



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 80

Infección por VIH

Noviembre 2013

INFECCIÓN POR VIH

SUMARIO

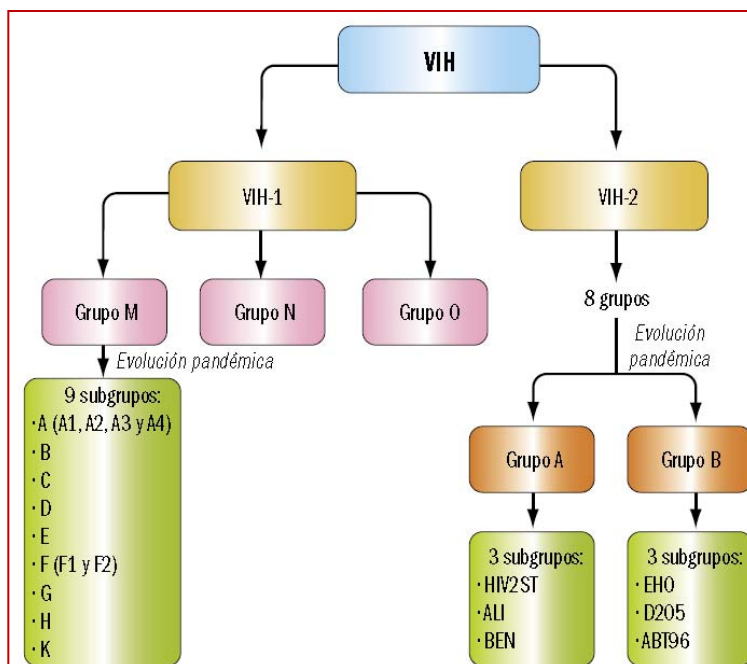
- Etiopatogenia
- Epidemiología
- Aspectos clínicos
- Prevención de la transmisión del VIH-1
- Tratamiento
 - o Objetivos
 - o Fármacos antirretrovirales
 - Inhibidores de la transcriptasa inversa
 - Inhibidores de la proteasa
 - Inhibidores de la fusión
 - Inhibidores de la integrasa
 - Inhibidores del co-receptor CCR5
 - o Estrategias farmacoterapéuticas frente al VIH
 - Tratamiento de la infección primaria
 - Tratamiento de la infección crónica
 - Fracaso del tratamiento antirretroviral
 - Tratamiento de pacientes con VIH-1 y otras comorbilidades
 - Tratamiento en mujeres fértiles, embarazo y transmisión materno-fetal
 - Profilaxis post-exposición
 - Tratamiento de la infección por VIH-2
 - o Las vacunas contra el VIH-1
- El papel del farmacéutico
 - o Adherencia al tratamiento antirretroviral
 - o Vigilancia de las reacciones adversas al tratamiento antirretroviral
 - o Detección y prevención de interacciones farmacológicas

Según la Organización Mundial de la Salud, cada 1 de diciembre, Día Mundial del SIDA, personas de todo el mundo aúnan esfuerzos para generar una mayor conciencia de lo que supone el VIH/SIDA y mostrar solidaridad internacional ante la pandemia. Este evento brinda a todos los copartícipes, tanto públicos como privados, una de las más oportunidades más claras para dar a conocer la situación e impulsar avances en materia de prevención, tratamiento y atención a los afectados en los países con elevada prevalencia y también en el resto del mundo. En esta línea, el Consejo General de Colegios Oficial de Farmacéuticos participa, entre otros métodos, realizando un amplio informe técnico con los últimos avances en el conocimiento de la enfermedad, de su prevención y de su tratamiento.

ETIOPATOGENIA

El VIH es un **retrovirus**, esto es, un virus ARN (su genoma está compuesto por dos copias idénticas de cadenas sencillas de ARN) que dependen de un enzima, la *transcriptasa inversa*, que da lugar mediante retrotranscripción a un ADN provisional, que por la acción de otro enzima, una *integrasa*, se inserta en el genoma del hospedador. Forma parte de los *lentivirus*, una subfamilia cuyo nombre alude a la forma insidiosa (lenta e inicialmente desapercibida) en que se desarrolla su infección. Curiosamente, sin embargo, el VIH tiene una cinética de replicación muy agresiva, muy diferente a la que suelen presentar los *lentivirus* (Fernández del Pozo, 2011). Los estudios genéticos han permitido establecer la relación filogenética del VIH con el virus de la inmunodeficiencia del simio. La recombinación de un virus humano y el virus del simio dio lugar al VIH. La muestra de suero más antigua en la que se ha comprobado la presencia de VIH-1 data de 1959. El estudio de la evolución de la epidemia desde su introducción en Tailandia (1986-1987) lleva a los investigadores a estimar que la infección en humanos se inició entre 1910 y 1950, probablemente alrededor de 1930.

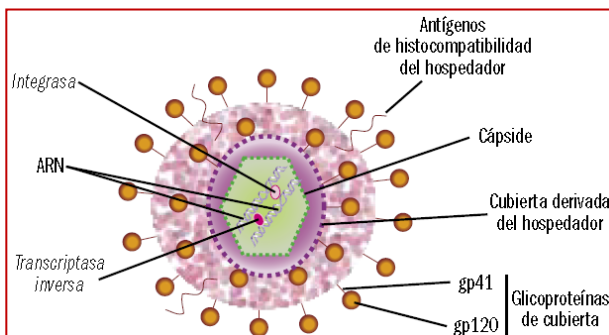
En 1983 se identificó el primer tipo de VIH (VIH-1), el más distribuido a nivel mundial, y en 1986 un segundo (VIH-2), que se consideraba restringido a determinadas regiones de África central y occidental, aunque, por ejemplo, en Portugal da lugar al 5-10% de los casos, lo que se atribuye a la relación histórica con sus colonias en África y la importación de casos.



También, los contagios con personas afectadas por este tipo de VIH han introducido este tipo de virus fuera de su medio habitual. Se han descrito numerosos subtipos, algunos de los cuales han evolucionado mayoritariamente de forma pandémica (Figura 1), pero también se han identificado cepas recombinantes inter-subtipo. Esta gran variabilidad que presenta es uno de los inconvenientes para con-

seguir un tratamiento eficaz. Tanto el VIH-1 como el VIH-2 son capaces de provocar el sida, si bien el VIH-2 se asocia más frecuentemente que el VIH-1 con el desarrollo de las formas neurológicas del síndrome.

La tipificación del VIH resulta muy relevante en cuanto al pronóstico y al tratamiento de la infección, ya que los diferentes subtipos presentan características biológicas diferentes que pueden condicionar su patogenicidad, su capacidad de transmisión y su resistencia o sensibilidad a los antirretrovirales. El VIH-1 puede presentar cepas más o menos patógenas, con distinto tropismo celular; las cepas del grupo O son naturalmente resistentes a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; en los distintos subgrupos del grupo M, algunas cepas del subtipo G son menos sensibles in vitro a inhibidores de la proteasa; y algunas mutaciones que condicionan la resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos son más frecuentes, por ejemplo, en el subgrupo C que en el B. El VIH-2 no es sensible a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos y, para algunos subtipos, la determinación de carga viral (criterio fundamental en el manejo actual de la infección por el VIH) puede dar resultados falsamente negativos.



Los diferentes subtipos y sus formas recombinantes presentan una distribución geográfica distinta.

Los VIH son virus de geometría esférica, con un diámetro medio aproximado de 100 nm (Figura 2). La capa más externa o cubierta está formada por una membrana lipídica derivada de la célula hospedadora, con un alto contenido en

lipoproteínas. En dicha membrana se insertan antígenos de histocompatibilidad (HLA) del hospedador, que le permitirán una primera unión a la célula hospedadora y multitud de complejos heterodiméricos de glucoproteínas, compuestos por trímeros de la glicoproteína de superficie gp120 y de la glicoproteína transmembrana gp41. Por debajo de la membrana lipídica se encuentra la matriz proteica, formada por la proteína p17, que recubre a la cápsula o cápside propiamente dicha, constituida por la proteína p24. Dentro de la cápside se encuentran el material genético –que se presentará como dos hebras idénticas de ARN monocatenario–, la nucleoproteína y algunas enzimas (entre otras, la transcriptasa inversa). La transcriptasa inversa va a facilitar la formación, a partir del ARN, de una doble cadena de ADN, que se insertará en el material genético de la célula hospedadora.

En el genoma del VIH se incluyen varios genes: los *gag*, que codifican proteínas estructurales del núcleo y de la matriz, y los genes *env*, que codifican las glicoproteínas de la cubierta viral que intervienen en el reconocimiento de los receptores presentes en la superficie de las células “diana”. También contiene genes *pol*, que codifican enzimas esenciales para el proceso de replicación viral y, entre ellas, la transcriptasa inversa, que permite la conversión del ARN viral en ADN, la integrasa, que facilita la incorporación del ADN viral al ADN de los cromosomas de las células huésped (provirus), y la proteasa, que facilita la escisión de las grandes proteínas precursoras inactivas *gag* y *pol* en sus formas activas.

Además de los genes mencionados, el ARN del VIH contiene otros genes, como *tat*, *rev*, *vif*, *vpu*, *nef* y *vpx*, que codifican proteínas reguladoras. En concreto, el gen *tat* codifica una proteína (*Tat*) que es expresada de forma precoz tras la infección y regula la expresión de otros genes del VIH. Por su parte, la proteína *Rev* facilita el paso del ARN mensajero desde el núcleo al citoplasma; la proteína *Vpr* parece estar implicada en la detención del ciclo celular y también capacita al ADN transcrito a partir del ARN viral a acceder al núcleo de células que no se encuentren en fase de división. La proteína *Vpu* es requerida para una liberación correcta de las partículas virales, en tanto que la *Vif* parece estar implicada en la infectividad del VIH. La proteína *Nef* tiene, entre otras, la misión de provocar una regulación a la baja de la expresión de los receptores CD4 en la superficie de las células huésped, facilitando así la gemación del virus en las fases finales del ciclo replicador. El virus se apodera de la maquinaria celular y silencia la replicación de numerosos genes celulares en favor de la replicación de los propios.

El VIH es un microorganismo extraordinariamente sensible al medio, no puede sobrevivir fuera del torrente sanguíneo o del tejido linfático y es fácilmente destruido por cualquier detergente o desinfectante al uso. Por este motivo, la transmisión del VIH entre personas ha de producirse a través de algún fluido biológico en el que pueda sobrevivir el VIH, fundamentalmente la sangre y algunas secreciones (vaginal, espermática, etc.), que entre en íntimo contacto con estructuras potencialmente receptoras, como los vasos sanguíneos, o pequeñas erosiones en la piel o las mucosas.

