PLoS Med* 2016a;13(6): e1002050. [PMID: 27258028] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27258028>

Rosen S, Maskew M, Fox MP, et al. Initiating antiretroviral therapy for HIV at a patient's first clinic visit: The RapIT randomized controlled trial. *PLoS Med* 2016b;13(5):e1002015. [PMID: 27163694] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27163694>

Sabin CA, Smith CJ, d'Arminio Monforte A, et al. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS*

2008;22(12):1463-1473. [PMID: 18614870] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18614870>

Salzberg Global Seminar. Salzberg statement on shared decision making. *BMJ* 2011;342:d1745. [PMID: 21427038] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21427038>

Scherrer AU, von Wyl V, Yang WL, et al. Emergence of acquired HIV-1 drug resistance almost stopped in Switzerland: A 15- year prospective cohort analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62(10):1310-1317. [PMID: 26962075] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26962075>

Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010;363(3):257-265. [PMID: 20647201] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647201>

Siddiqi AE, Hall HI, Hu X, et al. Population-based estimates of life expectancy after HIV diagnosis: United States 2008-2011.

J Acquir Immune Defic Syndr 2016;72(2):230-236. [PMID: 26890283] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26890283>

Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS* 2012;26(8):1017- 1025. [PMID: 22382152] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22382152>

Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(12):2551-2559. [PMID: 22109347] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22109347>

Skarbinski J, Rosenberg E, Paz-Bailey G, et al. Human immunodeficiency virus transmission at each step of the care continuum in the United States. *JAMA Intern Med* 2015;175(4):588-596. [PMID: 25706928] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25706928>

Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009;373(9672):1352-1363. [PMID: 19361855] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361855>

Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-- associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52(11):1374-1383. [PMID: 21596680] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596680>

Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(2):174-182. [PMID: 17356465] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17356465>

Uy J, Armon C, Buchacz K, et al. Initiation of HAART at higher CD4 cell counts is associated with a lower frequency of antiretroviral drug resistance mutations at virologic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(4):450-453.

[PMID: 19474757] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474757>

Van De Ven NS, Pozniak AL, Levi JA, et al. Analysis of pharmacovigilance databases for dolutegravir safety in pregnancy. *Clin Infect Dis* 2020;70(12):2599-2606. [PMID: 31595301] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31595301>

Vannappagari V, Thorne C. Pregnancy and neonatal outcomes following prenatal exposure to dolutegravir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;81(4):371-378. [PMID: 30939532] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30939532>

Van Lelyveld SF, Gras L, Kesselring A, et al. Long-term complications in patients with poor immunological recovery despite virological successful HAART in Dutch ATHENA cohort. *AIDS* 2012;26(4):465-474. [PMID: 22112603] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112603>

Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet* 2010;376(9734):49-62. [PMID: 20609987] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609987>

Wallis CL, Papathanasopoulos MA, Fox M, et al. Low rates of nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance in a well-monitored cohort in South Africa on antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2012;17(2):313-320. [PMID: 22293461] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22293461>

WHO. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. 2017 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255884/9789241550062-eng.pdf;jsessionid=7B7901DF1D162BB7D16B83C444A2D417?sequence=1> [accessed 2019 Jun 18]

Winston A, Puls R, Kerr SJ, et al. Dynamics of cognitive change in HIV-infected individuals commencing three different initial antiretroviral regimens: a randomized, controlled study. *HIV Med* 2012;13(4):245-251. [PMID: 22151608] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22151608>

Wright ST, Carr A, Woolley I, et al. CD4 cell responses to combination antiretroviral therapy in patients starting therapy at high CD4 cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;58(1):72-79. [PMID: 21654498] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21654498>

Wu Z, Zhao Y, Ge X, et al. Simplified HIV testing and treatment in China: analysis of mortality rates before and after a structural intervention. *PLoS Med* 2015;12(9):e1001874. [PMID: 26348214] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348214>

Young J, Psichogiou M, Meyer L, et al. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. *PLoS Med* 2012;9(3):e1001194. [PMID: 22448150] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448150>

Zash R. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. 23rd International AIDS Conference; 2020 Jul 6-10; virtual. https://www.natap.org/2020/IAC/IAC_112.htm

Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med* 2019;381(9):827-840. [PMID: 31329379] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329379>

Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. *N Engl J Med* 2018;379(10):979-981. [PMID: 30037297] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037297>

Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009;4(5):e5575. [PMID: 19440326] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440326>

Zulliger R, Black S, Holtgrave DR, et al. Cost-effectiveness of a package of interventions for expedited antiretroviral therapy initiation during pregnancy in Cape Town, South Africa. *AIDS Behav* 2014;18(4):697-705. [PMID: 24122044] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122044>