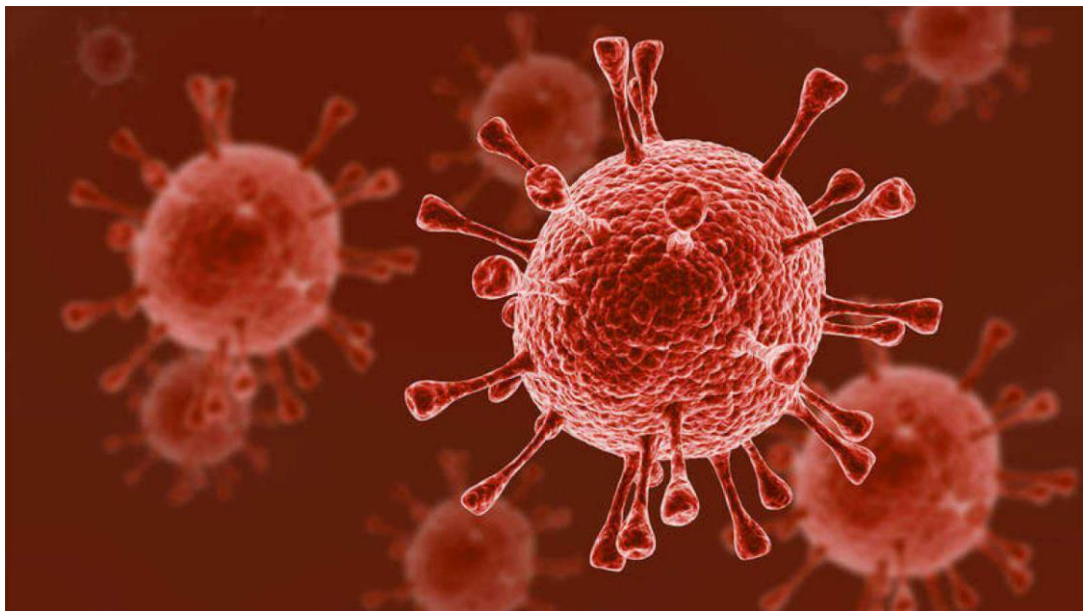




ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PACIENTES CON VIH



Rebeca Fernández Galán
Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla



ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PACIENTES CON VIH

Trabajo fin de grado.

Doble grado Farmacia y
Óptica y optometría

Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Autora: Rebeca Fernández Galán

Tutora: Elena M^a Talero Barrientos

Departamento de Farmacología

Revisión Bibliográfica

Sevilla, julio 2021

RESUMEN

El virus de la inmunodeficiencia humana es un retrovirus que causa una disminución de los linfocitos T CD4+, que puede manifestarse con un síndrome retroviral agudo durante las primeras semanas para después entrar en una fase crónica asintomática, la cual puede pasar desapercibida. Sin tratamiento, puede derivar a la etapa final de la enfermedad conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida, siendo una de las principales causas de muerte.

Desde su descubrimiento se han desarrollado fármacos antirretrovirales que son capaces de controlar la replicación del virus y de restaurar o preservar el sistema inmunitario del paciente, sin llegar a curarlo, y de este modo ha aumentado la esperanza de vida de los afectados.

A día de hoy, estos fármacos se clasifican en 6 grupos distintos: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, inhibidores de la integrasa, inhibidores de la proteasa, inhibidores de entrada e inhibidores de acoplamiento, siendo este último grupo el más novedoso. Estos fármacos se administran en doble o triple terapia, y las distintas combinaciones dependen de las características individuales de cada paciente y de las distintas situaciones que pueden darse. El tratamiento antirretroviral debe administrarse de por vida.

En este trabajo, recurriendo a páginas webs como las de la Organización Mundial de la Salud, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, la Agencia Europea del Medicamento y la Agencia de Medicamentos y Alimentación de Estados Unidos, así como a diferentes bases de datos como Pubmed o Science Direct, se ha realizado una revisión bibliográfica de los fármacos antirretrovirales disponibles, así como las combinaciones más usadas para tratar la enfermedad en función de si el paciente se encuentra o no en una situación especial.

Palabras clave: VIH, tratamiento antirretroviral, SIDA, infección

ABREVIATURAS

3TC: Lamivudina	IP: Inhibidor de la proteasa
ABC: Abacavir	ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido/tido
ATV: Atazanavir	ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido
AZT: Zidovudina	LPV: Lopinavir
BHIVA: British HIV Association	MVC: Maraviroc
BIC: Bictegravir	NPV: Nevirapina
CABO: Cabotegravir	OMS: Organización Mundial de la Salud
COBI: Cobicistat	RAL: Raltegravir
d4T: Estavudina	RPV: Rilpivirina
ddI: Didanosina	RTV: Ritonavir
DLV; Delavirdina	SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
DOR: Doravirina	SQV: Saquinavir
DRV: Darunavir	SRA: Síndrome Retroviral Agudo
DTG: Dolutegravir	TAF: Tenofovir Alafenamida
EFV: Efavirenz	TAR: Tratamiento antirretroviral
EMA: Agencia Europea del Medicamento	TDF: Tenofovir Disoproxil fumarato
ENF: Enfuvirtida	TFV: Tenofovir
ETR: Etravirina	TPV: Tipranavir
EVG: Elvitegravir	ONUSIDA: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA
FDA: Food and Drugs Administration	VHB: Virus de la Hepatitis B
FPV: Fosamprenavir	VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
FTC: Emtricitabina	
IBA: Ibalizumab	
INI: Inhibidor de la integrasa	
IP/p: Inhibidor de la proteasa potenciado	

INDICE

RESUMEN	1
ABREVIATURAS	2
INDICE	3
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 EPIDEMIOLOGÍA	4
1.2 REPLICACIÓN DEL VIH.....	5
1.3 TRANSMISIÓN.....	7
1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	7
1.5 DIAGNÓSTICO.....	8
2. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	9
3. OBJETIVOS	10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
4.1 FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES	11
4.1.1 INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANALOGOS DE NUCLEOSIDOS O NUCLEOTIDOS (ITIAN).....	11
4.1.2 INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITINN).....	16
4.1.3 INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INI)	18
4.1.4 INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)	21
4.1.5 INHIBIDORES DE LA ENTRADA.....	24
4.1.5.1 INHIBIDORES DE LA FUSIÓN.....	24
4.1.5.2 INHIBIDORES DEL CORRECEPTOR CCR5.....	24
4.1.5.3 IBALIZUMAB.....	25
4.1.6 INHIBIDOR DE ACOPLAMIENTO	26
4.2 FARMACOTERAPIA Y MANEJO TERAPÉUTICO	27
4.2.1 COMBINACIONES DE ANTIRRETROVIRALES PREFERENTES	28
4.2.2 SITUACIONES ESPECIALES	29
4.2.2.1 EMBARAZO.....	29
4.2.2.2 TUBERCULOSIS.....	30
4.2.2.3 HEPATITIS.....	31
4.2.2.4 PACIENTE VIH EN LA PANDEMIA DE COVID-19.....	31
5. CONCLUSIONES	33
6. BIBLIOGRAFÍA	34

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se aisló en 1983. Probablemente surgió de una zoonosis a partir del virus de la insuficiencia de los simios (VIS) en el siglo XX en África (Delgado, 2011). El VIH ha infectado a más de 75 millones de personas en el mundo desde el inicio de la pandemia, y se estima que 37 millones de personas viven con él. Esta pandemia mundial es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo (Deeks et al., 2015).

Se conocen dos tipos de virus: el VIH-1 y el VIH-2. El VIH-2 se encuentra principalmente restringido a África Occidental, y aunque puede causar la enfermedad de sida, se considera menos transmisible y virulento. El VIH-1 puede dividirse en cuatro grupos: M, N, O, P; y dentro del grupo M se encuentran 9 subtipos A-K. El causante de la pandemia mundial de sida es el VIH-1 del grupo M, predominando el subtipo B en Europa, América y Australia, si bien debido a los fenómenos migratorios hay un 25% de infecciones nuevas que son producidas por variantes de los subtipos A y C, provenientes de África y Asia (Delgado, 2011).

España es uno de los principales destinos migratorios, así como uno de los países de Europa con mayor tasa de pacientes positivos en VIH. Los países que tienen gran proporción de inmigrantes infectados con VIH pueden hacer que cambie la prevalencia de VIH-1 en dichos países, lo que conduce a un escenario más complejo. Esto puede esperarse que pase en España, ya que la inmigración procede principalmente de África, que tiene una gran diversidad de los subtipos, de Sudamérica, con una prevalencia de las formas BF recombinantes, y de Europa del Este, donde el predominio es de los subtipos A y F. Hasta ahora en España el subtipo que más se encontraba entre los infectados era el B. Es importante llevar a cabo estudios de vigilancia para localizar que nuevas variantes están circulando entre la población antes de que se vuelvan más dominantes (Gonzalez-Alba et al., 2011).

Dentro de España, se ha comprobado mediante estudios de vigilancia que cada una de las regiones está condicionada por un patrón migratorio distinto y por ello dentro de la población hay diversidad en los subtipos de VIH-1. Es importante saber qué subtipos son los endémicos de cada región geográfica, ya que al haber variación genética entre ellos esto afectaría a los tratamientos antirretrovirales, así como a las futuras vacunas (McConnell et al., 2008).

Si bien al principio en los países desarrollados el principal grupo afectado eran los hombres homosexuales y adictos a drogas parenterales, la transmisión heterosexual ha adquirido en los últimos años mucha importancia. En el caso de España ha aumentado hasta alcanzar un 30% y esta transmisión heterosexual es más acusada en mujeres (Gascón Brustenga et al., 2008).

El objetivo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2015 trataba de incrementar la respuesta al VIH mediante la ampliación de tratamiento para así reducir la mortalidad. Los siguientes objetivos propuestos para 2030 pretenden poner fin a la epidemia de sida (United Nations Programme on HIV and AIDS, 2019).

Para que esto sea posible, se determinó que en 2020 se debía alcanzar el objetivo conocido como “90-90-90”. Esto hace referencia a que el 90% de los infectados esté diagnosticado, el 90% de los diagnosticados se encuentre en tratamiento con antirretrovirales y el 90% de los infectados que estén tratados tenga una carga viral indetectable. Esto llevaría asociada una disminución de la mortalidad relacionada con el VIH y con las coinfecciones con hepatitis B y C, una disminución de las nuevas infecciones y una reducción a cero de las infecciones nuevas en lactantes (Organización Mundial de la Salud OMS, 2016). Para poder alcanzar dicho objetivo, las pruebas de detección deben dejar de tener un enfoque pasivo, basado en el conocimiento del riesgo por parte del ciudadano, y tener un enfoque proactivo. Además, para que el 90% reciba un adecuado tratamiento se debe asegurar el acceso a este de forma gratuita. En cuanto a tener carga viral indetectable sería necesario monitorizarla de forma regular para poder optimizar el tratamiento y detectar posibles fallos en él. Cada vez se inicia antes la terapia antirretroviral independientemente del recuento de linfocitos CD4+, ya que se encuentran beneficios clínicos del inicio temprano de esta, así como el beneficio económico y sanitario que lleva asociado (United Nations Programme on HIV and AIDS, 2019).

1.2 REPLICACIÓN DEL VIH

El VIH es un virus de la familia *Retroviridae* y de la subfamilia de los lentivirus. Como todos los retrovirus está caracterizado por poseer transcriptasa inversa, integrasa, proteasa y ribonucleasa (Cordero, 2017).