Las principales vías de transmisión del VIH son la sexual, la parenteral y la vertical (madre-hijo). La **transmisión por vía sexual** origina más del 80% de los contagios a nivel mundial. En homosexuales masculinos, el riesgo de transmisión se incrementa con el número de parejas y las prácticas que ocasionan traumatismos en la mucosa, que hacen la transmisión más eficiente. En parejas heterosexuales, la transmisión puede producirse en ambos sentidos, si bien algunos estudios indican que es más fácil del varón a la mujer que viceversa, por la carga viral del semen frente a la del fluido vaginal, y otros ofrecen unos resultados similares. El riesgo de transmisión para la mujer se incrementa si se practica el coito anal, se mantienen relaciones durante la menstruación o existen úlceras genitales (infecciones de transmisión sexual como el herpes simple o la sífilis pueden provocarlas, por lo que la infección activa o los antecedentes de la misma pueden contribuir a facilitar el contagio). Por otra parte, también el estadio clínico de la infección, la situación inmunológica y, especialmente, la carga viral en el paciente índice van a influir en el riesgo de contagio.

La **transmisión por vía parenteral** se asocia actualmente al consumo de drogas por vía intravenosa, ya que el control de la sangre y hemoderivados y de los donantes de órganos evita la transmisión por transfusión, como fue el caso de los hemofílicos en los años 80, o por el trasplante de órganos.

La **transmisión de madre a hijo (vertical)** puede producirse en cualquier momento del embarazo, el parto e incluso durante la lactancia, aunque el mayor riesgo de transmisión se produce durante el trabajo del parto y el expulsivo (70% de los casos). En los países desarrollados, la transmisión era del 25-50% sin ningún tipo de intervención. En 1994 se constató que con la administración de zidovudina durante el embarazo, su administración intravenosa

durante el parto y la administración al neonato en solución oral, esta tasa podía reducirse en dos tercios. En 1999, la asociación de *tratamiento antirretroviral* (TAR) con la cesárea programada disminuyó la tasa de transmisión hasta un 2% en los países desarrollados. Actualmente en España la tasa es del 1,2%, sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente 400.000 niños enferman de sida cada año como consecuencia de la transmisión de madre a hijo. Para reducir este riesgo, la OMS recomienda que todas las mujeres con el VIH reciban antirretrovirales durante el embarazo, el parto y la lactancia pero, mientras que en 2009 en Europa y Asia central tuvo acceso a los medicamentos un 93% de las mujeres embarazadas, en los países con ingresos medios y bajos la tasa era aún del 53%.

El VIH presenta tropismo por los macrófagos y los linfocitos T CD4. Las células infectadas por el VIH pueden transferir el virus a las células del sistema inmune local, presentes en el epitelio vaginal o en la mucosa anorrectal. En el caso de las relaciones heterosexuales –actualmente, la forma de transmisión más común–, el primer tejido en ser infectado es la mucosa cervical, donde pueden infectarse las células dendríticas y los linfocitos T CD4+. La proporción de linfocitos T CD4+ infectados en sangre periférica es mínima (1-10%), pero su capacidad de producir viriones es muy alta y, a partir de estos, la infección puede difundirse hacia los nódulos linfáticos regionales y, posteriormente, ser distribuida por todo el organismo a través del torrente circulatorio.

Ya en los nódulos linfáticos se produce una intensa replicación del VIH que en unos casos provoca la lisis de las células infectadas, pero en otros queda como una infección latente en los macrófagos y los linfocitos T en reposo. Justamente, son estos últimos los que actúan como “reservorios naturales” del VIH y dificultan notablemente la respuesta inmunológica del organismo y, en la misma medida, la adopción de medidas terapéuticas eficaces desde el mismo inicio de la infección. Sólo una pequeña proporción de los linfocitos infectados (1%) replica activamente el VIH en determinado momento, permaneciendo latente en la inmensa mayoría de ellos. Aún no se conoce bien de qué forma estas células con infección latente pasan a la replicación activa, pero los factores implicados en este proceso podrían constituir nuevas dianas terapéuticas, ya que el virus latente carece de efectos patológicos.

Poco se conoce también acerca de las funciones y la importancia que pueda tener la infección en los macrófagos tisulares. Éstos probablemente representan un reservorio de replicación con cinética lenta, que puede dar lugar a alteraciones en la síntesis de los factores de crecimiento, las citocinas y las quimiocinas, así como en determinadas funciones del sistema nervioso central (SNC), y estarían implicados a largo plazo en la perpetuación de la infección y el desarrollo de resistencias a fármacos antivirales.

Apenas 10-12 días después del contagio ya se puede detectar el ARN viral en la sangre, lo que implica que el paciente está en condiciones de contagiar a otra persona. Tras la primera replicación viral después de la infección, la carga viral puede llegar a alcanzar valores de hasta 100 millones de copias por mL de sangre. Esta elevada viremia provoca una rápida respuesta del sistema inmunológico.

La respuesta inmune frente al VIH-1 se produce en la vertiente humoral (con una intensa producción de anticuerpos contra las proteínas reguladoras y estructurales, así como producción de complemento e interferones) y en la celular (activación de poblaciones linfocitarias T colaboradoras, citotóxicas y de estirpe NK o *natural killer*). Se produce una intensa expansión clonal de linfocitos CD8+ con actividad citotóxica, dirigida frente a diversas proteínas del VIH-1, y que originan una cierta supresión de la replicación del VIH y una drástica disminución de la viremia –en varios órdenes de magnitud – pudiendo incluso hacerse indetectable en la sangre (generalmente, menos de 50 copias de ARN por mL).

Entre 3 y 5 semanas después de la infección, aparecen anticuerpos, lo que determina la seroconversión, ya que a partir de este momento el paciente se transforma en seropositivo. Aunque esta potente respuesta antiviral llega a contener la replicación vírica, es incapaz de erradicar el virus del organismo. En la fase crónica de la infección, estas respuestas se mantienen. Existe una persistente activación inmunológica por parte del virus y un control parcial de la masiva replicación viral por parte del sistema inmune durante largos periodos de tiempo. El pronóstico y la evolución de la infección dependerán del equilibrio entre la virulencia del virus y la respuesta inmunológica del huésped.

Los mecanismos patogénicos son complejos, cambiantes y variables según el estadio de la infección, en el que la interacción virus-célula depende de la expresión de diferentes genes reguladores. En los estadios finales de la enfermedad se produce un daño en el control inmunológico, con caída de linfocitos CD4⁺ y elevación de la carga viral, así como disminución de anticuerpos frente a diversas estructuras virales. La destrucción de los CD4⁺, que ocupan un lugar preeminente en la organización y la activación del sistema inmune, origina un deterioro funcional de otras poblaciones celulares. Esta situación define lo que denominamos sida, que va a caracterizarse por la aparición de infecciones oportunistas y tumores.

Existe un pequeño grupo de pacientes (5-10 %) con infección por el VIH-1 que presenta una progresión lenta o una ausencia de progresión hacia estas fases finales. Estos *pacientes de progresión lenta* mantienen una carga viral basal reducida y cifras de linfocitos CD4⁺ mantenidas por encima de 500/mm³ en ausencia de terapia específica. Probablemente, este grupo de población es un colectivo heterogéneo, en cuya protección están implicados diversos factores inmunológicos (potentes y variadas respuestas citotóxicas), virológicos (cepas virales con defectos estructurales) y genéticos (defectos en ciertos correceptores del VIH; por ejemplo, CCR5, CXCR4) que permiten esta evolución benigna de la infección.

EPIDEMIOLOGÍA

Según las cifras de 2008 publicadas por la OMS, hay actualmente 33,4 millones de afectados por el VIH. Se estima que durante ese año resultaron infectadas por el virus 2,7 millones de personas, y que 2 millones murieron de SIDA. El África subsahariana continúa siendo la región más afectada por el VIH. En 2008, dicha región tenía el 67% de las infecciones por VIH a nivel mundial, 68% de los nuevos casos en los adultos y el 91% de las nuevas infecciones en los niños (OMS, 2013).

Según el último informe publicado por el *Registro Nacional de Sida*, en 2011 se diagnosticaron en España 2.763 nuevos casos de infección por VIH, lo que supone una tasa de 84,1/millón de habitantes. El 83% eran hombres y la mediana de edad fue de 35 años. La transmisión en **hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres** (HSH) fue la más frecuente, 54%, seguida de la **heterosexual**, 31%, y la que se produce entre **usuarios de drogas inyectadas** (UDI), 5%. El 37% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países. El 46% del global de los nuevos diagnósticos presentaron diagnóstico tardío (*Ministerio de Sanidad, 2012*).

En los últimos cinco años, se aprecian diferentes tendencias en la incidencia de nuevos diagnósticos de VIH según mecanismo de transmisión: la tendencia es descendente en UDI (10,2/millón de habitantes en 2007 frente a 4,5/millón en 2011); en la transmisión heterosexual las tasas tienden a estabilizarse, sobre todo teniendo en cuenta el retraso en la notificación; y aumentan claramente los nuevos diagnósticos en HSH (93,1/millón población masculina en 2007 frente a 109,4 en 2011). Dado el peso creciente que esta última categoría de transmisión tiene en el conjunto de los nuevos diagnósticos, el incremento en sus tasas repercute sobre las globales. A lo largo del periodo, tanto el número de personas extranjeras (973 en 2007 frente a 875 en 2011) como el porcentaje que representan, permanece estable. El diagnóstico tardío disminuye en el grupo de HSH desde 41% en 2007 hasta 37% en 2011, lo que repercute sobre los datos globales.

Por lo que se refiere a la forma clínica de la enfermedad, el **Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida** (SIDA), se registraron 1.038 casos en 2011, de los que el 79% eran varones y la mediana de edad fue de 42 años. Los casos en heterosexuales supusieron el 32% del total, los HSH el 30%, y los UDI el 25%. Desde el inicio de la epidemia en España (1981), se han notificado un total de 81.855 casos de sida. Con respecto al 2010, en el año 2011 se evidenció un descenso del 13% en el número de casos entre los varones y un 18% entre las mujeres. Esta tendencia descendente se observa en las tres principales categorías de transmisión. La proporción de casos de sida en personas cuyo país de origen no es España ha ido subiendo progresivamente desde el año 1998 hasta alcanzar el 30% en 2011.

ASPECTOS CLÍNICOS

El proceso infeccioso del virus de la deficiencia humana (VIH-1) comienza tras su inoculación por una replicación extraordinariamente rápida del virus en el tejido linfóide, que se contrarresta por la aceleración de las tasas de producción y destrucción de las células de defensa inmunitaria. Más de un 30% de las partículas virales presentes en el plasma de los pacientes se renuevan diariamente, lo que implica una vida media viral de menos de dos días, mientras que el ritmo diario de sustitución de los linfocitos CD4⁺ plasmáticos es de un millón, lo que supone entre 10 y 100 veces más de lo normal.

La primoinfección por el VIH-1 es sintomática en más de la mitad de los casos, pero puede pasar desapercibida ya que sus síntomas son los de una virosis común (como un resfriado o una gripe). Los síntomas y signos más comunes son fiebre, odinofagia, adenopatías de predominio laterocervical, mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias. Como en esta fase todavía no hay anticuerpos (*período ventana*), lo que puede determinarse es la *carga viral*

plasmática (CVP), detectable a partir de la primera semana, aunque debe ser una CVP alta ya que si es inferior a 10.000 copias/mL puede ser un falso positivo. Las pruebas de ELISA más modernas tienen la capacidad adicional de detectar el antígeno p24 del VIH-1 en la misma reacción, acortando el período ventana en una semana. La CVP en la infección aguda suele estar muy elevada – más de un millón ($6 \log_{10}$) de copias de ARN viral – y se relaciona con la intensidad de las manifestaciones clínicas, detectándose la seroconversión entre una y dos semanas más tarde. El término **infección aguda**, que implica el diagnóstico antes de la seroconversión (menos de 30 días), no debe confundirse con el de **infección reciente**, aquella que tiene menos de seis meses de evolución (menos de 180 días).

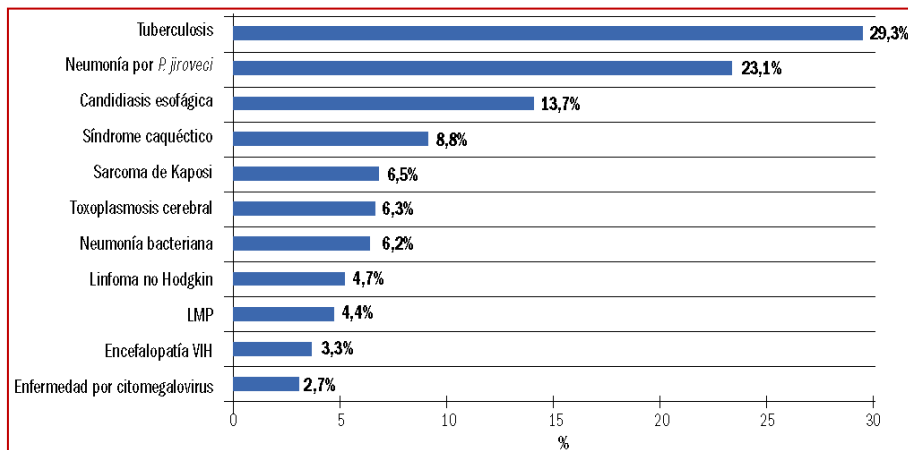
Las manifestaciones clínicas del SIDA solo aparecen cuando el sistema inmunitario pierde la batalla frente a la infección. La facilidad de mutación del VIH explica la escasa eficacia de la monoterapia antirretroviral, dado que su rapidez de replicación garantiza la aparición y diseminación de cepas resistentes a varios fármacos. En cualquier caso, la progresión de la infección a SIDA es más rápida en los pacientes inicialmente sintomáticos y se asocia a factores iniciales de la infección, como la gravedad de la sintomatología en la infección aguda (mayor riesgo a mayor número de síntomas), cuantía del descenso inicial del número de linfocitos CD4⁺ (mayor riesgo si es inferior a 500 células/ μ L), nivel de la CVP basal o a partir del cuarto mes (mayor progresión si es mayor de 100.000 copias/mL), a la cuantía de ADN proviral inicial (mayor progresión si es mayor de $3,4 \log_{10}$ copias/millón de células mononucleares en sangre periférica), a la infección por virus X4 o con tropismo D/M, a las infecciones por más de un virus VIH-1 y al perfil genético de los individuos infectados.

A la fase aguda le sigue una fase asintomática, de duración variable pero raramente inferior a 18 meses, durante la que el VIH continúa replicándose en diferentes compartimentos orgánicos, contrarrestando la respuesta inmunológica natural del organismo y provocando un estado inflamatorio de carácter crónico. Una pequeña proporción de pacientes son capaces de mantener una viremia indetectable durante años, lo que parece indicar que en ellos funciona adecuadamente el sistema inmunológico y son capaces de enfrentarse eficazmente al VIH a través de mecanismos estrictamente fisiológicos pero todavía desconocidos.

Sin embargo, en la gran mayoría de los pacientes infectados por el VIH, a lo largo del periodo asintomático se va produciendo una progresiva reducción de los recuentos de linfocitos T CD4⁺ y de la eficacia del sistema inmunológico. Cuando se ha alcanzado un grado significativo de deterioro del tejido linfoide, fruto de la replicación viral y del estado inflamatorio crónico, la replicación viral vuelve a crecer y la difusión del VIH se generaliza por todo el organismo, dando lugar a recuentos de linfocitos T CD4⁺ por debajo de 200/ μ L, momento a partir del cual se considera la aparición del sida propiamente dicho, en el que el riesgo de nuevas infecciones, reactivación de infecciones latentes, aparición de infecciones oportunistas, o de algunas neoplasias es muy elevado y que, en última instancia, acabará provocando la muerte del paciente si no se adoptan las medidas adecuadas.

Los microorganismos oportunistas causantes de infecciones más frecuentemente asociados a la inmunodeficiencia provocada por el VIH son varias especies de *Mycobacterium* (*M. tuberculosis*, *complejo avium-intracellulare*, etc.), *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*), *Candida albicans*, *Herpes simple* y zóster, *Citomegalovirus*, *Criptosporidium*, *Giardia*, *Isospora*,

etc. (Figura 3). En cuanto a las neoplasias emergentes como consecuencia del fracaso inmunológico, las más comúnmente relacionadas con el VIH son el sarcoma de Kaposi, ciertos linfomas y otros trastornos linfoproliferativos (como la *leucoencefalopatía multifocal progresiva*: LMP) ligados infecciones oportunistas por el **virus del herpes humano de tipo 8** (VHH-8). No es infrecuente el desarrollo de una encefalopatía progresiva, a veces inducida por el propio VIH (que es capaz de infectar y replicarse en las células de la microglía, en el SNC). En



definitiva, se estima que, en ausencia de tratamiento, el tiempo medio transcurrido entre la infección y la muerte del paciente es de 11 años.

Fuente: Registro Nacional de Sida (30

de junio de 2010).

En los pacientes infectados por el VIH se observan con frecuencia distintos síndromes clínicos (afecciones oculares, renales, hematológicas, alteraciones endocrinas y del metabolismo, neurológicas, gastrointestinales, pulmonares, adenopatías, síndrome febril, anorexia, afecciones cardíacas y manifestaciones reumatológicas) de diferente etiología, ya sean relacionados con la propia infección, con la aparición de nuevas infecciones o con el tratamiento antirretroviral.

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL VIH-1

Como en todas las patologías infecciosas, la mejor herramienta de control es la prevención. En el caso del VIH, dada su trascendencia clínica y los costes económicos que supone la atención a este tipo de pacientes, los aspectos preventivos son especialmente relevantes. Se pueden identificar tres niveles de prevención:

- **Prevención primaria (profilaxis pre-exposición):** su objetivo es evitar la adquisición de la infección (*primoinfección*) mediante el empleo de estrategias dirigidas a la población general, tales como la promoción de hábitos saludables y la detección y corrección de conductas de riesgo) o a grupos específicos (intervenciones específicas en los grupos con mayor susceptibilidad – en nuestro medio, homosexuales masculinos, usuarios de drogas por vía IV, personas que ejercen la prostitución y sus clientes, jóvenes y adolescentes, mujeres y población penitenciaria –), tal como la utilización profiláctica de fármacos antirretrovirales (además de las dos estrategias profilácticas mencionadas anteriormente)
- **Prevención secundaria:** orientada a la intervención precoz, con estrategias para el diagnóstico precoz y el consejo asistido.

- **Prevención terciaria:** que persigue el tratamiento precoz y específico de la infección para enlentecer su evolución y mantener la calidad de vida.

La **profilaxis pre-exposición** (profilaxis primaria) mediante el empleo de fármacos antirretrovirales está dirigida fundamentalmente a grupos de personas no infectadas por el VIH-1, pero con un elevado riesgo de adquirir la infección por vía sexual, como: trabajadores del sexo, mujeres y varones en parejas discordantes, homosexuales varones y usuarios de drogas por vía intravenosa.

La Organización Mundial de la Salud ha elaborado unas recomendaciones para el uso de profilaxis farmacológica pre-exposición (OMS, 2012). En concreto, recomienda que en los países donde la transmisión del VIH se produce entre parejas serodiscordantes, donde las parejas discordantes pueden ser identificados y donde se necesitan otras opciones de prevención del VIH para los mismos, la utilización oral diaria (especialmente con tenofovir o la combinación de tenofovir y emtricitabina) se puede considerar como una posible intervención adicional para la pareja no infectada. Asimismo, en los países donde la transmisión del VIH se produce entre los hombres y mujeres que tienen sexo con hombres y las opciones adicionales de prevención del VIH para ellos se consideran necesarias, la combinación de tenofovir y emtricitabina también se puede considerar como una posible intervención adicional. Sin embargo, la evidencia clínica disponible para otras situaciones diferentes a las mencionadas (como las mujeres embarazadas o los usuarios de drogas por vía IV), por lo que la OMS no ha realizado ninguna recomendación específica, aunque reconoce que existe un creciente consenso científico internacional acerca de que el uso de medicamentos antirretrovirales reducen significativamente el riesgo de contagio y transmisión del VIH, independientemente de la población o el comportamiento sexual. Por ello, probablemente, la mejor estrategia de salud pública en la actualidad es la de ofertar tratamiento antirretroviral a todos los pacientes infectados y reservar la profilaxis farmacológica para casos muy específicos (Kashuba, 2012). En el actual estado de conocimientos no se ha emitido ninguna recomendación a este respecto en Europa.

La **prevención de la transmisión materno-fetal**, así como la **profilaxis post-exposición** al VIH son tratadas específicamente en este informe en el apartado de tratamiento.

TRATAMIENTO

Objetivos

El **objetivo esencial de la terapia antirretroviral (TAR) es maximizar la supresión permanente de la replicación del VIH**, con el fin de limitar el desarrollo de resistencia viral y de restaurar la función inmunológica, reduciendo con ello la morbilidad y la mortalidad asociadas, mejorando la calidad de vida del paciente y previniendo la transmisión del VIH. En este sentido, el estándar terapéutico de supresión de la replicación viral es aquel que asegure al máximo una **carga viral plasmática (CVP) estable por debajo de 50 copias/ml**.