El virus presenta una membrana lipídica en cuya superficie se encuentra una poliproteína llamada gp160 que da lugar por acción de una proteasa a dos proteínas, la proteína gp120 externa y la gp41 que es una proteína transmembrana (Briz et al., 2006). Los linfocitos T colaboradores son la principal diana del virus, estos tienen una glicoproteína en la superficie llamada CD4 que es el receptor que interacciona con la proteína gp120 del virus. Cuando esto sucede, se producen una serie de cambios conformacionales que permiten al virus tener mayor acceso a sus correceptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4, necesarios para la entrada del virus. Habrá distintos tropismos según sean virus que interaccionan con el correceptor CCR5 (Virus R5) que suelen aparecer en primoinfección, virus que interaccionan con CXR4 (Virus X4) o virus que interaccionan con ambos (Virus R5X4) que suelen aparecer en estadios más avanzados de la enfermedad. La interacción con uno u otro dependerá de la región variable V3 de gp120 (Chen, 20).

Esta última interacción produce a su vez cambios en gp41, produciéndose la fusión de la membrana del virus con la membrana de la célula infectada. Una vez fusionadas las membranas se forma el “complejo de preintegración” y comienza la transcripción del ARN del virus a ADN proviral de doble cadena mediante la transcriptasa inversa (Figura 1). Este ADN proviral viajará hasta el núcleo de la célula y se integrará en el genoma de la célula hospedadora gracias a la acción de la integrasa preferentemente en los intrones de genes activos.

Una vez llegado este punto, el virus puede quedar latente, transcribirse de forma controlada, o de forma masiva. Para que se produzca una transcripción a ARN mensajero desde el ADN proviral, la célula debe estar activa. Si se produce dicha transcripción, el ARN mensajero será traducido a proteínas, y estas se ensamblarán junto con enzimas y ARN del VIH para formar viriones. Estos viriones maduros se trasladarán hasta la membrana plasmática saliendo de la célula por gemación y adquiriendo mediante este mecanismo la membrana lipídica y las glucoproteínas, pudiendo infectar a más células.

Los viriones afectan principalmente a los linfocitos T CD4+ pero pueden infectar a cualquier célula que exprese la proteína CD4. Una vez va avanzando la infección, se produce una destrucción de linfocitos T CD4+, que desemboca en una disminución del sistema inmune (Longo et al., 2014).

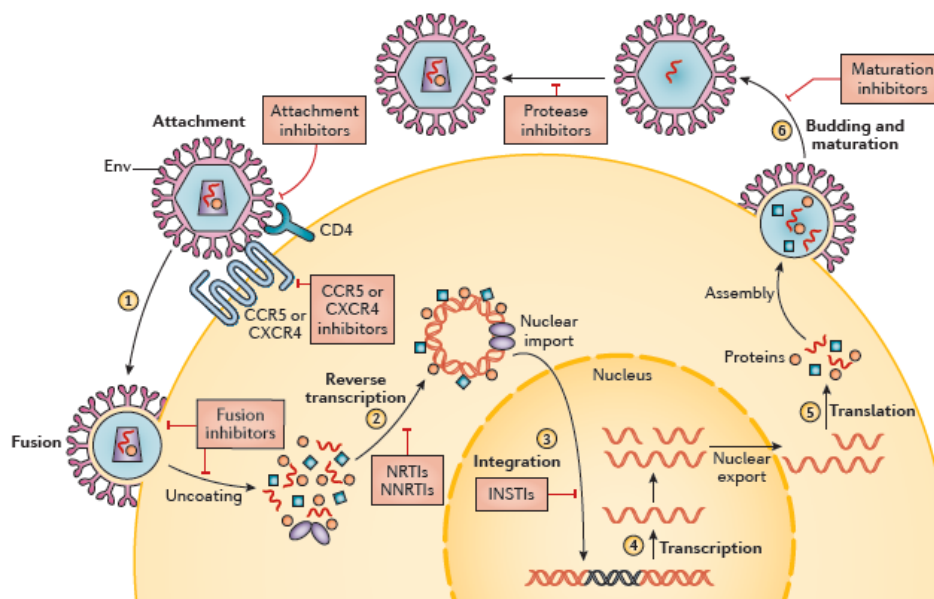


Figura 1. Ciclo de vida del VIH en el que cada etapa es una diana potencial para los fármacos. NRTIs: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos, NNRTIs: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, INSTIs: inhibidores de la integrasa (Tomado de Deeks et al. 2015)

1.3 TRANSMISIÓN

El virus del VIH se transmite a través de secreciones corporales como el semen, la sangre, otros hemoderivados y la leche materna. Las principales vías por las que se produce el contagio son la vía sexual, la vía materno fetal (pudiendo producirse en el parto, periodo perinatal o la lactancia) y a través de la vía parenteral mediante el uso de instrumental contaminado entre usuarios de drogas inyectables. Dentro de todas ellas, es la vía sexual la más frecuente. La cantidad de VIH en el plasma será un factor determinante para que se produzca la transmisión viral (Longo et al., 2014).

1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una vez se ha producido la infección por el virus y comienza a replicarse y a diseminarse desde las mucosas hasta los órganos linfoides, se pueden distinguir tres fases.

Como se aprecia en la Figura 2, la primoinfección ocurre entre las 4-12 primeras semanas y es un periodo en el que comienza a aumentar exponencialmente la replicación del virus, teniendo por tanto una carga viral elevada. Sobre el día 10 comienza a ser detectable en sangre y conforme avanza la diseminación se comienzan a detectar anticuerpos sobre el día 30, alcanzando el punto álgido. Durante este periodo la persona es muy contagiosa. Esta etapa puede ser asintomática o manifestarse como un cuadro corto sintomático parecido a una mononucleosis infecciosa con fiebre, linfadenopatías, mialgias o úlceras dolorosas entre otros. Estos signos y síntomas de denominan Síndrome Retroviral Agudo (SRA). Además, durante esta etapa se produce una disminución acusada de los linfocitos CD4+, y al cabo de unas semanas comienzan a aumentar de nuevo hasta mantenerse estables (Deeks et al., 2015; Esteban, 2014).

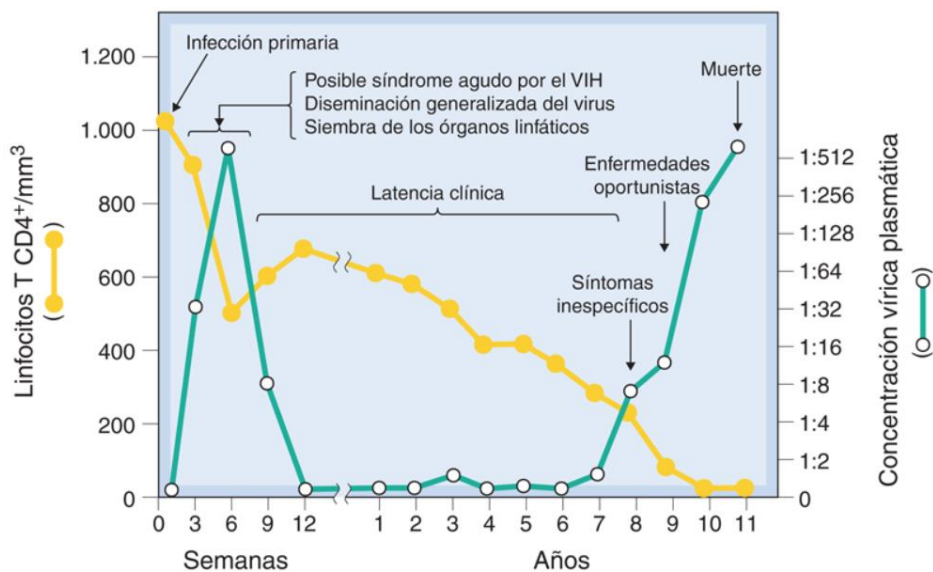


Figura 2. Evolución de la infección por VIH (Tomado de Rang et al., 2020)

Una vez acaba la infección primaria comienza una fase crónica asintomática que puede durar hasta 20 años caracterizada por un descenso mantenido de los linfocitos CD4+ y con un aumento lento de la carga viral (Figura 2). Durante esta etapa pueden aparecer también síntomas leves e inespecíficos como linfadenopatía o pérdida de peso persistente.

Cuando la cantidad de linfocitos CD4+ disminuye por debajo de 200 células/ μ l el sistema inmune no es capaz de hacer frente a la infección, de manera que aumenta la carga viral. Es entonces cuando comienzan a aparecer infecciones oportunistas que suelen conllevar a la muerte del paciente en uno o dos años. Esta etapa final es la que se conoce comúnmente como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Progresarán de forma más rápida hacia un estado de SIDA aquellos pacientes que hayan tenido un SRA sintomático que aquellos que hayan tenido una seroconversión asintomática. Existe un grupo de pacientes pequeño (< 1%) denominados controladores de élite que mantienen recuentos normales de linfocitos CD4+ así como una carga viral indetectable y permanecen asintomáticos a pesar de no recibir tratamiento antirretroviral (TAR).

En general, una vez diagnosticada la etapa final de la infección la supervivencia es corta si no se administra tratamiento (Cordero, 2017; Mandell et al., 2020).

1.5 DIAGNÓSTICO

La infección por VIH no se caracteriza por una manifestación clínica lo suficientemente específica, es por eso por lo que el diagnóstico debe basarse en el uso de pruebas de laboratorio. Es importante realizar un diagnóstico en el menor tiempo posible ya que en el periodo inicial de la infección existe una carga viral plasmática alta y por tanto puede haber una alta transmisión. A día de hoy, las pruebas de cuarta generación han reducido el periodo de detección a 13-15 días.

Principalmente, se distinguen tres tipos de pruebas: las pruebas rápidas, cuyo resultado se genera en 30 minutos, las pruebas de cribado, que se caracterizan por una alta sensibilidad y que arrojan un diagnóstico preliminar y las pruebas de confirmación, caracterizadas por una alta especificidad que se realizan para confirmar un diagnóstico presuntivo.

Las pruebas de cribado son las que se usan en primera línea, principalmente el diagnóstico se basa en la serología, detectan anticuerpos VIH-1 y VIH-2 o pueden detectar anticuerpos VIH-1/2 junto con el antígeno p24. Dentro de estas pruebas se encuentran:

- El test ELISA, siendo el de cuarta generación el más usado. En caso de salir reactivo, debe confirmarse con una prueba de confirmación y en caso de salir no reactivo, se considerará no infectado, salvo que exista una sospecha de estar en periodo ventana. Este test no es útil en el caso de la transmisión vertical puesto que los anticuerpos pueden atravesar la placenta.

- La detección del antígeno p24, se limita su uso al diagnóstico precoz durante el periodo ventana, cuando hay signos clínicos o una presunción de exposición, ya que no tiene una sensibilidad óptima. Hoy en día apenas es utilizada.

Las pruebas rápidas arrojan resultados rápidos y suelen emplear los mismos antígenos que el test ELISA, detectando por tanto anticuerpos VIH-1/2 y/o el antígeno p24. Se pueden realizar a partir de fluido oral, sangre suero y plasma. En caso de salir un resultado reactivo, debería repetirse otra prueba rápida con antígenos distintos o bien debería realizarse un test ELISA. En general, estas pruebas se usan en gestantes que desconozcan su estado serológico, en situaciones de urgencia, en caso de exposición al VIH ya sea ocupacional o no, y en poblaciones con riesgo de infección de VIH.