En cualquier caso, es especialmente importante hacer una valoración individualizada del momento de inicio del tratamiento –atendiendo a las características fisiopatológicas

específicas de cada paciente y de los fármacos – dado el perfil farmacodinámico, farmacocinético y toxicológico, de los fármacos antirretrovirales actualmente disponibles – que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones. Actualmente, según el *Documento de Consenso Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Berenguer, 2013)* el inicio del tratamiento antirretroviral debe basarse en las manifestaciones clínicas, el número de linfocitos CD4+, la carga viral plasmática (CVP) y la presencia de otras patologías concomitantes.

En el caso de **infección sintomática**, se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en todos los casos, pero en caso de **infección asintomática** el inicio del tratamiento está justificado:

- Cuando el nivel de linfocitos CD4+ sea inferior a 500 células/ μ L.
- En pacientes con determinadas comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC, CVP >105 copias/mL, proporción de linfocitos CD4+ inferior al 14%, edad \geq 55 años, riesgo cardiovascular elevado y trastornos neurocognitivos, etc.), incluso aunque el número de linfocitos CD4+ sea mayor de 500 células/ μ L.

Asimismo, en pacientes asintomáticos e independientemente del recuento de linfocitos CD4+, se recomienda el inicio del tratamiento antirretroviral en:

- Parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión por vía sexual. En ningún caso ello debe suponer la abstención de otras medidas para impedir la transmisión del VIH.
- En mujeres gestantes, para prevenir la transmisión materno fetal.
- En la nefropatía VIH.
 - En la hepatitis B que requiere tratamiento.

Fármacos antirretrovirales

Inhibidores de la transcriptasa inversa

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o de nucleótidos (ITIAN)

Fue el primer grupo disponible de fármacos activos contra VIH. Los primeros eran análogos de los nucleótidos naturales (**ITIAN**, *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos*), con capacidad de impedir la síntesis de DNA viral a partir de la cadena de ARN infectante. Actúan como finalizadores de cadena: la *transcriptasa inversa* los incorpora como eslabones en la cadena de ADN en formación, pero es incapaz de unir a ellos el eslabón siguiente. Obstaculizan así la incorporación del ADN viral a la dotación genética de la célula infectada. La **zidovudina** fue el primer medicamento antirretroviral, es el más experimentado y se considera todavía la base del tratamiento.

Como consideración muy general, hay dos perfiles distintos de efectos adversos dentro del grupo: la **zidovudina** y (con menor intensidad) la **lamivudina** tienen toxicidad hematológica (anemia y

neutropenia) y gastrointestinal (náuseas). **Didanosina** y **estavudina** presentan, en grados diferentes, riesgo de neuropatía periférica y pancreatitis. Por su parte, **abacavir** produce reacciones hipersensibilidad en un 3% de los pacientes.

El **tenofovir** fue el primero de una subclase de los ITIAN, los **derivados nucleotídicos** (a diferencia de los nucleosídicos), que presenta la peculiaridad de acortar el proceso bioquímico intracelular de fosforilación (un paso imprescindible para la activación farmacológica de estos medicamentos), además de facilitar su paso a través de las membranas celulares. La **emtricitabina** presenta un marcado parecido con la lamivudina, estructural, farmacológico y clínico, aunque solo requiere una única administración diaria, frente a las dos de la lamivudina. Al margen de los efectos adversos citados, los ITIAN han venido mostrando algunos otros problemas toxicológicos importantes, que han limitado notablemente su utilidad, tanto por la dosis o el tiempo durante el cual pueden ser utilizados. Problemas tales como lipodistrofia, acidosis láctica, esteatosis hepática o neuropatía periférica, parecen estar relacionados con la propiedad de este tipo de fármacos para provocar una progresiva destrucción mitocondrial, como consecuencia de su afinidad hacia el ADN de las mitocondrias. Afortunadamente, los ITIAN más modernos, como el tenofovir, carecen prácticamente de afinidad hacia el ADN mitocondrial.

El criterio de tratar de evitar la asociación de fármacos del mismo perfil tóxico no rige para la lamivudina, que tiene una toxicidad comparativamente baja (es en cambio muy susceptible a la resistencia viral, pero la resistencia no es cruzada con la zidovudina). La asociación zidovudina/lamivudina es más potente que la zidovudina sola sin la incidencia de efectos indeseables empeore demasiado.

Según el *Documento de Consenso*, las combinaciones de ITIAN de elección para regímenes de inicio son **tenofovir/emtricitabina** (TDF/FTC) o **abacavir/lamivudina** (ABC/3TC), recomendándose el uso de fármacos coformulados en un mismo medicamento. En particular, la combinación TDF/FTC debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, mientras que la combinación ABC/3TC debe ser empleada con precaución en pacientes con CVP elevada (>100.000 copias/mL), especialmente si se asocia a un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN).

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)

Su estructura química está muy alejada a la de los ITIAN. Los fármacos de este grupo que están actualmente disponibles son **nevirapina**, **efavirenz**, **etravirina** y **rilpivirina**. No parecen presentar resistencia cruzada con los derivados nucleosídicos (zidovudina, especialmente), aunque la resistencia frente a la propia nevirapina aparece de forma relativamente rápida, salvo que se utilice asociada con otros antirretrovirales (dos es el número mínimo recomendado). Los inhibidores no nucleosídicos de la *transcriptasa inversa* se unen al enzima en una zona relacionada aunque diferente de la utilizada por los ITIAN. Este es el motivo por el que los derivados no nucleosídicos son capaces de evitar la aparición de resistencia asociada a la mutación de la zona de fijación de los ITIAN. La etravirina está indicada en pacientes previamente tratados con otros antirretrovirales, incluyendo aquellos con resistencia a otro ITINN. La rilpivirina está estrechamente relacionada farmacológica y estructuralmente con la etravirina.

De acuerdo con el *Documento de Consenso*, se ha demostrado que pautas con efavirenz o nevirapina son más eficaces que pautas con tres ITIAN. Igualmente se ha demostrado que una pauta con efavirenz es más eficaz que las basadas en algunos *inhibidores de proteasas*, aunque la combinación atazanavir/ritonavir (ATV/r) es no inferior a efavirenz. Sin embargo, no se ha demostrado en ningún ensayo clínico que la nevirapina sea más eficaz que un *inhibidor de proteasas*, pero sí no inferior a ATV/r. En general se recomienda efavirenz frente a nevirapina, por los resultados de los diferentes estudios, si bien efavirenz está contraindicado durante el primer trimestre de la gestación; asimismo, se debe evitar en pacientes que realicen tareas peligrosas si presentan síntomas de somnolencia, mareos y/o trastornos de la concentración. Por otro lado, está contraindicado el uso de nevirapina en mujeres con cifras de linfocitos CD4⁺ superiores a 250 células/μL y en varones con niveles de linfocitos CD4⁺ superiores a 400 células/μL. En pacientes con CVP mayor de 100.000 copias/mL el riesgo de fracaso virológico es mayor en los pacientes tratados con rilpavirina que en los tratados con efavirenz.

Inhibidores de la proteasa (IP)

Estos fármacos interfieren una etapa vital en el ensamblaje de nuevos viriones y la diseminación del virus. Una particularidad de la dotación genética del VIH es codificar muchas de sus proteínas vitales como precursores que tienen que ser recortados tras la síntesis para obtener las cadenas proteicas útiles. El corte de las cadenas precursoras está catalizado por una *proteasa* específica. Entre los componentes virales que no se forman sin la *proteasa* están la propia *proteasa*, la *transcriptasa inversa* y varias proteínas estructurales.

Los inhibidores de la proteasa imitan la estructura química de los puntos de la cadena peptídica donde el enzima produce los cortes, bloqueando así la acción. La potencia antiviral es superior a la de los inhibidores de la transcriptasa inversa, pero son también muy susceptibles a las resistencias.

De los comercializados en España, el **indinavir** sigue siendo la referencia términos de relación eficacia/riesgo. El **ritonavir** es igual de potente pero tiene una incidencia superior de efectos adversos y el **saquinavir** – que fue el primer fármaco del grupo – es menos eficaz *in vivo* debido a la baja biodisponibilidad. La eficacia clínica de **nelfinavir** parece ser similar al indinavir y superior a saquinavir, en tanto que es mejor tolerado que ritonavir. También la incidencia de interacciones es menor que con ritonavir y saquinavir. Una de sus aparentes ventajas es que no parece existir resistencia cruzada con otros inhibidores de la proteasa o, en el caso de haberla, no parece que sea completa.

Fosamprenavir es un profármaco que tras su administración oral es hidrolizado rápida y prácticamente por completo en amprenavir – que ya no está disponible comercialmente – mediante una fosfatasa alcalina, antes de alcanzar la circulación sanguínea sistémica.

El **lopinavir** presenta la peculiaridad de haber sido formulado conjuntamente con el ya mencionado **ritonavir**. Esta asociación y otras similares con este último no responden a un planteamiento de tipo farmacodinámico, sino farmacocinético; es decir, no se busca una

combinación de diferentes mecanismos de acción o de perfiles de resistencia viral, sino algo mucho más simple aunque no por ello menos eficaz: la obtención de niveles séricos de lopinavir (o de otros IP) muy superiores a los que se obtendrían si este fármaco fuese administrado en solitario.

El **tipranavir** ha demostrado actividad frente a diversas cepas de VIH-1 resistentes a otros inhibidores de la proteasa. En este sentido, mantiene una actividad antiviral significativa frente a la mayoría (80-90%) de las cepas clínicas que después del tratamiento muestran una disminución de la susceptibilidad a amprenavir, atazanavir, indinavir, nevirapina, lopinavir, ritonavir, nelfinavir y saquinavir. Es considerado como una opción terapéutica como tratamiento de rescate para aquellos pacientes que hayan manifestado un fracaso terapéutico con otros inhibidores de la proteasa, debido a la existencia o desarrollo de resistencia por parte del VIH-1. No obstante, dado su perfil de toxicidad y el potencial de interacciones que presenta, se recomienda que sea considerado como última opción, cuando la resistencia del VIH-1 no aconseje el uso de otros inhibidores de la proteasa.

Asociado a otro antirretrovirales, también el **darunavir** ha demostrado un efecto sinérgico *in vitro* con ritonavir, nelfinavir o amprenavir, además de efectos aditivos con indinavir, saquinavir, lopinavir, atazanavir o tipranavir, así como con diversos ITIAN – zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina, estavudina, abacavir, emctricitabina o tenofovir – e ITINN – nevirapina, devavirdina o efavirenz – y con el inhibidor de la fusión enfuvirtida. No se ha observado antagonismo entre darunavir y otros antirretrovirales.

En general, los estudios han demostrado que la administración de un IP potenciado con ritonavir (IP/r) tiene ventajas de eficacia y barrera genética respecto a los IP no potenciados, aunque con el inconveniente de un aumento de la incidencia y de efectos adversos. Según el *Documento de Consenso*, los IP de primera elección son atazanavir/ritonavir y darunavir/ritonavir (cada 24 h) lopinavir/ritonavir (cada 12 o 24 h); alternativamente se pueden utilizar fosamprenavir/ritonavir o saquinavir/ritonavir.

Se están investigando nuevos potenciadores farmacocinéticos que carezcan de actividad antirretroviral intrínseca, entre los que se encuentra en fase avanzada el **cobicistat**. La potenciación ejercida sobre atazanavir y duranavir con 150 mg/24h de cobicistat es similar a la obtenida con 100 mg/24h de ritonavir (*Gallant, 2012*). No obstante, el cobicistat se está desarrollando fundamentalmente como potenciador del elvitegravir, un inhibidor de la integrasa aún no comercializado aún en España.

Inhibidores de la fusión (IF)

La **enfuvirtida** ha sido el primer agente de este grupo en recibir la autorización de comercialización. Actúa bloqueando la penetración del VIH-1 en los linfocitos T CD4⁺, al inhibir el proceso por el que la cubierta viral se funde con la membrana de los linfocitos, impidiendo la penetración viral en las células diana para el VIH en el sistema inmunológico humano. El mecanismo específico transcurre a través de la asociación con la subunidad glucoprotéica *gp41* del VIH-1. Esta asociación impide el cambio conformacional requerido en la *gp41* para fusionarse con la membrana de los linfocitos T CD4⁺.

Inhibidores de la integrasa (InInt)

El **raltegravir** es un inhibidor de la integrasa del VIH, un enzima codificado por el virus que facilita la integración (inserción) del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped (linfocitos T). Este proceso de integración genómica es indispensable para la replicación viral, dado que ésta depende de la maquinaria celular de duplicación del ADN, y se produce en cuatro pasos consecutivos: ensamblaje, procesamiento en 3', transferencia de hebras y reparación. De estos cuatro pasos, los tres primeros son catalizados por la integrasa. Raltegravir actúa específicamente inhibiendo el tercer paso, la transferencia de hebras de la integrasa. Según el *Documento de Consenso*, puede emplearse como tratamiento de inicio en dosificación cada 12 h, combinado con tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina.

Un nuevo medicamento del grupo es el **elvitegravir** (aún no comercializado en España), que ha demostrado una eficacia no inferior a raltegravir en rescate (*Molina, 2012*); pero las resistencias cruzadas con otros fármacos de la familia son muy frecuentes, por lo que probablemente su uso secuencial no será posible. Con otros *InInt* en desarrollo, como el **dolutegravir**, el grado de resistencia cruzada es mucho menor, permitiendo su uso en rescates a fracasos con raltegravir (*Underwood, 2012*).

Inhibidores del co-receptor CCR5

Maraviroc es el único fármaco comercializado en España que actúa inhibiendo el co-receptor humano de quimiocinas CCR5, impidiendo con ello la penetración del VIH con tropismo CCR5 (virus R5). Maraviroc carece de actividad frente a VIH con tropismo CXCR4 (virus X4) o con tropismo dual CCR5/CXCR4. Estos co-receptores son requeridos, junto con el CD4, para facilitar la unión de la membrana celular con la cápside del VIH y, en consecuencia, la penetración del contenido del virus en el citoplasma de la célula infectada. Las cepas que infectan a monocitos y macrófagos, que son las primeras seleccionadas por el VIH, son R5 o monocitotropas; después el virus evoluciona cambiando su tropismo hacia un tropismo CXCR4 (X4), que son las que infectan preferentemente a los linfocitos.

Normalmente, cuando el VIH tiene tropismo CCR5 e infecta inicialmente a monocitos y macrófagos, no llega a destruirlos, adquiriendo la condición de reservorio celular de VIH. En cambio, las cepas que infectan a los linfocitos T, utilizando el co-receptor CXCR4, son mucho más agresivas y destruyen a los linfocitos, causa última del desarrollo clínico de la enfermedad. Maraviroc se une a la región proteica del co-receptor CCR5 exterior a la membrana, provocando un cambio estable de su conformación y haciéndola inasequible para las quimiocinas del VIH. Por tanto, se trata de una forma de inhibición alostérica no competitiva. De esta manera, el VIH con tropismo CCR5 no es capaz de actuar sobre tal co-receptor, impidiendo la unión del VIH a la célula y, consecuentemente, la infección por el VIH.

Según el *Documento de Consenso* sólo debe emplearse maraviroc como tratamiento de inicio en pacientes con virus con tropismo R5, cuando no sea posible un tratamiento con ITINN, un IP o un InInt.

Estrategias farmacoterapéuticas frente al VIH

Según el *Documento de Consenso* (Berenguer, 2013), el **recuento de linfocitos CD4** y la **carga viral plasmática** (CVP) son los parámetros que se utilizan para indicar el tratamiento antirretroviral, monitorizar su eficacia y tomar decisiones respecto a cambios. Sin embargo, hay otros parámetros que posiblemente deben ser tenidos en cuenta, aunque no intervengan directamente en el inicio del tratamiento, se ya que pueden matizar decisiones terapéuticas.

Sin duda alguna, el número de linfocitos CD4⁺ es el marcador principal de riesgo de progresión clínica de la infección VIH-1 y de la necesidad de tratamiento antirretroviral. Uno de los objetivos más importantes de este tratamiento es la restauración inmunológica y la forma más práctica de valorarlo es determinando su efecto sobre la evolución de los linfocitos CD4⁺, muy claro durante las primeras semanas de tratamiento. Su aumento es lento pero constante en el tiempo y aunque no hay datos que definan específicamente cuál es la respuesta inmunológica adecuada, existe un relativo acuerdo en que durante el primer año debería existir un aumento mínimo de 50-100 linfocitos CD4⁺/μL para establecer como adecuado el tratamiento.

Es importante, tener en cuenta que puede existir – de hecho, es relativamente común – una discordancia entre respuesta virológica y la inmunológica; es decir, pacientes que mantienen una cifra de linfocitos CD4⁺ estable o que disminuye pueden presentar una CVP indetectable. De un lado, esta última podría enmascarar la existencia de una carga viral detectable en el tejido linfático, lo que indicaría que el tratamiento no es óptimo; por otro, la reducción de CD4⁺ podría deberse a hipertensión portal o a toxicidad farmacológica, no a una falta de eficacia antirretroviral. En definitiva, en los pacientes asintomáticos deben medirse los linfocitos CD4⁺ cada 3-6 meses y ante cualquier hallazgo que sugiera un cambio de estrategia terapéutica, debe repetirse en 3-4 semanas.

La **carga viral plasmática** (CVP) del VIH-1 desciende rápidamente al inicio del tratamiento antirretroviral, alcanzándose el nadir (el punto más bajo) a las 4-8 semanas, aunque los pacientes con CVP basales muy elevadas pueden tardar hasta 24 semanas en conseguir niveles inferiores a 50 copias/mL), que es el objetivo primario del tratamiento. Este valor de la CVP, además de tener aspecto prácticos analíticos (por debajo del mismo se considera que la CVP es indetectable en términos general, aunque ya comienza a haber métodos que detectan valores inferiores) tiene el valor adicional de servir de referencia a partir del cual se ha comprobado que no se seleccionan mutaciones y que la que la duración de la respuesta virológica es mucho mayor que frente a los mantienen CVP entre 50 y 500 copias/mL. No obstante, en los pacientes con CVP controlada se han observado ocasionalmente **brotes transitorios de viremia de bajo nivel** (*blips*), que vuelven espontáneamente a ser indetectables sin ningún cambio en el tratamiento y cuya aparición eventual no suele implicar un fracaso virológico.

En general, se considera que hay **respuesta virológica** cuando se produce un descenso de la CVP $>1 \log_{10}$ (es decir, a menos de la décima parte) a las 4 semanas de tratamiento, llegando a valores de CVP <50 copias/mL a las 16-24 semanas, dependiendo de la CVP inicial. Por el contrario, se considera un **fracaso virológico** una CVP detectable a las 24 semanas de tratamiento antirretroviral o, si tras alcanzar CVP indetectable (<50 copias/mL), la CVP vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas posteriormente. Tras la primera medida de la CVP tras instaurar el tratamiento antirretroviral, es conveniente medir la CVP a las 4 semanas para comprobar la respuesta virológica y como medida indirecta de adherencia; posteriormente la determinación debe hacerse cada 3-6 meses. Si la medida de la CVP se efectúa tras un proceso viral intercurrente (gripe, etc.) o vacunación se considera normal la posible existencia de brotes transitorios.

Aunque ya ha quedado dicho que los dos criterios anteriores (evolución del recuento de linfocitos CD4⁺ y de la CVP), hay otros parámetros que ilustran y matizan diferentes aspectos relevantes del tratamiento y de la respuesta al mismo. Así, por ejemplo, aunque la **medición de niveles plasmáticos** de los fármacos antirretrovirales no está recomendada de forma rutinaria en estos pacientes, podría ser útil en el manejo de situaciones clínicas concretas (interacciones farmacológicas, tratamiento antirretroviral en trasplante de órgano, delgadez u obesidad mórbidas, embarazo, insuficiencia hepática o renal, etc.).

Asimismo, es aconsejable **estudiar las mutaciones de resistencia**, ya que su conocimiento permite un mejor uso de los fármacos, especialmente en pacientes inmigrantes o en caso de evolución clínica rápida. En todos los nuevos diagnósticos de infección por VIH se recomienda realizar un estudio de resistencias, así como antes de iniciar el tratamiento antirretroviral (*Red de Investigación en SIDA*). Conviene recordar, en este sentido, que la tasa de mutación espontánea de los retrovirus se estima en un nucleótido por cada 10^4 o 10^5 nucleótidos y copia de la cadena del ARN. Dado que la vida media de los linfocitos CD4 infectados que replican activamente es de un día y se estima que la vida media del virus en plasma es de unas 6 horas, se produce una gran cantidad de variantes virales, que reciben el nombre de *cuasi especies*. De hecho, se estima que el número de variantes genéticas distintas presentes en un momento dado en un individuo infectado se estima entre 500.000 (5×10^5) y 5.000.000 (5×10^6).

Las mutaciones que confieren resistencia representan, en general, una proporción mínima de la población viral. Sin embargo, con la introducción del tratamiento, las variantes resistentes se convierten en la población dominante al cabo de semanas o meses si no se suprime la replicación viral global, aunque no todas las mutaciones tienen la misma importancia. En España la prevalencia de transmisión de mutaciones de resistencia en población no tratada se estimó en un 8,4% en el periodo 2004-2008, reduciéndose en 2011 hasta un 7,5%. En nuestro país existe una de una base de datos actualizada de secuencias de pacientes en fracaso virológico atendidos en centros hospitalarios españoles, lo que ha facilitado el desarrollo de una herramienta informática que permite la predicción por vía telemática de resistencia viral (www.retic-ris.net).