Una vez se ha obtenido un diagnóstico presuntivo por alguna de las pruebas de cribado, este resultado debe confirmarse mediante un test que tenga una alta especificidad. El principal problema de las pruebas de confirmación es que no hay un criterio único establecido para considerar que una prueba es positiva, la OMS considera que es positivo un resultado con al menos dos bandas de proteínas. Para ello se usan distintas pruebas, siendo las más usadas el: Western Blot (WB) y el Inmunoanálisis en línea (LIA). Un resultado positivo en estas pruebas confirma el diagnóstico y un resultado negativo lo descarta, excepto si ha habido una exposición reciente, en cuyo caso debe repetirse a los tres y seis meses. También pueden reflejar resultados indeterminados en casos como una infección temprana, una fase avanzada, y reacciones cruzadas con otros retrovirus, entre otros.

Sin embargo, estas dos pruebas son muy costosas y lentas y por ello actualmente se dispone de otra prueba de confirmación que es la inmunofluorescencia indirecta, cuya técnica es más simple, barata y rápida. Los resultados positivos confirmarán la infección y los negativos la descartarán. En caso de salir un resultado indeterminado, se deberá recurrir al WB.

En el caso de que se trate una infección vertical se deberá recurrir a técnicas de biología molecular como es la detección de ADN proviral mediante Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la detección de la carga viral (Álvarez-Carrasco, 2017; Álvarez Estévez et al., 2015).

2. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Este trabajo es una revisión bibliográfica que se ha realizado a partir de artículos de revista, capítulos de libros y páginas webs que tienen relación con el VIH, como son la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y El Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Para ello, se han usado publicaciones que son de acceso gratuito para la Universidad de Sevilla y se ha accedido a ellas a través del portal de fama.us.es.

Las principales bases de datos usadas han sido Pubmed, Science Direct, Scopus y Web of Science. Se realizó la búsqueda entre 2006-2021 para la introducción y entre los últimos 10 años para el resto de apartados. Se han seleccionado revisiones en la mayoría de las ocasiones. Asimismo, también se ha buscado directamente en revistas como The Lancet, Nature y Elsevier. La búsqueda se ha realizado desde febrero de 2021 hasta junio de 2021.

Como estrategia de búsqueda se han usado las palabras clave “HIV” y “AIDS” seguidas de “epidemiology”, “infection”, “treatment”, “mecanism”, y “diagnosis”.

A su vez, para escribir la parte del tratamiento y manejo terapéutico como palabras claves se han usado los nombres de los fármacos y de los grupos farmacológicos de interés en el VIH. Para describir las reacciones adversas, interacciones y posicionamiento terapéutico de dichos fármacos se usaron las fichas técnicas encontradas en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), así como se buscó también en la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia de Medicamentos y Alimentación de Estados Unidos (FDA).

3. OBJETIVOS

La pandemia mundial causada por el virus del VIH sigue siendo un tema de actualidad y de salud pública y, si bien cada vez más pacientes se encuentran en TAR, todavía existen muchas personas que siguen sin diagnosticar. Además, el aumento de mutaciones del virus que generan resistencia contra los fármacos actuales hace necesario una continua búsqueda de nuevos fármacos y terapias, que puedan usarse en conjunto con los que ya existen para alcanzar un buen control de la enfermedad. Los objetivos de este trabajo son:

- Realizar una revisión de los distintos fármacos que se encuentran actualmente comercializados en España, así como aquellos recientemente autorizados en Europa.
- Describir los principales mecanismos de acción de los fármacos, sus interacciones más relevantes y sus reacciones adversas, así como las combinaciones que suelen usarse según las guías oficiales de manejo terapéutico del VIH.
- Detallar qué combinaciones específicas están recomendadas en situaciones especiales como son el embarazo, tuberculosis y hepatitis, además de exponer como parece haber afectado la pandemia del COVID-19 a los pacientes con VIH.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El desarrollo del tratamiento antirretroviral (TAR) durante los últimos 30 años ha supuesto un gran avance en la medicina, pues ha implicado la reducción de la mortalidad y morbilidad, así como una disminución de la transmisión del virus. Si los individuos se encuentran motivados y son adherentes al tratamiento se consigue una supresión viral, así como una restauración del

sistema inmune que previene del desarrollo de enfermedades oportunistas (Hester, 2012). Sin embargo, la terapia previene de la infección de nuevas células por el virus, pero no afecta a aquellas células que ya se encuentran infectadas, éstas se consideran reservorios latentes del virus que pueden permanecer inactivas hasta décadas incluso con la administración del TAR (Laskey and Siliciano, 2014).

Debido al desarrollo de resistencias a los fármacos y a la transmisión de éstas, puede que el tratamiento no resulte completamente efectivo. Además, dado que se trata de un tratamiento crónico de por vida, lleva asociado una serie de reacciones adversas tanto a corto como a largo plazo. En consecuencia, hay una continua investigación para desarrollar nuevos fármacos y pautas, así como se actualizan frecuentemente las guías de actuación frente al VIH para tratar de minimizar la toxicidad, las resistencias y mejorar la eficacia y la adherencia al tratamiento (Hester, 2012). Por tanto, aunque el tratamiento no logra curar la enfermedad, sí que mejora la calidad de vida de los pacientes afectados con VIH y prolonga su supervivencia (Rang et al., 2020).

4.1 FARMACOS ANTIRRETROVIRALES

Los fármacos se clasifican en distintos grupos según el mecanismo de acción y diana que posean, pudiendo actuar a distintos niveles del ciclo de vida del VIH (Figura 1).

4.1.1 INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANALOGOS DE NUCLEOSIDOS O NUCLEOTIDOS (ITIAN)

Los ITIAN son análogos de nucleótidos o nucleósidos que carecen en su estructura del grupo 3'-hidroxilo. Una vez entran en la célula es necesaria una triple fosforilación para ser activos (Figura 3), excepto en el caso del Tenofovir que solo requiere dos.

El mecanismo de acción de este grupo de fármacos es una inhibición competitiva de la transcriptasa inversa, de forma que se incorporan a la cadena de ADN viral impidiendo que se elongue y, por tanto, que se replique el virus.

Se pueden clasificar en función de la analogía que posean, se encuentran análogos de las bases púricas: Didanosina (ddI) y Abacavir (ABC); y análogos de las bases pirimidínicas: Zidovudina (AZT), Estavudina (d4T), Emtricitabina (FTC) y Lamivudina (3TC) (Ribera et al., 2011). En este grupo se encuentra también Tenofovir (TFV), que es un análogo de nucleótido, que puede encontrarse en dos formulaciones: Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) o Tenofovir alafenamida (TAF), ambas formas se tratan de profármacos (Atta et al., 2019). Suele usarse más la forma TAF, dado que está demostrada su mayor eficacia a unas dosis menores cuando se administra en una preparación triple (Panel de expertos de GeSIDA, 2020).

Cabe destacar que a día de hoy d4T ha sido retirada por la EMA a petición del titular de la autorización de comercialización (EMA, 2021a). También se encuentra retirada Didanosina desde 2019 (CIMA, 2019).

De estos fármacos 3TC, FTC Y TFV son también activos frente al virus de la hepatitis B (VHB).

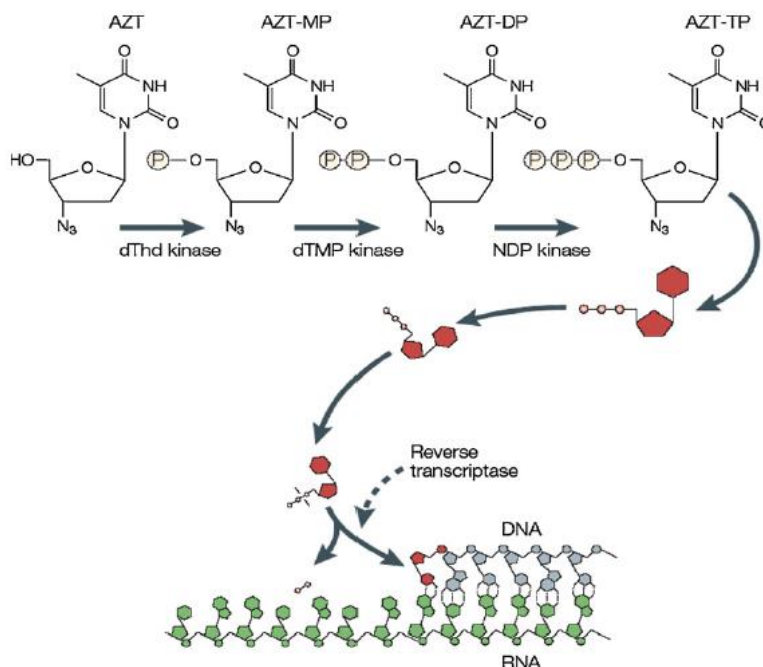


Figura 3. Triple fosforilación de la Zidovudina para ejercer su acción (Tomado de De Clercq 2009)

Los efectos adversos más característicos de los ITIAN están relacionados con su afinidad por la ADN polimerasa mitocondrial, apareciendo a largo plazo una toxicidad mitocondrial que puede manifestarse con síntomas como: neuropatía periférica, pancreatitis o lipoatrofia. Estas reacciones se producen con más frecuencia debido a ddI y d4T.

El ABC puede producir una reacción de hipersensibilidad grave que se manifiesta con una erupción cutánea. El riesgo de sufrir esta reacción de hipersensibilidad es mayor en aquellos portadores del alelo HLA-B*5701, por ello antes de comenzar un tratamiento con ABC se debe determinar la presencia de éste.

Dado que se eliminan por vía renal no poseen interacciones medicamentosas relevantes, excepto en el caso del TFV que debe evitarse junto con otros medicamentos nefrotóxicos (Ribera et al., 2011; Whalen et al., 2016).

El documento de consenso de GeSIDA de 2020 considera de elección las combinaciones FTC/TAF o ABC/3TC dentro de los ITIAN, mientras que ZDV, ddI y d4T no se recomiendan en pauta de inicio debido a su toxicidad (Panel de expertos de GeSIDA, 2020).

Los ITIAN no se administran de forma individual ya que la transcriptasa inversa puede desarrollar rápidamente resistencia hacia ellos, es por eso que se administran en conjunto varios ITIAN en terapia múltiple con otros fármacos de distinto mecanismo (Yoshida et al., 2021).

En la Tabla 1 se describen algunos aspectos relevantes de los ITIAN como son sus reacciones adversas y sus dosis de administración.