Otra recomendación práctica relevante es que debería determinarse el **HLA B*5701** a todos los pacientes en el momento del diagnóstico o cuando vayan a comenzar el tratamiento antirretroviral con **abacavir**, y si es positivo no debería utilizarse este fármaco; sin embargo, tampoco la negatividad excluye definitivamente el riesgo de **reacción de hipersensibilidad al abacavir**. Se trata de un síndrome multiorgánico que se manifiesta con una combinación variable y de intensidad creciente de fiebre, mialgias, síntomas respiratorios, gastrointestinales o un exantema, pudiendo ser fatal en caso de continuar tomando el fármaco o reintroducirlo; suele aparecer durante las primeras 6 semanas de tratamiento y se presenta en el 5-8% de los pacientes que toman abacavir. Esta reacción ocurre en las personas portadoras del alelo HLA B*5701.

Finalmente, otra recomendación importante es determinar el **tropismo R5/X4 del VIH-1** en todos los **pacientes que hayan fracasado a cualquier línea de tratamiento** y vayan a iniciar un tratamiento de rescate para, junto con el estudio de resistencias a todos los antiretrovirales, facilitar la selección del tratamiento óptimo y, particularmente, si se considera al maraviroc como una opción terapéutica. La importancia de esta determinación deriva del hecho de que el VIH-1 entra en la célula diana por un mecanismo que incluye el reconocimiento del receptor CD4⁺, tras lo que se une a uno de los correceptores CCR5 o CXCR4 y la fusión de las membranas con paso del ARN del VIH-1 a la célula invadida. Tras la infección por el VIH-1 la mayoría de los pacientes albergan virus que usan el correceptor CCR5 (R5). Si no se inicia un tratamiento el virus evoluciona a variantes que, en mayor o menor proporción, utilizan el correceptor CXCR4 (X4) o duales/mixtas (D/M) que pueden usar ambos correceptores. Este cambio se relaciona con un descenso de linfocitos CD4⁺ y aumento de la inmunodepresión ya que se consideran más virulentas. En los pacientes multitratados con CVP detectable las variantes X4 o D/M son más prevalentes, pudiendo llegar a superar el 50% entre los que tienen <100 CD4⁺/μL.

Tratamiento de la infección primaria

El tratamiento de la infección primaria, es decir, la referida al período de 4 a 7 semanas de rápida replicación viral que se produce inmediatamente tras la exposición al VIH-1, resulta esencial. La cuestión de si puede abortarse la evolución posterior del proceso mediante un tratamiento antirretroviral enérgico en este período se sigue cuestionando, pero el *Documento de Consenso* recomienda iniciar tratamiento de forma inmediata en los pacientes con **infección aguda sintomática** cuando:

- a) Exista afectación neurológica (meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré, etc.) o de cualquier otro órgano o sistema (hepatitis, miopericarditis, trombocitopenia, etc.);
- b) Sea prolongada (>7 días de duración);
- c) Se acompañe de eventos clínicos relacionados con la inmunodepresión;
- d) Se acompañe de una inmunodepresión celular avanzada (recuento de linfocitos CD4⁺ inferior a 350/μL);
- e) El paciente tenga un tropismo viral no-R5 o una CVP a los tres meses de la infección superior a 100.000 (10⁵) copias/mL.

En los pacientes con una infección aguda asintomática o una con infección reciente por el VIH se recomienda iniciar el tratamiento si cumplen los criterios d) o e). Asimismo, se debe considerar iniciar el tratamiento en los casos en los que exista un alto riesgo de transmisión del VIH-1, así como en aquellas indicaciones de inicio de tratamiento que sean independientes de la cifra de linfocitos CD4⁺ y en las mujeres embarazadas que se infectan por el VIH durante el embarazo.

En pacientes que se diagnostican simultáneamente de la infección VIH-1 y de una infección oportunista definitiva de sida, el tratamiento antirretroviral debe administrarse precozmente (en el primer mes e idealmente en las primeras dos semanas); particularmente, los pacientes con meningitis criptocócica (y tuberculosa) deben seguir controles estrictos durante el tratamiento, ya que son un grupo difícil de tratar por la gravedad intrínseca de la infección y las consecuencias nocivas de la recuperación inmunológica (*síndrome inflamatorio de reconstitución inmune*, SIRI).

El *Documento de Consensos* considera que el tratamiento de elección de la infección por el VIH-1 en el momento actual consiste en una combinación de al menos tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociado a un IP/r, un ITINN o un InInt. Con la mayoría de estas combinaciones se puede conseguir una CVP <50 copias/mL en más del 70% de los casos a las 48 semanas. La elección de una u otra familia se realiza según sus potenciales ventajas, entre otras :

- Interacciones farmacológicas (de menos a más): InInt, ITINN, IP/r;
- Mayor barrera genética: IP/r;
- Menor coste: ITINN (además el momento idóneo del uso de los ITINN de primera generación es el tratamiento inicial, ya que en las pautas de rescate tienen menos actividad que otras familias de FAR).

En resumen, puede utilizarse la combinación de 2 ITIAN + 1 ITINN, 2 ITIAN + 1 IP/r ó 2 ITIAN + InInt como tratamiento de inicio. Una pauta con dos ITIAN (preferentemente tenofovir/emtricitabina) y un inInt (raltegravir) tendría la ventaja de una mayor concentración en las secreciones genitales y podría reducir más rápidamente la CVP durante las primeras 4-8 semanas en comparación con los IP o ITINN, lo que podría facilitar la reducción de la transmisión del VIH. En cualquier caso, se debe efectuar siempre una prueba de resistencias y un tropismo viral al diagnóstico de la infección aguda o reciente, se vaya a iniciar el tratamiento o no. Si no se dispone del resultado del estudio de resistencias es preferible comenzar con una pauta basada en un IP/r hasta tener los resultados.

La monoterapia con un IP/r no se recomienda como tratamiento de inicio, como tampoco se deben usar pautas libres de ITIAN. Lo que es fundamental considerar es que **si se inicia el tratamiento antirretroviral, éste debe administrarse por tiempo indefinido** y en aquellos que no estén incluidos en los anteriores criterios, se recomienda reevaluarlos a partir de los 6 meses, cuando la infección pasa a ser crónica.

Tratamiento de la infección crónica

Las combinaciones de tres fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por el VIH. El tratamiento antirretroviral es recomendado en el *Documento de Consenso* siempre en los pacientes sintomáticos, en las embarazadas, en las parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión, en la hepatitis B que requiera tratamiento y en la nefropatía relacionada con el VIH. En los pacientes asintomáticos el inicio del tratamiento depende en la cifra de linfocitos CD4⁺, la carga viral plasmática, la edad y las comorbilidades del paciente:

- 1) Si el número de linfocitos CD4⁺ es inferior a 500 células/ μ L se recomienda TAR;
- 2) Si el número de linfocitos CD4⁺ es superior a 500 células/ μ L se puede diferir el tratamiento, pero puede considerarse en los pacientes con cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, riesgo cardiovascular elevado, carga viral plasmática (CVP) superior a 10⁵ copias/mL, proporción de linfocitos CD4⁺ inferior a 14%, trastornos neurocognitivos o edad superior a 55 años.

El esquema terapéutico debe incluir dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido y un tercer fármaco (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, inhibidor de la proteasa potenciado o inhibidor de la integrasa). Se han seleccionado por consenso combinaciones concretas de fármacos, algunas de ellas coformuladas en un mismo medicamento. El objetivo del tratamiento es conseguir una carga viral plasmática indetectable, para lo que la adherencia al tratamiento juega un papel fundamental, particularmente sobre la duración de la respuesta antiviral. Las opciones terapéuticas tras el fracaso virológico son limitadas, pero actualmente puede conseguirse el objetivo de una CVP indetectable. Afortunadamente, la toxicidad es un factor cada vez menos limitante del tratamiento.

El tratamiento se basa en combinaciones de al menos tres fármacos, ya que esta estrategia retrasa eficazmente la progresión clínica (morbilidad e ingresos hospitalarios), reduce los costes y aumenta la supervivencia. El objetivo del tratamiento, como siempre, es reducir la CVP por debajo de los límites de detección (<50 copias/mL) y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible. Debe tenerse presente, no obstante, que la aparición de resistencias es un fenómeno inevitable cuando el VIH continúa replicando bajo presión selectiva de fármacos. La detección de las mutaciones de resistencias por métodos genotípicos es muy útil en el fracaso virológico.

Con el tratamiento actualmente recomendado es posible cierta restauración cuantitativa y cualitativa del sistema inmune independientemente de la inmunodepresión de partida. La recuperación es lenta y constante mientras el tratamiento sea efectivo y es más difícil a partir de un determinado grado de deterioro y en la edad avanzada. Asimismo, debe considerarse que la toxicidad de los fármacos antirretrovirales a medio y largo plazo es un factor limitante que obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas manteniendo la potencia antiviral.

Fracaso del tratamiento antirretroviral

El fracaso del tratamiento antirretroviral es definido en el *Documento de Consenso* desde dos puntos de vista: virológico e inmunológico. Se entiende como **supresión virológica** el mantenimiento de la carga viral plasmática (CVP) por debajo de 50 copias/mL, mientras que el **fracaso virológico** viene definido como dos valores confirmados de CVP superiores a 50 copias/mL a partir de las 24 semanas del inicio del tratamiento antirretroviral. Todavía hoy existe cierta incertidumbre sobre el significado de valores de CVP comprendidos entre 50 y 200 copias/mL, aunque la tasa de éxito terapéutico puede ser sensiblemente menor. Por su parte, existe un consenso prácticamente unánime para considerar que los valores de CVP entre 200 y 1.000 copias/mL representan fracasos virológicos.

Por su parte, el **fracaso inmunológico** se define como la incapacidad de conseguir y mantener una cifra adecuada de linfocitos CD4⁺ a pesar de haber conseguido la supresión virológica duradera en plasma (CVP inferior a 50 copias/mL de VIH-1). Esta situación se conoce asimismo como **respuesta inmunológica discordante**. En estos casos no existe evidencia que demuestre que un cambio de régimen de tratamiento antirretroviral consiga una mayor recuperación de linfocitos CD4⁺, por lo que no se recomienda cambiarlo, salvo cuando incluya combinaciones que se asocian específicamente a un descenso de linfocitos CD4⁺, como por ejemplo, zidovudina, zidovudina/lamivudina o tenofovir/didanosina.

La incidencia de fracaso virológico y sus causas, así como el perfil de mutaciones de resistencia seleccionadas han cambiado radicalmente desde el inicio del tratamiento antirretroviral de forma paralela a la mejoría paulatina en la eficacia de los regímenes utilizados. Tras la introducción de los ITINN y los IP/r, y la sustitución de los ITIAN timidínicos por tenofovir o abacavir, preferiblemente coformulados en un mismo medicamento con otros fármacos, se ha reducido significativamente no solo la incidencia del fracaso virológico al primer tratamiento sino también la frecuencia y el tipo de mutaciones emergentes. Obviamente, los sucesivos fracasos terapéuticos con acumulación de mutaciones de resistencia frente a las diferentes familias de fármacos antirretrovirales limitan las posibilidades de éxito de posteriores tratamientos, obligan al uso de regímenes más tóxicos, complejos y caros, y se asocian con mayor incidencia de progresión a SIDA y muerte.

Los factores que influyen en el fracaso terapéutico dependen de los pacientes, de los fármacos empleados y del propio VIH. Entre los factores dependientes de los pacientes, el más importante es la adherencia al tratamiento, que es el mejor predictor de respuesta virológica. Por parte, entre los factores que dependen del fármaco se consideran en primer lugar la potencia del régimen terapéutico, la falta de concentraciones adecuadas en sangre, por malabsorción o interacciones medicamentosas, y los errores de dosificación. Finalmente, por lo que se refiere a los factores que dependen del VIH-1, el más importante es la resistencia a los fármacos antirretrovirales, que resulta de la interacción de la capacidad replicativa y diversidad del virus y la presión farmacológica. Esta resistencia puede ser transmitida a otras personas.

El origen de los pacientes infectados por el VIH se está incorporando de forma significativa a los factores implicados en el fracaso terapéutico y, en particular, la **inmigración** está

suponiendo en España un elemento a considerar con detenimiento. En este sentido, el uso de nevirapina en dosis única como profilaxis de transmisión materno-infantil, el uso de tratamientos poco potentes, la escasa o nula monitorización o la existencia de problemas de distribución y almacenaje (y falsificación) de los medicamentos antirretrovirales, pueden ayudar a explicar el aumento de incidencia de fracaso virológico en determinados países con escasos recursos económicos. Por otro lado, una elevada proporción de estos pacientes son portadores de subtipos de VIH-1 con patrones de mutaciones de resistencia potencialmente distintos a los más típicos detectados en España. En este sentido, la prevalencia de subtipos no-B se está incrementando en España, alcanzando un 15% entre los seroconvertidores recientes a partir de 2005 (*De Mendoza, 2011*), un fenómeno que se ha asociado claramente con la inmigración (*García, 2011*). Por otra parte, algunos pacientes de origen africano, especialmente subsahariano, padecen infección por VIH-2 o infección mixta por VIH-1 y VIH-2. En este sentido, el VIH-2 presenta patrones diferentes de mutaciones tras la exposición a fármacos ITIAN y es intrínsecamente resistente a los ITINN y enfuvirtida.

El objetivo terapéutico para enfrentarse a un fracaso virológico es, según el *Documento de Consenso*, conseguir de nuevo la supresión viral mantenida (<50 copias/mL) mediante la instauración de un nuevo régimen con tres fármacos antirretrovirales plenamente activos, siempre que esto sea posible, o sus equivalentes en caso de aquellos con actividad intermedia. En cualquier caso, los principales factores asociados a la eficacia virológica del **tratamiento de rescate** en caso de fracaso virológico son un recuento de linfocitos CD4⁺ ≥100 células/μL, una CVP basal inferior a 5 log₁₀, haber recibido previamente no más de 10 fármacos antirretrovirales diferentes y disponer de dos o más fármacos activos en el nuevo tratamiento antirretroviral. Adicionalmente, para conseguir el objetivo de CVP indetectable pueden ser útiles algunas estrategias, entre otras las siguientes:

- **Facilitar la adherencia al tratamiento.** La mala adherencia suele ser la causa de la mayoría de los fracasos virológicos.
- **Pruebas de resistencia fenotípica o genotípica.** La realización de una prueba de resistencia genotípica o fenotípica en cada fracaso optimiza el nuevo tratamiento, aumenta su eficacia y mejora el pronóstico de los pacientes .
- **Determinación del tropismo.** Debe determinarse sistemáticamente el tropismo del VIH-1 en cada fracaso virológico, exceptuando los casos en que previamente ya se haya documentado la existencia de tropismo no-R5.
- **Revisar el historial de tratamiento del paciente.** Identificar aquellos fármacos antirretrovirales que no fueron tolerados en el pasado, así los fracasos virológicos previos durante el tratamiento con pautas de baja barrera genética.
- **Índice ponderado (score) de resistencia genotípica para cada fármaco.** Estas puntuaciones o *scores* marcan el peso o valor relativo de cada una de las mutaciones según el grado de resistencia (valores negativos) o de hipersusceptibilidad (valores positivos), y son de gran utilidad en la valoración de la actividad de los fármacos antirretrovirales que se plantean incluir en el tratamiento de rescate.

El cambio del tratamiento por fracaso virológico debe efectuarse de modo precoz para evitar el acúmulo de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento. En fracasos a una

primera línea de tratamiento antirretroviral triple basada en ITINN de primera generación, la eficacia del tratamiento de rescate basado en etravirina es inferior al basado en un IP/r, por lo que etravirina no constituye una elección preferente en este contexto. Por su parte, darunavir/ritonavir (600/100 mg cada 12 h) ha demostrado superioridad frente a lopinavir/ritonavir (cada 12 h) como IP/r de elección en tratamiento de rescate precoz, siendo el fármaco de elección y pudiendo utilizarse la dosificación 800/100 mg dosis única diaria en sujetos que no han recibido previamente fármacos IP, y/o que habiéndolos recibido no presenten mutaciones para darunavir ni mutaciones primarias en la proteasa. El uso de tipranavir/ritonavir debe restringirse a aquellos casos en que su actividad residual estimada sea claramente superior a la de darunavir/ritonavir (cada 12 h), y no se requiera el uso de etravirina (contraindicada con tipranavir/ritonavir). En cualquier caso, deben evitarse los análogos de timidina en el tratamiento de rescate si existen otras alternativas.

El *Documento de Consenso* no recomienda suspender definitivamente el tratamiento antirretroviral en pacientes con fracaso virológico avanzado y sin opciones terapéuticas de rescate, incluso aunque reciban pautas con resistencia demostrada. En esta situación debe buscarse un tratamiento basado en fármacos que disminuyan la capacidad replicativa viral y no añadan más resistencia a la ya existente, como lamovudina, emtricitabina o tenofovir, y deben vigilarse estrechamente las cifras de linfocitos CD4⁺ y la CVP. Obviamente, el manejo de los pacientes con fracaso virológico avanzado es complejo y debe dejarse al cuidado de clínicos expertos en resistencias y tratamientos de rescate, en instituciones que tengan acceso a fármacos de uso restringido.

Tratamiento de pacientes con VIH-1 y otras comorbilidades

La **hepatitis viral** es la comorbilidad más relevante que presentan los sujetos infectados por el VIH en España, tanto por su frecuencia, como por la rápida progresión a enfermedad hepática terminal que experimenta y por incrementar la hepatotoxicidad del tratamiento antirretroviral. En este sentido, el *documento de consenso* recomienda que el inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes con hepatitis viral C (VHC) debe realizarse con independencia de la cifra de linfocitos CD4⁺, individualizando la decisión en función de variables virológicas, histológicas y de motivación del paciente; por lo que respecta a aquellos coinfectados por el VHB con criterios de tratamiento de la hepatitis, se debe iniciar un tratamiento antirretroviral que contenga tenofovir, independientemente de la cifra de linfocitos CD4⁺.

En principio, no hay ningún fármaco antirretroviral que esté contraindicado en caso de coinfección con VHC o VHB, siempre que la función hepática esté preservada, pero se debe priorizar el uso de los que tienen el menor potencial de hepatotoxicidad y suspender todo el tratamiento en caso de hepatitis sintomática, así como en la asintomática si se sospecha que se debe a toxicidad mitocondrial o a una reacción de hipersensibilidad, o si existe una intensa elevación de los niveles de transaminasas.

En caso de hepatopatía crónica con signos de insuficiencia hepatocelular se debe ajustar la dosis de los fármacos. En general, el margen terapéutico de los inhibidores de proteasas (IP) es superior al de efavirenz y la combinación fosamprenavir/ritonavir (en dosis ajustadas), y el

raltegravir (sin necesidad de ajuste de dosis) pueden considerarse las opciones preferentes en estos pacientes.

Sin embargo, el tratamiento antirretroviral no debe iniciarse simultáneamente con el tratamiento activo del VHC y, en el caso de que ya se estén tratando simultáneamente el VIH-1 y el VHC, debe realizarse un seguimiento estrecho del paciente para detectar reacciones adversas. En cualquier caso, debe evitarse la combinación de ribavirina con didanosina o con zidovudina. El uso simultáneo de interferón alfa pegilado y efavirenz debe vigilarse estrechamente, debido a posible aparición de efectos adversos neurológicos. En general, el telaprevir no presenta riesgos relevantes de interacción con la mayoría de los fármacos antirretrovirales, salvo con efavirenz, que puede requerir un aumento de la dosis de telaprevir. Por otro lado, hay experiencia favorable de uso conjunto de boceprevir con tenofovir, abacavir, lamivudina, raltegravir y etravirina, pudiendo considerarse como alternativa a estos la combinación atazanavir/ritonavir en pacientes con carga viral plasmática de VIH indetectable, sin antecedentes de fallos virológicos a inhibidores de proteasas del VIH, si no existe otra opción terapéutica. Sea como fuere, en caso de hepatitis aguda grave debe interrumpirse el tratamiento antirretroviral y reintroducirlo una vez superado el problema.

En pacientes coinfectados con VHB y VIH se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral usando la asociación de tenofovir con emtricitabina o con lamivudina, cuando sea preciso. Si se requiere tratamiento del VHB y se decide no tratar el VIH, se recomienda usar fármacos que no induzcan resistencias al VIH; en particular, no debe usarse entecavir en estos pacientes, salvo que la replicación del VIH esté controlada con otros fármacos. Finalmente, en pacientes coinfectados en los que por cualquier motivo se suspenda el uso de lamivudina, emtricitabina o tenofovir, se debe incluir en el tratamiento antirretroviral otro fármaco con actividad anti-VHB.

Por su parte, en pacientes infectados por el VIH con **insuficiencia renal crónica** es esencial realizar un ajuste de dosis de la mayoría de los fármacos antirretrovirales, salvo en los inhibidores de la proteasa (IP), los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) y el raltegravir.