Tabla 1. Fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

Principio activo	Presentación disponible	Dosis habitual	Reacción adversa	Datos relevantes	Bibliografía
Didanosina	Videx®	250 mg/24h en menos de 60kg y 400 mg/24 h en más de 60 kg.	Pancreatitis aguda, neuropatía periférica, papuloeritrodermia de Ofuji.	No debe administrarse con ribavirina y evitarse con Tenofovir. Requiere ajuste en insuficiencia renal. Se encuentra retirado.	(Blanes et al., 2009; CIMA, 2019; CM-AEP, 2018; Ribera et al., 2011)
Abacavir	Ziagen®, Trizivir®, Kivexa®, Triumeq®	300 mg/12h o 600 mg/24 h	Reacción de hipersensibilidad, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, cefaleas, necrosis epidérmica tóxica, rabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada	Se debe determinar la presencia del alelo HLA-B*5701 antes de administrarlo.	(Blanes et al., 2009; CIMA, 2014a; Ribera et al., 2011)
Zidovudina	Retrovir®, Combivir®, Trizivir	250-300 mg/12 h	Anemia, neutropenia, acidosis láctica, lipoatrofia, hiperpigmentación mucocutánea, cefaleas.	No asociar con ribavirina debido a mayor riesgo de anemia.	(Blanes et al., 2009; CIMA, 2008a; Ribera et al., 2011; Whalen et al., 2016)
Estavudina	Zerit®	30 mg/12h en menos de 60 kg y 40 mg/12h en mayores de 60 kg.	Neuropatía periférica, anemia, macrocitosis, lipodistrofia	Necesita ajuste de dosis en insuficiencia renal. Se encuentra retirado actualmente.	(CM-AEP, 2018; Flórez et al., 2014; Ribera et al., 2011; Whalen et al., 2016)
Emtricitabina	Emtriva®, Truvada®, Atripla®, Biktarvy®, Descovy®, Eviplera®	200 mg/24h	Diarrea, dolor de cabeza, elevación de creatinquinasa, náuseas,	Activo frente a VHB.	(Blanes et al., 2009; CIMA, 2008b)

	Genvoya [®] , Odefsey [®] , Stribild [®] , Symtuza [®]		anemia, hiperpigmentación palmoplantar, neutropenia		
Lamivudina	Epivir [®] , Zeffix [®] , Dovato [®] , Triumeq [®] , Combivir [®] , Trizivir [®] , Kivexa [®]	150 mg/12h o 300 mg/24h	Tos, síntomas nasales, erupción de contacto, alopecia, dolor de cabeza, insomnio.	Reducir dosis en insuficiencia renal. Activo frente a VHB.	(Blanes et al., 2009; CIMA, 2006)
Tenofovir disoproxil fumarato	Viread [®] , Truvada [®] , Atripla [®] , Eviplera [®] , Stribild [®]	245 mg/24h	Insuficiencia renal, hipofosfatemia, mareos, diarrea, vómitos, náuseas.	Se debe administrar con alimentos. No debe administrarse junto con didanosina, Atazanavir o ritonavir.	(Atta et al., 2019; CIMA, 2011a)
Tenofovir alafenamida	Vemlidy [®] , Biktarvy [®] , Symtuza [®] , Descovy [®] , Genvoya [®] , Odefsey [®] ,	10 mg/ 24h si se administra con potenciador o 25 mg/24 h en el resto.	Aumento de la alanina aminotransferasa, cefalea, diarrea, mareos, incremento de peso.	Menor toxicidad renal y ósea. No debe administrarse con anticonvulsivos, itraconazol, ketoconazol, rifampicina, rapentina, rifabutina.	(Atta et al., 2019; CIMA, 2017)

4.1.2 INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITINN)

Se trata de un grupo heterogéneo de fármacos cuya cualidad en común es inhibir a la transcriptasa inversa de forma no competitiva. Se unen en la subunidad p66 a un bolsillo hidrofóbico que se encuentra cerca del centro catalítico de la enzima conduciendo a un cambio conformacional que impide que ejerza su actividad ADN polimerasa. No necesitan fosforilarse para ser activos. Se trata de inhibidores específicos del VIH-1, ya que no tienen acción contra VIH-2, ni contra otros retrovirus.

Se clasifican en dos generaciones de fármacos. Los de la primera generación son Nevirapina (NPV), Efavirenz (EFV) y Delavirdina (DLV); tienen una baja barrera genérica, de manera que se producen a menudo variaciones en el virus que lo hacen altamente resistente al grupo, siendo la más característica la mutación K103N. Los de la segunda generación: Etravirina (ETR) y Rilpivirina (RPV), tienen una alta barrera genética, de manera que no se verán afectados por una mutación que cause resistencia a los ITINN de primera generación (Field and Vere Hodge, 2008; Flórez et al., 2014).

En este grupo también se encuentra Doravirina (DOR) que ha sido aprobada recientemente para uso por la EMA (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2020). DLV no se encuentra comercializada en Europa, sin embargo, sí que se encuentra aprobada por la FDA y por eso se menciona en este apartado.

Los principales efectos adversos de este grupo son en forma de exantema cutáneo, más comúnmente asociados al uso de NPV y ETR, también puede haber hepatotoxicidad. (Ribera et al., 2011). EFV es el fármaco más usado de este grupo, sin embargo, está relacionado con alteraciones del sistema nervioso central y un aumento del desarrollo de depresión o de intento de suicidio (Deeks et al., 2015). Estas reacciones adversas aparecen más detalladas según el fármaco en la Tabla 2.

Las interacciones causadas por este grupo se deben a que son potentes inductores del citocromo P3A4, y por tanto causarán la disminución de eficacia de muchos fármacos. (Ribera et al., 2011).

Actualmente, las pautas preferentes de tratamiento del VIH no incluyen a los ITINN, se usan como alternativa. En concreto NVP no se recomienda en estas pautas de inicio debido a la toxicidad y ETR no está aprobada por la EMA en el TAR de inicio (Panel de expertos de GeSIDA, 2020).

Tabla 2. Fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Principio activo	Presentación comercial	dosificación	Reacción adversa	Datos relevantes	Bibliografía
Nevirapina	Viramune®	200 mg/24h los primeros 14 días y después 200mg/12h	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema cutáneo maculopapular, hepatotoxicidad grave	Precaución con rifampicina, rifabutina y anticonceptivos	(CIMA, 2000; Flórez et al., 2014; Ribera et al., 2011)
Efavirenz	Atripla®, Sustiva®	600 mg/24h	Depresión grave, suicidio, mareo, insomnio, osteonecrosis, trastornos de la concentración, diarrea, vómitos, aumento de AST y ALT, erupción cutánea, vértigos. Defectos del tubo neural en embriones si se administra en el primer trimestre.	Contraindicado con medicamentos que prolongan el intervalo QT. Algunos IP pueden precisar aumento de dosis si se administran en conjunto. Tomar sin comida.	(CIMA, 2014b; Mandell et al., 2020)
Etravirina	Intelence®	200 mg/12h	Exantema cutáneo, trombocitopenia, anemia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, cefalea, hipertensión, diarrea, náuseas	Debe tomarse con alimentos.	(CIMA, 2014c; Ribera et al., 2011)
Rilpivirina	Edurant®, Juluca®, Eviplera®, Odefsey®	25 mg/24h	Hipercolesterolemia, cefalea, mareos, insomnio, elevación de transaminasas.	Debe tomarse con alimentos. Contraindicado con antiepilépticos, IBP, antiácidos o antiH2, rifampicina y rifapentina.	(CIMA, 2016; Mandell et al., 2020)
Doravirina	Pifeltro®, Delstrigo®	100 mg/24h	Cefalea, mareo, insomnio, náuseas, diarrea, erupción, elevación ALT	Se encuentra en seguimiento adicional.	(Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2020; CIMA, 2018a)

4.1.3 INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INI)

La integrasa es la enzima encargada de insertar el ADNc viral formado por la transcriptasa inversa en el genoma de los linfocitos CD4+, una vez que éste llega al núcleo. Los inhibidores de la integrasa (INI) son capaces de impedir la función de esta enzima (Figura 4), de manera que se frena la replicación del VIH al no poder producirse más partículas víricas, siendo efectivos tanto en VIH-1 como en VIH-2 (Mandell et al., 2020).

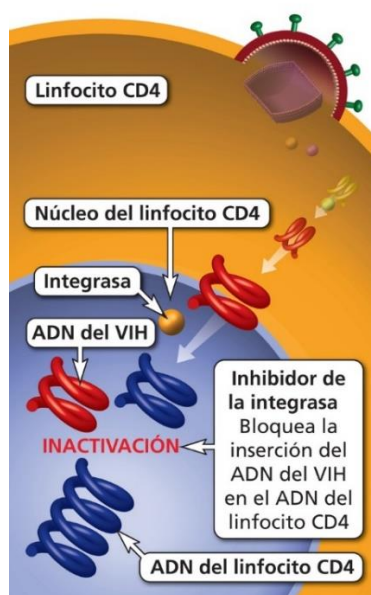


Figura 4. Mecanismo de acción de los inhibidores de la integrasa (Tomado de Clinical info HIV.gov 2021)

Dentro de este grupo encontramos Raltegravir (RAL), Elvitegravir (EVG), ambos de primera generación, y Dolutegravir (DTG), y Bictegravir (BIC), de segunda generación. Existen problemas de resistencia dado que es relativamente fácil que el VIH-1 desarrolle una mutación contra los fármacos de primera generación, sin embargo, los de segunda generación inhiben la mayor parte de virus con resistencia hacia RAL y EVG (Smith et al., 2021).

De ellos, EVG es metabolizado vía CYP3A4, de manera que debe ser administrado junto con un potenciador como Cobicistat (COBI) o con un inhibidor de proteasa como ritonavir (RTV), es por eso, que solo está disponible a dosis fija de 150 mg, junto con 300 mg de TDF, 200 mg de FTC y 150 mg de COBI.

En general, los INI poseen un buen perfil de eficacia, tolerabilidad y menores interacciones, por ello se consideran de preferencia para administrar a aquellos pacientes que se hayan sometido a un trasplante de órgano (Atta et al., 2019). Sin embargo, no se recomienda administrar el preparado que incluye COBI y EVG en pacientes con insuficiencia renal, ya que el COBI inhibe la secreción renal de creatinina, dificultando su monitorización (Deeks et al., 2015).

Cabotegravir (CAB) también forma parte de este grupo de fármacos, es similar estructuralmente a DTG y BIC, pero su vida media es mayor, alcanzando hasta los 40 días. Se administra formulado con RPV mensualmente en forma de suspensión de nanopartículas inyectables como tratamiento de larga duración, y estudios sugieren que podría mantener la supresión viral de manera comparable a la administración de la triple terapia oral. También se estudia su aplicación como profilaxis pre-exposición de larga duración (Smith et al., 2021). Ha sido recientemente autorizado para su uso en la Unión Europea y se encuentra bajo farmacovigilancia (EMA, 2021b).

En cuanto a las reacciones adversas, las más frecuentes son náuseas, diarrea y cefalea, y es más rara la aparición de rabdomiólisis y miopatía con elevación de fosfocreatin quinasa. Por tanto, se desaconseja su administración con estatinas y fibratos.

RAL interacciona con fármacos inductores (rifampicina, fenitoína y fenobarbital) e inhibidores (Atazanavir) de la UGT1A1. Así mismo, DTG debe separarse de la toma de antiácidos y duplicar su dosis en el caso de ser administrado con rifampicina (Fernando Bernal, 2016; Flórez et al., 2014).

Pueden consultarse estos fármacos con sus reacciones adversas y dosificación en la Tabla 3.

Tabla 3. Fármacos inhibidores de la integrasa

Principio activo	Presentación comercial	Dosificación habitual	Reacciones adversas	Datos relevantes	Bibliografía
Raltegravir	Isentress®	1.200 mg/24h	Diarrea, náuseas, cefalea, fiebre, mareos, vértigo, astenia	No se recomienda junto con antiácidos.	(CIMA, 2014d)
Elvitegravir	Genvoya®, Stribild®	150 mg/24h combinado con 300 mg de TDF, 200 mg de FTC y 150 mg de Cobicistat.	Insomnio, náuseas, fatiga	Contraindicado con medicamentos dependientes de CYP3A. Necesita ir potenciado	(CIMA, 2015a)
Dolutegravir	Tivicay®, Dovato®, Juluca®, Triumeq®	50 mg/24h	Náuseas, diarrea, cefalea, defectos del tubo neural	Separarse de los antiácidos	(AEMPS, 2020; CIMA, 2018b)
Bictegravir	Biktarvy®	50mg/24h combinado con 200 mg FTC y 25mg TDF	Fatiga, cefalea, diarrea, nefrotoxicidad, desórdenes psiquiátricos	Contraindicado con rifampicina. Se encuentra en seguimiento adicional	(CIMA, 2018c; Fernández, 2019)

4.1.4 INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

La proteasa viral es la encargada de fragmentar las poliproteínas Gag-pol y Gag aún no funcionales, para dar lugar a proteínas más pequeñas que junto con el material genético replicado conformarán los viriones infecciosos maduros que continuarán el ciclo de vida del VIH. Los inhibidores de la proteasa impiden que esta ejerza su función uniéndose a ella de forma competitiva (Figura 5) y las poliproteínas quedan sin fragmentar, de manera, que los viriones no pueden madurar y pierden su capacidad infectiva. Son fármacos efectivos en VIH-1 y VIH-2, y además son selectivos y poco tóxicos (Flórez et al., 2014; Ghosh et al., 2016).

Dentro de este grupo se encuentran Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Lopinavir/Ritonavir (LPV/r), Saquinavir (SQV) y Tipranavir (TPV) (Pau and George, 2014). RTV se comercializó en un principio como IP pero debido a la baja tolerabilidad del fármaco por efectos secundarios digestivos, pasó a usarse a dosis menores como inhibidor de la enzima CYP3A4 (Mandell et al., 2020). La mayoría de los IP necesitan llevar asociado un potenciador para que puedan ser administrados una vez al día, y pueden ir combinados con RTV o COBI (Kwong, 2020).

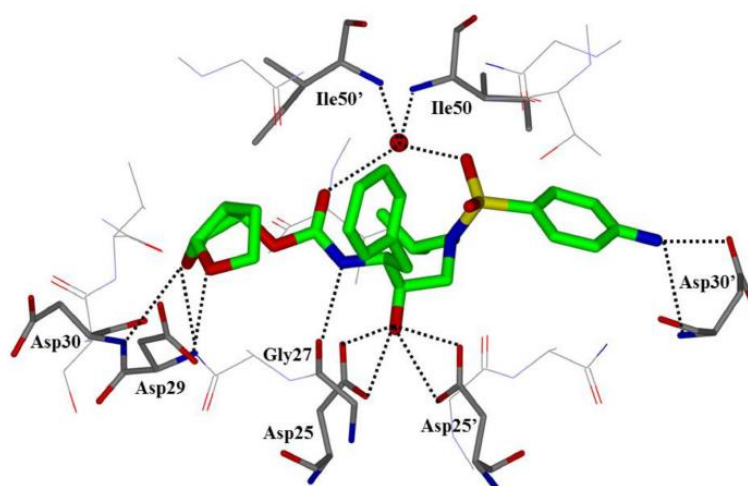


Figura 5. Cristalografía de Rayos X de la unión competitiva de Darunavir con la proteasa del VIH (Tomado de Ghosh et al. 2016)

Los efectos adversos más marcados de este grupo son dislipemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia y lipodistrofia. Son los fármacos con peor perfil metabólico. (Midde et al., 2016).

El principal problema de los IP son las interacciones, ya que son metabolizados por el hígado, en concreto por la isoenzima CYP3A4. Como en la mayoría de las situaciones se administran junto con RTV, se consideran fármacos inhibidores enzimáticos del CYP3A4, produciéndose interacciones que pueden aumentar la toxicidad de ciertos fármacos como inmunodepresores,

estatinas, antagonistas del calcio, analgésicos opiáceos, benzodiazepinas, e inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, entre otros.

A su vez, RTV puede tener efecto inductor de las isoenzimas CYP1A2 o 2C9/19 de manera que puede disminuir la eficacia de algunos fármacos como voriconazol y acenocumarol. (Fernando Bernal, 2016). Es importante tener en cuenta estas interacciones, por ejemplo, en el caso de los pacientes coinfectados con *Mycobacterium tuberculosis* ya que el tratamiento de erradicación de la bacteria incluye rifampicina o rifabutina que son potentes inductores de CYP3A4, pudiendo darse un fallo virológico debido a una disminución del nivel plasmático de los IP si se usan a la vez.

Es un grupo de fármacos muy potente que proporciona una gran barrera a las resistencias, de tal manera que puede ser considerado un tratamiento adecuado para aquellos individuos que han desarrollado resistencias a otros fármacos o que no tienen una buena adherencia (Kwong, 2020). Pueden usarse en primera línea en combinación con los ITIAN siempre que vayan potenciados con RTV o COBI, sin embargo, debido al potencial riesgo de interacciones los IP/p no se suelen recomendar como pautas de inicio. COBI está aprobado para ser potenciador de ATV o DRV (Panel de expertos de GeSIDA, 2020).

En la Tabla 4 se puede encontrar un resumen de estos fármacos con sus reacciones adversas, dosificación y algunas interacciones más relevantes.

Tabla 4. Fármacos que inhiben a la proteasa

Principio activo	Presentación comercial	Dosificación habitual	Reacciones adversas	Datos relevantes	Bibliografía
Atazanavir	Reyataz [®] , Evotaz [®]	300 mg/24h junto con 100 mg ritonavir	Hiperbilirrubinemia, cefalea, fatiga	Contraindicado en insuficiencia hepática moderada y grave, con simvastatina o lovastatina, con rifampicina. Necesita ambiente ácido para absorberse.	(CIMA, 2009a; Kwong, 2020; Pau and George, 2014)
Darunavir	Prezista [®] , Rezolsta [®] , Symtuza [®]	800 mg/24h + 150 mg cobicistat/100 mg ritonavir	Dislipemia, hiperglucemia, insomnio, cefalea, diarrea, erupción	Contraindicado con simvastatina y lovastatina. Administrar con comida	(CIMA, 2013; Kwong, 2020; Pau and George, 2014)
Fosamprenavir	Telzir [®]	700 mg + 100 mg de ritonavir /12h	Diarrea, cefalea, mareo, erupción cutánea, aumento ALT, AST y hipertrigliceridemia.	Contraindicado con medicamentos de estrecho margen terapéutico sustratos del CYP3A4, simvastatina, lovastatina y lurasidona.	(CIMA, 2009b; Pau and George, 2014)
Lopinavir	Kaletra [®]	400 mg + 100 mg ritonavir/ 12h	Infecciones del tracto respiratorio superior, anemia, leucopenia, diarrea, náuseas, pancreatitis, gastroenteritis, hipercolesterolemia, hiperglucemia.	Contraindicado en insuficiencia hepática.	(CIMA, 2011b; Pau and George, 2014)
Tipranavir	Aptivus [®]	500 mg + 200 mg ritonavir / 12h	Diarrea, náuseas, hiperlipemia, hepatotoxicidad, hemorragia intracraneal	Contraindicado en insuficiencia hepática y con fármacos dependientes del CYP3A	(CIMA, 2015b; Pau and George, 2014)

4.1.5 INHIBIDORES DE LA ENTRADA

La entrada del VIH puede dividirse en la fusión y en la unión al correceptor del linfocito y ambos pasos son susceptibles de ser inhibidos.

4.1.5.1 Inhibidores de la fusión

Dentro de este grupo solo se encuentra Enfuvirtida (ENF). Se trata de un péptido sintético de igual secuencia que la región HR2 de la glucoproteína gp41. Interfiere con el proceso de fusión al unirse competitivamente a la región HR1 de gp41, evitando así que se una a la región HR2 viral, impidiendo los cambios conformacionales necesarios para que se produzca la fusión de la membrana viral con la del linfocito. Es activo independientemente del correceptor utilizado.

Como se trata de un péptido debe ser administrado por vía subcutánea, dos veces al día con una dosis de 90 mg. Por este motivo, las reacciones adversas de este fármaco están relacionadas con la zona de inyección, pudiendo ser dolor, eritema o hinchazón. No tiene interacciones relevantes.

Este fármaco está reservado para pacientes que hayan desarrollado virus multirresistentes y debe ser administrado con otros antivirales, debido a que tiene una barrera genética baja (Fernando Bernal, 2016; Flórez et al., 2014; Pau and George, 2014).

4.1.5.2 Inhibidores del correceptor CCR5

El único fármaco aprobado para uso clínico que inhibe el correceptor CCR5 es el Maraviroc (MVC), y no es eficaz contra virus que usen el correceptor CXR4 o que tengan tropismo dual o mixto, por eso debe ser confirmado que el paciente solo posee virus que usen dicho correceptor. Su mecanismo de acción se basa en su unión al correceptor CCR5 del linfocito impidiendo la interacción de la proteína gp120 del VIH y el correceptor CCR5 (Figura 6).

Se trata de un fármaco sustrato del CYP3A, por lo que tiene importantes interacciones con aquellos otros fármacos que sean inductores o inhibidores, debiendo ajustar su dosis. Se administra en dosis de 150, 300 o 600 mg dos veces al día.

Los efectos adversos más frecuentemente descritos son astenia, cefalea, náuseas, rinitis, así como hipotensión ortostática. En casos puntuales se han descrito también exantemas y osteonecrosis.

No es comúnmente usado ya que el estudio de tropismo es un procedimiento caro, reservándose solo para pacientes multirresistentes como terapia de rescate. Se estudia también su administración junto con inhibidores de la transcriptasa inversa como terapia intensiva (Henrich and Kuritzkes, 2013; Pau and George, 2014).

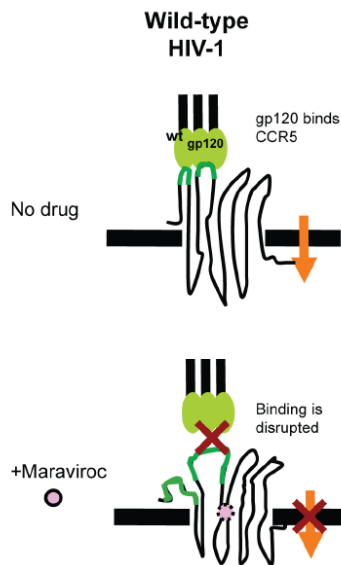


Figura 6. Mecanismo de acción de Maraviroc impidiendo que se una gp120 al corresponsor CCR5 (Tomado de Latinovic et al. 2009)

4.1.5.3 Ibalizumab

Ibalizumab (IBA) es el primer anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ratones que ha sido aprobado para su uso en VIH por la FDA y la EMA. Su mecanismo de acción consiste en unirse al dominio 2 y al dominio 1 de los receptores de linfocito CD4+, lo cual provoca cambios conformacionales, causando un impedimento para que se una la proteína gp120 del VIH evitando, por tanto, la fusión y la entrada del virus (Figura 7).

Este mecanismo tan novedoso hace que IBA sea activo frente a virus de tropismo CXCR4 y CCR5 (Beccari et al., 2019).

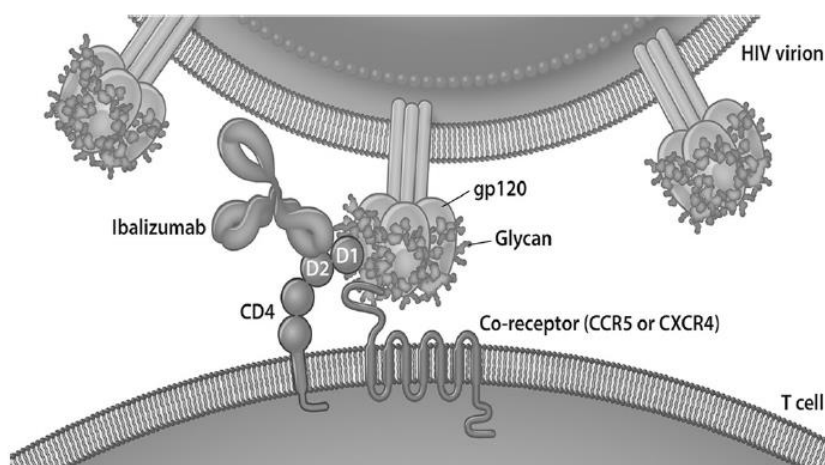


Figura 7. Mecanismo de acción de Ibalizumab impidiendo la unión de gp120 (Tomado de Beccari et al. 2019)

Se administra por vía intravenosa una primera dosis de 2000 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 800 mg cada dos semanas.

Como otros anticuerpos monoclonales puede llevar asociadas reacciones adversas de hipersensibilidad como disnea, angioedema, anafilaxia, náuseas o vómitos. También entre los efectos más comunes se encuentran la diarrea, mareos o sarpullido. Puede ser asociado con hiperbilirrubinemia, leucopenia o ascenso de creatinina. Los ensayos clínicos sugieren que se trata de un medicamento seguro y bien tolerado.

No se espera que existan interacciones de tipo fármaco-fármaco, si bien, no se han realizado estudios en este aspecto. Sin embargo, no existen datos de cómo afecta a la lactancia o cuál es su seguridad en el embarazo.

Se trata de un medicamento que se administra en combinación con otros antirretrovirales en adultos con multiresistencia que tienen una viremia detectable y se han quedado sin opciones de tratamiento, siendo especialmente útil en aquellos que no pueden mantener la supresión viral solo con tratamiento oral y pueden adherirse a un tratamiento de infusión cada 2 semanas (Chahine and Durham, 2021; Markham, 2018).

Este fármaco fue aprobado por la FDA en 2018 y se encuentra aprobado por la EMA desde 2019 para su uso en pacientes con resistencias (EMA, 2019). Sin embargo, no se encuentra comercializado en España.

4.1.6 INHIBIDOR DE ACOPLAMIENTO

Este grupo supone una nueva familia de fármacos para el tratamiento del VIH. Dentro de este grupo solo se encuentra Fostemsavir, el cual es un profármaco que da lugar a Temsavir, que se libera en el tracto gastrointestinal una vez se ha solubilizado. Se trata de un mecanismo nuevo de acción, ya que, al contrario que MVC que se une al receptor del linfocito, este fármaco se une al propio virus, interaccionando con la proteína gp120, impidiendo el proceso de adherencia al receptor del linfocito CD4+, y por tanto, impide la entrada del virus. Este fármaco es activo en tropismo CXCR4, CCR5 o tropismo dual. Su dosis recomendada es 600 mg dos veces al día.

Sus efectos adversos más comunes detectados en ensayos clínicos son: náuseas, diarrea, dolor de cabeza, dispepsia, fatiga, somnolencia y síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. También se observó que cuando se sobredosifica puede prolongar el intervalo QT, de manera que debe usarse con precaución en pacientes que reciban otros fármacos que posean también este efecto secundario.

Está contraindicada su administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A, ya que puede resultar en una disminución de la concentración de Temsavir y llevar a un fallo virológico (Chahine, 2021; Craft and Baker, 2021).

Se trata de un novedoso fármaco que fue aprobado en 2020 por la FDA y ha sido aprobado en 2021 por la EMA, aunque no se encuentra aún comercializado en España. Se aprueba su uso en combinación con otros fármacos para pacientes que no logran controlar la infección con los regímenes habituales debido a que poseen resistencias (EMA, 2021c).

4.2 FARMACOTERAPIA Y MANEJO TERAPÉUTICO

Hay cierta controversia sobre cuando es el mejor momento para iniciar el TAR. Si bien algunas guías recomendaban comenzar en aquellos pacientes que tienen un recuento de linfocitos CD4+ menor de 500 células/ μ l, considerándose altamente recomendado en aquellos que posean un recuento menor de 200 células/ μ l, se han realizado estudios en los que se determina que un inicio temprano del tratamiento puede reducir hasta un 44% el riesgo de desarrollar una enfermedad severa, así como se previene el daño al sistema inmune y se reduce el riesgo de transmisión de la enfermedad (Deeks et al., 2015).

La OMS recomienda comenzar el TAR en enfermedad clínica avanzada o menor de 350 células/ μ l, en toda persona infectada con > 350 células/ μ l y ≤ 500 células/ μ l, y en algunas de las siguientes situaciones independientemente del estadio o el recuento de células CD4+: infección por VIH y tuberculosis activa, coinfección de VIH y virus de la hepatitis B con signos de hepatopatía o miembro seropositivo en pareja serodiscordante (OMS, 2013).

En España, la guía de GeSIDA indica que debe comenzarse el TAR en todos los pacientes diagnosticados con VIH-1 independientemente del recuento de linfocitos CD4+ o de si tienen o no sintomatología, y debe administrarse de manera indefinida. Existe la excepción de los controladores de élite en cuyo caso no se establece recomendación del momento de empezar el TAR, puesto que tienen una carga viral plasmática mantenida sin tratamiento (Panel de expertos de GeSIDA, 2020).

ONUSIDA y la British HIV Association (BHIVA) también recomiendan comenzar con el TAR tan pronto como se conozca el diagnóstico positivo, con el fin de reducir la transmisión, la progresión a SIDA y para preservar el sistema inmune del paciente (BHIVA, 2016; Office of AIDS Research Advisory Council, 2019).

Existen una serie de pruebas a valorar antes de iniciar el TAR, así como una vez que se está en tratamiento o cuando sucede alguna situación especial como es el fallo virológico:

- Carga viral plasmática (CVP), es el principal factor de monitorización y debe determinarse antes de iniciar el TAR y después. Es el indicador más importante para valorar la respuesta hacia el tratamiento, ya que debe mantenerse de manera permanente por debajo de 50 copias/mL, puesto que cuanto mayor sea la CVP, mayor es el riesgo de transmisión. Una vez iniciado el TAR debe medirse a las cuatro semanas, y después cada

3-6 meses durante los dos primeros años, después puede alargarse este periodo hasta los 12 meses. En caso de que el TAR sufra alguna modificación también debe monitorizarse para comprobar que se mantiene la supresión virológica.

- Cifra de linfocitos CD4+: Se trata de un importante indicador del sistema inmune del paciente. Debe medirse en todos los pacientes antes de iniciar el TAR, con el fin de clasificar el estadio de la enfermedad. Una vez iniciado, debe medirse periódicamente cada 3-4 meses para comprobar la respuesta terapéutica, así como en el caso de cambio de tratamiento.
- Pruebas de detección de resistencias: Tanto GeSIDA como ONUSIDA consideran que debe realizarse solamente la determinación de resistencia en los genes de la transcriptasa inversa y de la proteasa en los pacientes naive, pero no se debe realizar para la integrasa, a no ser que exista evidencia de transmisión de dicha resistencia. También deben ser realizadas en cualquier caso de fallo virológico.
- Pruebas de tropismo viral: Solo deben ser consideradas en el caso de que vaya a usarse un antagonista del correceptor CCR5 o si existe fallo virológico mientras se está en tratamiento con dicho antagonista.
- Determinación del alelo HLA-B*5701: Debe determinarse en todos los pacientes antes de iniciar un tratamiento que incluya ABC, y en caso de ser positiva dicha prueba, no debe administrarse.

(Office of AIDS Research Advisory Council, 2019; Panel de expertos de GeSIDA, 2020)

Los fármacos actuales no pueden erradicar la infección por VIH, de manera que su objetivo es tratar de reducir y mantener la CPV por debajo de 50 copias/mL de ARN-VIH. Por tanto, el TAR debe mantenerse de por vida llevando asociado un riesgo de falta de adherencia y de desarrollo de resistencias.

4.2.1 COMBINACIONES DE ANTIRRETOVIRALES PREFERENTES

El tratamiento del VIH suele administrarse usando una combinación de dos o tres fármacos que pertenezcan al menos a dos grupos con mecanismos de acción distintos, para evitar el desarrollo de resistencias rápidamente. En general, las formulaciones a dosis fijas que tienen una posología diaria son preferidas, ya que implican una mayor adherencia (Lozano and Domingo, 2011; Waters et al., 2021).

Las combinaciones suelen consistir en dos ITIAN asociados a un tercer fármaco que puede ser del grupo de los INI, ITINN o IP/p.

Las combinaciones de ITIAN de elección son FTC/TAF o ABC/3TC, ya que ZDV, ddI y d4T no se recomiendan en ninguna pauta de inicio debido a su mayor toxicidad.

GeSIDA no recomienda como tercer fármaco en pauta de inicio ningún ITINN ni IP/p, estos últimos debido al potencial de interacciones. De manera que la primera línea de tratamiento tiene como tercer fármaco un INI, recomendándose estas combinaciones: BIC/FTC/TAF, RAL/FTC/TAF, DTG/FTC/TAF o DTG/ABC/3TC. El uso de ABC siempre estará condicionado a que el paciente de negativo en la prueba del alelo HLA-B*5701.

Como alternativas a las pautas preferentes se pueden encontrar: EVG/c/FTC/TAF, DOR/FTC/TAF, DOR/3TC/TDF, DRV/c o DRV/r + FTC/TAF.

La única pauta doble recomendada por dicha guía es 3TC + DTG (que se trata de un ITIAN + INI), ya que se ha comprobado que mantiene su eficacia en comparación con DTG/TDF/FTC cuando CD4+>200 células/ μ l. Se trata de una alternativa para aquellos pacientes que quieren simplificar el TAR y/o quieren evitar efectos adversos causados por los ITIAN.

Por último, GeSIDA desaconseja el uso de una terapia de menos de 7 días a la semana, así como se desaconseja el cambio de una pauta doble o triple a una monoterapia con IP/p o DTG (Panel de expertos de GeSIDA, 2020).

Las pautas recomendadas por la guía de ONUSIDA o de la OMS también consideran que la pauta de inicio recomendada debe basarse en dos ITIAN + un INI. La pauta que aparece como preferible por la OMS es TDF/3TC (o FTC)/DTG. Por tanto, se puede decir que estas tres guías son semejantes a la hora de elegir el tratamiento (Office of AIDS Research Advisory Council, 2019; WHO, 2019).

Sin embargo, la guía que más difiere de estas es la de BHIVA, cuya pauta preferente se basa en TDF o TAF/FTC + ATZ/r, DRV/r, RPV, RAL, EVG/c o DTG. Es decir, a diferencia de las anteriores sus pautas de inicio consideran como tercer agente tanto un INI, ITINN como un IP/p (BHIVA, 2016).

4.2.2 SITUACIONES ESPECIALES

Existen situaciones en las que las recomendaciones de tratamiento anteriores no son válidas, sino que tienen su propia información y guía específica.

4.2.2.1 Embarazo

A toda mujer embarazada debe hacerse una prueba VIH y, en caso de que fuera positiva o ser ya paciente VIH positiva con anterioridad, se debe iniciar el TAR lo antes posible o mantener el TAR durante todo el embarazo, para prevenir la transmisión perinatal. En todos los casos es necesario comprobar que los fármacos pueden ser utilizados durante el primer trimestre del embarazo. La lactancia materna está desaconsejada en todas las guías.

Los fármacos que se recomiendan en la guía de GeSIDA en esta situación son dos ITIAN a elegir entre FTC, 3TC, TFV o ABC + ATV/r, DRV/r, RAL O DTG, teniendo en cuenta que DTG no puede administrarse en el primer trimestre del embarazo. No se considera recomendado ningún ITINN en el embarazo. Estas recomendaciones son las mismas que aparecen en la guía de ONUSIDA (Office of AIDS Research Advisory Council, 2021; Panel de expertos de GeSIDA, 2020).

La BHIVA recomienda usar TDF o ABC + FTC o 3TC como los dos ITIAN y que el tercer agente sea EFV o ATV/r, ya que son los fármacos con mayor seguridad en el embarazo (BHIVA, 2020). La OMS recomienda como primera línea en el embarazo TDF + 3TC o FTC + EFV (OMS, 2013).

4.2.2.2 Tuberculosis

Las coinfecciones son un factor determinante en el aumento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con VIH. Según la OMS una cuarta parte de las muertes de personas con VIH se pueden atribuir a una coinfección con tuberculosis (Boulougoura and Sereti, 2016). La tuberculosis está causada por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y se trata también de una de las mayores causas de muerte en el mundo provocadas por un patógeno. Si bien la prevalencia de VIH entre los nuevos pacientes diagnosticados con tuberculosis está disminuyendo estos últimos años, sigue siendo una tasa muy alta en África.

Cuando se produce una infección por MTB tiene lugar una respuesta inmune a través de anticuerpos que genera una cascada de citocinas para producir una mayor neutralización del patógeno. Sin embargo, debido al agotamiento de los linfocitos CD4+ causado por el VIH, aumenta el riesgo de que pueda desarrollarse una enfermedad por MTB. A su vez, MTB aumenta la expresión de receptores CXCR4, lo que puede causar un aumento en la replicación del VIH (Letang et al., 2020).

El momento óptimo de comenzar el TAR depende del recuento de linfocitos CD4+; si es <50 células/mL debe iniciarse lo antes posible y no más de dos semanas después de haber comenzado el tratamiento antituberculoso, y si es >50 células/mL puede iniciarse hasta 8 semanas después, cuando el tratamiento de la tuberculosis se encuentre en fase intensiva. En caso de meningitis tuberculosa se debe demorar el inicio a las 8 semanas, independientemente de los linfocitos.

El principal problema son las interacciones que pudiera haber con rifampicina. En general, el tratamiento de elección serán los ITIAN, que no interaccionan, excepto TAF cuyo uso está desaconsejado junto con rifampicina, y como tercer fármaco se escogerá EFV. En caso de tener que usarse IP en el TAR se deberá cambiar rifampicina por rifabutina (Office of AIDS Research Advisory Council, 2015; Panel de expertos de GeSIDA, 2020).

4.2.2.3 Hepatitis

La coinfección del VHB o el virus de la hepatitis C junto con VIH también es una situación común, y es también una principal causa de mortalidad. La progresión de enfermedad aguda a enfermedad crónica puede verse acelerada en estos pacientes, siendo más acentuado en el caso de tener un bajo recuento de linfocitos CD4+. El efecto del virus de la hepatitis a la progresión a SIDA es controvertido, ya que algunos artículos proponen que acelera el descenso de los linfocitos CD4+ y otros que no parece afectar (Office of AIDS Research Advisory Council, 2019; Soriano et al., 2011).

Antes de iniciar el TAR los pacientes que dan positivo en el antígeno para el VHB deben ser analizados para el virus. Para los pacientes infectados por VHB se usarán FTC, 3TC, TAF y TDF como fármacos incluidos en el TAR, y debe evitarse su interrupción en aquellos pacientes coinfectados.

Tanto en hepatitis B como C se debe iniciar cuanto antes el TAR, incluso en el caso de la hepatitis C, se recomienda empezar primero con el TAR y cuando se encuentre controlada la replicación del VIH, comenzar con el tratamiento de la hepatitis. Como muchos de los fármacos de acción directa contra VHC pueden tener interacciones con los fármacos del TAR se recomienda usar www.hiv-druginteractions.org para comprobarlas.

En el caso de que exista cirrosis la elección de fármacos se hará según su potencial de hepatotoxicidad. En una insuficiencia hepática leve o moderada se consideran de elección los ITIAN (excepto ABC), los INI, RPV, DOR y DRV. En el caso de una insuficiencia grave las pautas se basarán en RAL, DTG y BIC (Office of AIDS Research Advisory Council, 2019; Panel de expertos de GeSIDA, 2020).

4.2.2.4 Paciente VIH en la pandemia de COVID-19

La pandemia causada por el virus de SARS-CoV-2, comúnmente conocido como COVID-19, fue declarada por la OMS el 11 de marzo de 2020. A día de hoy, sigue siendo una crisis sanitaria a nivel mundial (OMS, 2020)

Dado que la patogenia del COVID-19 está caracterizada por un agotamiento de linfocitos T, principalmente del tipo CD4+ y CD8+, probablemente causada por la cascada de citocinas inflamatorias, cabría esperar que los pacientes inmunocomprometidos, como son los afectados por VIH, tengan un mayor riesgo de morbilidad y complicaciones (Alzate Angel et al., 2020), especialmente aquellos que no se encuentren controlados o en TAR, sin embargo, la información disponible es limitada.

Aunque aún se encuentra en estudio, muchos datos de ensayos de distintos países parecen indicar que los pacientes con VIH tienen menos riesgo de desarrollar COVID severo, así como no se ha

observado una mayor incidencia de casos y mortalidad en estos pacientes. Una de las posibles explicaciones sugiere que los pacientes con VIH que se encuentran en tratamiento con IP, en concreto LPV/RTV, o con TDF, podrían tener menor riesgo de contagio o de desarrollar una infección severa, debido a un efecto profiláctico de estos antirretrovirales.

El uso de LPV/r mostró su eficacia en el caso del virus de Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), y se han realizado estudios in vitro que parecen indicar que también tendría efecto en contra del COVID-19, así como ha sido demostrada la eficacia de TDF en estudios in vitro (Cabello et al., 2021; Gatechompol et al., 2021).

Sin embargo, se trata de un tema controvertido y aún en investigación, ya que, en otros estudios, como en el caso de un estudio de cohortes de España, se vio una mayor tasa de contagiados por coronavirus en aquellos pacientes con VIH que se encontraban en tratamiento con TAF o TDF, sugiriendo que estos fármacos no proporcionan ningún efecto protector contra el COVID-19. Si bien el estudio tiene limitaciones, concluye que los pacientes con VIH parecen infectarse en igual medida que aquellos que no poseen la enfermedad (Vizcarra et al., 2020).

En general, no se pueden aún sacar conclusiones sobre el posible papel protector de los antirretrovirales, por ello, se recomienda que los pacientes con VIH sigan las mismas recomendaciones que la población general para reducir su exposición al virus. Deben seguir con su TAR habitual, incluso en el caso de requerir hospitalización, siempre teniendo en cuenta las posibles interacciones que pudieran surgir en el caso de que se les administraran fármacos contra el COVID-19 aprobados o en estudio. No existe ninguna evidencia que abale el cambio de TAR, excepto en caso de fallo virológico o toxicidad. Estos pacientes deben ser incluidos en los planes de vacunación contra el COVID-19, ya que los beneficios son mayores que los posibles riesgos (Alzate Angel et al., 2020; Centros para el control y la prevención de enfermedades, 2021).

5. CONCLUSIONES

1. Desde que el VIH fue descubierto en 1983 se han infectado más de 75 millones de personas, convirtiéndose en una pandemia mundial que sigue siendo hoy en día una de las principales causas de mortalidad.
2. Es imprescindible una inversión en la detección precoz de la enfermedad, educación sexual y profilaxis pre y post exposición, así como que estos recursos sean accesibles de forma gratuita para la población. Además, estos recursos deben estar disponibles también en países menos desarrollados como África, para poder alcanzarse de forma global el objetivo 90-90-90 de la OMS.
3. Los ITIAN son el grupo de antirretrovirales más amplio y suelen ser el esqueleto del TAR, por lo que son los más usados. Sus principales efectos adversos se deben a la toxicidad mitocondrial (neuropatía, lipoatrofia o pancreatitis) que causan. Por eso, dentro de este grupo ZDV, ddI y d4T no se usan en primera línea debido a dicha toxicidad.
4. Los ITINN poseen fármacos de primera y segunda generación, optándose normalmente por estos últimos (ETR y RPV), ya que tienen una alta barrera genética a la hora de desarrollar resistencias, aunque es EFV el fármaco más usado del grupo. Sin embargo, debido a que son inductores del CYP3A4 no están recomendados en las pautas de inicio. DOR es un fármaco novedoso de este grupo que aún no se encuentra aprobado en Europa.
5. Los INI son un grupo de antirretrovirales con buen perfil de eficacia y tolerabilidad. Suelen recomendarse como tercer fármaco del TAR. Sus reacciones adversas más frecuentes son náuseas, diarreas y cefaleas. Dentro de este grupo se encuentra CAB que ha sido recientemente aprobado como tratamiento de larga duración.
6. Los IP son un grupo de fármacos caracterizado por llevar asociado un potenciador, para así poder administrarse una vez al día. Su principal problema son las interacciones que causan con numerosos fármacos metabolizados por el CYP3A4. Por ello, tampoco se consideran fármacos de pauta de inicio, sino que se usan en individuos que han desarrollado resistencias hacia otros fármacos. En general, se encuentran contraindicados junto con estatinas o en insuficiencia hepática.
7. Dentro de los inhibidores de entrada se encuentran ENF, MVC e IBA. Todos ellos tienen relegado su uso a pacientes multirresistentes a los demás fármacos, usándose en terapia de rescate. IBA no se encuentra aún comercializado en España. Sus reacciones adversas principales suelen ser por reacciones de hipersensibilidad o cefaleas.
8. El único inhibidor de acoplamiento que existe es el Fostemsavir, se trata de un medicamento novedoso para tratar pacientes multirresistentes aprobado por la EMA en 2021. Aún no se encuentra comercializado en España. Puede causar diarrea o síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

9. Las pautas preferentes de uso recomendadas por GeSIDA son BIC/FTC/TAF, RAL/FTC/TAF, DTG/FTC/TAF o DTG/ABC/3TC. En caso de tener que pasar a una alternativa se usarán las combinaciones: EVG/c/FTC/TAF, DOR/FTC/TAF, DOR/3TC/TDF, DRV/c o DRV/r + FTC/TAF.
10. Sigue siendo crucial la investigación de nuevos fármacos para lograr curar la enfermedad por completo, así como se debe seguir trabajando en la búsqueda de una vacuna que pueda prevenir la infección.

6. BIBLIOGRAFÍA

AEMPS. Dolutegravir y riesgo de defectos del tubo neural : actualización de la información sobre su uso durante el embarazo 2020:1–3.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de doravirina (Pifeltro®) en infección por VIH. 2020:1–7.

Álvarez-Carrasco RI. Interpretación de las pruebas usadas para diagnósticas la infección por VIH. Acta Med Peru. 2017;34:309–16.

Álvarez Estévez M, Reina González G, Aguilera Guirao A, Rodríguez Martín C, García García F. Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33:e44–52.

Alzate Angel JC, Martínez-Buitrago E, Posada-Vergara MP. COVID-19 and HIV. Colomb Med. 2020:1–10.

Atta MG, De Seigneux S, Lucas GM. Clinical pharmacology in HIV therapy. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14:435–44.

Beccari M V., Mogle BT, Sidman EF, Mastro KA, Asiago-Reddy E, Kufel WD. Ibalizumab, a Novel Monoclonal Antibody for the Management of Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63:1–12.

BHIVA. BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update) 2020;2018:1–110.

BHIVA. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). 2016;2015:1–151.

Blanes M, Belinchón I, Portilla J. Reacciones cutáneas adversas a fármacos en los pacientes con infección por el VIH en la era TARGA. Actas Dermosifiliogr. 2009;100:253–65.

Boulougoura A, Sereti I. HIV infection and immune activation. Curr Opin HIV AIDS. 2016;11:191–200.

Briz V, Poveda E, Soriano V. Entrada del virus de la inmunodeficiencia humana en las células: Mecanismos y posibilidades terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 2006;126:341–8.

Cabello A, Zamarro B, Nistal S, Victor V, Hernández J, Prieto-Pérez L, et al. COVID-19 in people living with HIV: A multicenter case-series study. *Int J Infect Dis* 2021;102:310–5.

Centros para el control y la prevención de enfermedades. Guidance for COVID-19 and People with HIV Guidance for All People with HIV Clinic or Laboratory Monitoring Visits Related to HIV Care Guidance for People with HIV in Self-Isolation or Quarantine Due to 2021:1–9.

Chahine EB. Fostemsavir: The first oral attachment inhibitor for treatment of HIV-1 infection. *Am J Heal Pharm* 2021;78:376–88.

Chahine EB, Durham SH. Ibalizumab: The First Monoclonal Antibody for the Treatment of HIV-1 Infection. *Ann Pharmacother* 2021;55:230–9.

Chen B. Molecular Mechanism of HIV-1 Entry. *Trends Microbiol.* 2019;27:878–91. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. VIDEX 125 Mg Cápsulas Duras Gastroresistentes 2019. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=63302> (accessed 25 April 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Pifeltro 100 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película 2018a. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1181332001> (accessed 10 May 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Tec Tivicay 50 Mg Comprimidos Recubiertos Con Pelic 2018b. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=113892001> (accessed 10 May 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Biktarvy 50mg/200mg/25mg Comprimidos Recubiertos Con Película 2018c. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1181289001> (accessed 10 May 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Vemlidy 25 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película 2017. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1161154001> (accessed 25 April 2021).

CIMA. Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Edurant 25 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película 2016.

<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=11736001> (accessed 10 May 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Genvoya 150mg/150mg/200mg/10mg Comprimidos Recubiertos Con Pelic 2015a. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1151061001> (accessed 10 May 2021).

CIMA. Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Aptivus 250 Mg Cápsulas Blandas 2015b. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=05315001> (accessed 10 May 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Ficha Técnica Ziagen 300 Mg Comprimidos Recubiertos Con Pelic 2014a. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=99112001> (accessed 25 April 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Sustiva 200 Mg Cápsulas Duras 2014b. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=99110003> (accessed 10 May 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Intelence 200 Mg Comprimidos 2014c. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=08468002> (accessed 10 May 2021).

CIMA. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Isentress 2014d:1–33. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=107436006> (accessed 10 May 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Prezista 800 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película 2013. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=106380007> (accessed 10 May 2021).

CIMA. Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Tec Viread 123 Mg Comprimidos Recubiertos Con Pelic 2011a. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=101200004> (accessed 25 April 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Kaletra 100mg/25mg Comprimidos Recubiertos Con Película 2011b. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=01172006> (accessed 10 May 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Reyataz 200 Mg Cápsulas Duras 2009a. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=03267006> (accessed 10 May 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Telzir 700 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película 2009b. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=04282001> (accessed 10 May 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Retrovir 250 Mg Cápsulas Duras 2008a. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=57486> (accessed 25 April 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Ficha Técnica Emtriva 200 Mg Cápsulas 2008b. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=03261001> (accessed 25 April 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Epivir 150 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película 2006. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=96015001> (accessed 25 April 2021).

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Tec Viramune 50 Mg/5 Ml Suspens Oral 2000. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=97055002> (accessed 10 May 2021).

De Clercq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:307–20.

Clinical info HIV.gov. Clinical info HIV.gov 2021. <https://clinicalinfo.hiv.gov/es/glossary/inhibidor-de-la-transferencia-de-cadenas-de-la-integrasa-insti> (accessed 26 April 2021).

CM-AEP. Asociación Española de Pediatría 2018. <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/documentos/informe-cm-aep-sobre-cese-comercializacion-zeritr-y-videxr> (accessed 25 April 2021).

Cordero R. Revisión de Tema : Patogénesis del VIH / SIDA . ISSN. *Rev Clínica La Esc Med UCR – HSJD* 2017;V:28–46.

Craft BM, Baker DE. Fostemsavir. *Hosp Pharm* 2021:001857872098543.

Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Prim* 2015;1:15035.

Delgado R. Virological characteristics of HIV. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:58–65.

EMA. European Medicines Agency 2021a. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zerit> (accessed 25 April 2021).

- EMA. European Medicines Agency 2021b. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vocabria#authorisation-details-section> (accessed 27 April 2021).
- EMA. European Medicines Agency. Inf Gen Sobre Rukobia y Sobre Los Motiv Por Los Que Se Autoriza Su Uso En La UE 2021c:0–2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rukobia#authorisation-details-section> (accessed 9 May 2021).
- EMA. European Medicines Agency. An Overv Trogarzo Why It Is Auth EU 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mylotarg-epar-summary-public_en.pdf (accessed 5 May 2021).
- Esteban CS. VIH: Infeccion aguda, pesquisa y manejo. *Rev Médica Clínica Las Condes* 2014;25:419–24.
- Fernández C. Bictgravir / emtricitabina / tenofovir alafenamida (Biktarvy ® , Gilead) en infección por VIH. *Panor Actual Médico* 2019;43:1–17.
- Fernando Bernal QF. Farmacología De Los Antirretrovirales. *Rev Médica Clínica Las Condes* 2016;27:682–97.
- Field HJ, Vere Hodge RA. Antiviral Agents. *Encycl Virol* 2008:142–54. h
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. 69. Farmacología de las infecciones por virus, VIH. *Farmacol. Humana*. 6ª ed., Barcelona: Elsevier Masson; 2014, p. 1082–102.
- Gascón Brustenga J, Beltrá MN, Sanz AM, Durán BM. Global HIV epidemiology and current migration. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:2–5.
- Gatechompol S, Avihingsanon A, Puthcharoen O, Ruxrungtham K. COVID - 19 and HIV infection co - pandemics and their impact : a review of the literature. *AIDS Res Ther*. 2021;1–9 Ghosh AK, Osswald HL, Prato G. Recent Progress in the Development of HIV-1 Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS. *J Med Chem* 2016;59:5172–208.
- Gonzalez-Alba JM, Holguin A, Garcia R, Garcia-Bujalance S, Alonso R, Suarez A, et al. Molecular Surveillance of HIV-1 in Madrid, Spain: a Phylogeographic Analysis. *J Virol* 2011;85:10755–63.
- Henrich TJ, Kuritzkes DR. HIV-1 Entry Inhibitors: Recent Development and Clinical Use. *Curr Opin Virol* 2013;1:51–7.
- Hester EK. HIV medications: An update and review of metabolic complications. *Nutr Clin Pract* 2012;27:51–64.

Kwong J. New drug treatment options for HIV antiretroviral therapy. *Nurse Pract* 2020;45:28–38.

Laskey SB, Siliciano RF. A mechanistic theory to explain the efficacy of antiretroviral therapy. *Nat Rev Microbiol* 2014;12:772–80.

Latinovic O, Kuruppu J, Davis C, Le N, Heredia A. Pharmacotherapy of HIV-1 Infection: Focus on CCR5 Antagonist Maraviroc. *Clin Med Ther* 2009;1:CMT.S2365.

Letang E, Ellis J, Naidoo K, Casas EC, Sánchez P, Hassan-Moosa R, et al. Tuberculosis-HIV Co-Infection: Progress and Challenges After Two Decades of Global Antiretroviral Treatment Roll-Out. *Arch Bronconeumol* 2020;56:446–54.

Longo DL, Fauci AS, Fauci AS, Lane HC. 226 Sida Y Trastornos Relacionados. *Harrison principios Med. interna 19ª Edición.*, vol. 2, 2014, p. 1215–85.

Lozano F, Domingo P. Antiretroviral therapy for HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:455–65.

Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. *Enfermedades infecciosas. Principio y práctica.* 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020.

Markham A. Ibalizumab: First Global Approval. *Drugs* 2018;78:781–5.

McConnell MJ, Docobo-Pérez F, Mata RC, Fernandez-Cuenca F, Viciano P, López-Cortés LF, et al. Molecular Epidemiology of HIV Type 1 in Newly Diagnosed Patients in Southern Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:881–7.

Midde NM, Patters BJ, Rao P, Cory TJ, Kumar S. Investigational protease inhibitors as antiretroviral therapies. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25:1189–200.

Office of AIDS Research Advisory Council. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. *AIDSinfo* 2021:12–5.

Office of AIDS Research Advisory Council. Guideline for use Antiretroviral Agentes in adults e adolescents with HIV. *AIDS Info* 2019:1–378.

Office of AIDS Research Advisory Council. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *AIDSinfo* 2015;128:1079–100.

OMS. Organización Mundial de la Salud. COVID-19 Cronología La Actuación La OMS 2020. <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19> (accessed 22 May 2021).

OMS. Directrices Unificadas Sobre El Uso De Los Antirretrovirales En El Tratamiento Y La Prevención De La Infección Por Vih. Organ Mund La Salud 2013;270.

Organizacion Mundial de la Salud OMS. Estrategia mundial del sector salud contra el VIH 2016–2021. Hacia el fin del SIDA. 2016.

Panel de expertos de GeSIDA. Documento de consenso de GeSIDA/ Plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización 2020). Enfermedades Emergentes 2020;10.

Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: current drugs. Infect Dis Clin North Am 2014;28:371–409.

Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. 53. Antivíricos. Rang y Dale Farmacol. 9ª edició, Barcelona: Elsevier España; 2020.

Ribera E, Tuset M, Martín M, del Cacho E. Características de los fármacos antirretrovirales. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011;29:362–91.

Smith SJ, Zhao XZ, Passos DO, Lyumkis D, Burke TR, Hughes SH. Integrase Strand Transfer Inhibitors Are Effective Anti-HIV Drugs. Viruses 2021;13:1–28.

Soriano V, Martin-Carbonero L, Vispo E, Labarga P, Barreiro P. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis víricas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011;29:691–701.

United Nations Programme on HIV and AIDS. Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de sida. UnaidOrg 2019;53:31–42.

Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. Lancet HIV 2020;7:e554–64.

Waters L, Mehta V, Gogtay J, Boffito M. The evidence for using tenofovir disoproxil fumarate plus lamivudine as a nucleoside analogue backbone for the treatment of HIV. J Virus Erad 2021;7.

Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. Farmacologia (6a. ed.). Wolters Kluwer Health; 2016.

WHO. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Geneva, Switzerland:World Health Organization; Who. 2019:3.

Yoshida Y, Honma M, Kimura Y, Abe H. Structure, Synthesis and Inhibition Mechanism of Nucleoside Analogues as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs). ChemMedChem 2021;16:743–66.