En pacientes infectados por el VIH con **tuberculosis**, cualquiera que sea su recuento de linfocitos CD4⁺, se debe iniciar el tratamiento antirretroviral durante el tratamiento de la tuberculosis, ya que reduce el riesgo de muerte. Específicamente, en aquellos con cifras inferiores a 50 células/ μ L se debe iniciar el tratamiento a las dos semanas del tratamiento de la tuberculosis, una vez comprobada la buena tolerancia al éste. Asimismo, en aquellos pacientes infectados por con cifras superiores a 50 células/ μ L se debe iniciar el tratamiento antirretroviral una vez finalizada la fase intensiva del tratamiento de la tuberculosis. En pacientes infectados por el VIH con tuberculosis en tratamiento estándar se recomienda como régimen antirretroviral de uso preferente la combinación de tenofovir/emtricitabina o de abacavir/lamivudina más efavirenz. En presencia de **síndrome inflamatorio de reconstitución inmune** (SIRI) no debe discontinuarse ni el tratamiento antituberculoso ni el antirretroviral, requiriéndose en las formas clínicas leves o moderadas de SIRI el empleo de antiinflamatorios no esteroídicos (AINE), o de corticosteroides en aquellos pacientes con manifestaciones clínicas moderadas-graves.

Tratamiento en mujeres fértiles, embarazo y transmisión materno-fetal

En principio, el inicio y los objetivos del tratamiento antirretroviral son los mismos en las mujeres que en los hombres, aunque la mayor incidencia de exantema y hepatotoxicidad por nevirapina condicionan modificaciones en su uso en las mujeres (cifras de linfocitos CD4⁺ inferiores a 250 células/ μ L). En cualquier caso, la elección del tratamiento de inicio en la mujer debe de tener en cuenta su deseo o el posible riesgo de embarazo, y el uso de anticonceptivos orales, ya que estos últimos interactúan con muchos fármacos antirretrovirales, lo que debe ser tenido en cuenta por posibles ajustes posológicos y complementar la anticoncepción con un método de barrera (protección dual).

El *documento de consenso* recomienda la realización de la prueba de VIH a toda mujer embarazada y, en el caso de que existan prácticas de riesgo debería repetirse en el tercer trimestre. En las mujeres que llegan al parto sin conocer su estado serológico, se recomienda realizar una prueba rápida, ya que la cesárea electiva reduce la transmisión un 50%. Sea como fuere, el objetivo del tratamiento antirretroviral en la embarazada es conseguir una carga viral plasmática (CVP) indetectable y la decisión de iniciarlo en el primer trimestre o demorarlo hasta la semana 12 depende del recuento de linfocitos CD4⁺, de la CVP y de las condiciones de cada mujer, tales como náuseas y vómitos, aunque siempre considerado que el inicio más precoz del tratamiento puede ser más efectivo en reducir la transmisión materno-fetal, debiendo realizarse una prueba de resistencias en todas las mujeres con infección por el VIH-1 embarazadas no tratadas o en las que la CVP sea detectable.

Se recomienda explícitamente que uno de los fármacos a incluir en el tratamiento antirretroviral de inicio debe ser la zidovudina, que además deberá ser administrado al recién nacido tras el parto. En general, el régimen antirretroviral debe incluir dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos que atraviesen la barrera placentaria, como zidovudina, lamivudina, emtricitabina, tenofovir o abacavir.

En general, la mujer infectada por VIH que está bajo tratamiento antirretroviral y se queda embarazada debe mantener su régimen, siempre que sea bien tolerado y eficaz; en este sentido, se desaconseja la combinación de estavudina y didanosina debido al riesgo de acidosis láctica. Se considera fundamental planificar el control de la carga viral plasmática (CVP) antes del parto, hacia las semanas 32-36. Si ésta no es suficientemente baja (<1.000 copias/mL), estaría indicada una cesárea programada en la semana 37-38.

Profilaxis post-exposición

El *documento de consenso* recomienda el uso de tratamiento antirretroviral para prevenir la transmisión del VIH de una persona infectada a su pareja heterosexual, así entre personas con otras prácticas de riesgo. Igualmente, se recomienda que los servicios sanitarios dispongan de un protocolo sobre las actuaciones y derivaciones a seguir en el caso de exposición al VIH-1, profesional o no, con disponibilidad de diagnóstico serológico rápido y con accesibilidad de 24 horas a los fármacos utilizados, valorándose el caso fuente (VIH-1 confirmado o sospechoso), el estado serológico de la persona expuesta y las características de la exposición para indicar la profilaxis farmacológica, que deberá iniciarse lo antes posible, mejor en las primeras dos

horas, y hasta las 24-36 horas, con una duración de 4 semanas; por el contrario, no se recomienda iniciar una profilaxis pasadas las 72 horas de la exposición.

La pauta convencional de la profilaxis post-exposición incluye a tres medicamentos antirretrovirales, recomendándose una combinación fija de tenofovir y emtricitabina asociada a un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir (IP/r) o, como alternativa, raltegravir. El seguimiento debe incluir la revaloración de la indicación a las 24-72 horas del inicio del tratamiento y control del cumplimiento y tolerabilidad del mismo, así como serología al VIH-1, VHB y VHC (estos en caso de fuente infectada o con sospecha) en los meses 1, 3 y 6 tras la exposición.

Tratamiento de la infección por VIH-2

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2) posee una organización genómica similar al VIH-1, aunque presenta respecto a éste diferencias estructurales que influyen de forma significativa en su patogenicidad y sensibilidad a los fármacos antirretrovirales. No se dispone de ensayos clínicos controlados que evalúen el momento óptimo para el inicio del tratamiento antirretroviral, ni la elección del régimen más apropiado para la terapia inicial o siguientes líneas de tratamiento. Sin embargo, el *documento de consenso* considera razonable asumir que los objetivos terapéuticos son similares a los de la infección por el VIH-1. Por ello, el tratamiento de inicio en este caso es la combinación de 2 inhibidores de transcriptasa inversa (ITIAN) más una combinación de inhibidor de proteasa con ritonavir (IP/r), considerándose contraindicados aquellos pasados en inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), miraviroc (MVC) o enfuvirtida (ENF).

Las vacunas contra el VIH-1

Desde la detección del agente causal del sida a principios de los años 80 del pasado siglo, el desarrollo de una vacuna capaz de prevenir o limitar la infección por el VIH ha sido un objetivo permanente de la investigación científica. Básicamente, se consideran dos tipos de vacunas frente al VIH, las preventivas y las terapéuticas.

Las **vacunas preventivas** se encuadran en el concepto tradicional de vacuna, en el sentido de proteger el contagio en personas sanas y evitar así la propagación de la pandemia, pero no permiten curar o amortiguar la sintomatología de la enfermedad. Por otro lado, y dada la complejidad observada hasta el momento, no se descarta que pudieran ser necesarias varias vacunas con acción complementaria para alcanzar un resultado aceptable.

Por otro lado, las **vacunas terapéuticas** buscan tratar a los pacientes ya infectados. La producción fisiológica de anticuerpos neutralizantes por el propio sistema inmune de los pacientes infectados se considera como el mejor método de protección frente a la infección por el VIH. Sin embargo, además de que los virus actúan selectivamente sobre las células implicadas en la defensa inmunológica, el VIH presenta una extraordinaria variabilidad genética y una elevada tolerancia a las mutaciones, todo lo cual le confiere una gran capacidad para evadir la respuesta inmune, facilitando la persistencia viral. Por si todo esto fuera poco, las dos glicoproteínas de la cubierta viral, la *gp120* y la *gp41*, que constituyen las únicas dianas

posibles para los anticuerpos neutralizantes, están protegidas parcialmente por un escudo de N-glucanos entrelazados y otras estructuras que dificultan el acceso de los anticuerpos a las zonas de unión neutralizante (epítomos) de dichas glucoproteínas.

Uno de los motivos que justifican la falta actual de resultados en la búsqueda de vacunas frente al VIH es la disgregación en el esfuerzo investigador. Por ello, se han desarrollado iniciativas para coordinar este esfuerzo. Una de las más conocidas es la denominada *Coalición Mundial para las Vacunas contra el VIH*, que ha un llamamiento para acelerar los esfuerzos a fin de probar nuevos candidatos a vacunas en ensayos de gran tamaño, apuntando como prioridades máximas conseguir una mejor integración, dentro de los estudios de nuevas vacunas, de la última información proveniente de la ciencia básica y los ensayos en curso y un mejor uso de la información procedente de los estudios preclínicos y de otras áreas de la investigación científica.

Sin embargo, hacer un ensayo clínico de confirmación de eficacia y seguridad (fase III) fácilmente supera los 100 millones de dólares de coste, con lo que es difícil plantear nuevos ensayos si no se terminan de aclarar los conceptos fundamentales a nivel molecular. Con todo y con ello, el panorama científico de la investigación en vacunas contra el VIH ha cambiado mucho en los últimos años, medida que nuevas estrategias preventivas hacían su aparición.

Precisamente, patrocinada por la Coalición Mundial para las Vacunas contra el VIH (*Global HIV Vaccine Enterprise*), de forma conjunta con el HIVACAT (*Programa Catalán para el Desarrollo de una Vacuna contra el VIH*), la XIII edición de la conferencia *AIDS Vaccine*, celebrada en Barcelona entre los días 7 y 10 de octubre de 2013, fue el marco en el que se presentaron los resultados del estudio RV144, realizado en Tailandia y que en 2009 marcó un hito en el campo de las vacunas al determinar, por primera vez, la eficacia de una **vacuna preventiva** contra el VIH.

En este sentido, se confirman los resultados positivos del ensayo tailandés de la vacuna contra el VIH, y los subanálisis, aunque sin fuerza estadística, indicaron que funcionó mejor en personas con poco riesgo de infección (*Vázquez, 2013*). A pesar del interés desde el punto científico, los resultados del estudio RV144 no tuvieron la relevancia suficiente como para justificar la aprobación del régimen de vacunación probado (una combinación tipo inducción/refuerzo de dos vacunas: AIDSVAX y ALVAC).

Los resultados iniciales mostraron que las personas vacunadas tuvieron un riesgo un 60% menor de infectarse por VIH que las que recibieron placebo; sin embargo, al finalizar el periodo de seguimiento, la eficacia apreciada se había reducido a un 31%. Por otro lado, las vacunas no parecieron tener ningún efecto sobre la carga viral de las personas que se infectaron pese a la vacunación; además, las respuestas inmunitarias de anticuerpos neutralizantes (uno de los objetivos buscados en la vacunación preventiva) fueron relativamente débiles y la presencia de anticuerpos no neutralizantes se relacionó con la protección. Así, la presencia del anticuerpo inmunoglobulina A (IgA) dirigido contra la proteína de la cubierta del virus se relacionó con una menor eficacia protectora de la vacuna, mientras que la presencia en plasma de anticuerpos monoclonales dirigidos a las regiones variables 1 y 2 (V1V2) del virus estuvo relacionada con una mayor protección.

Los resultados del estudio anunciados a finales del mes pasado correspondieron al análisis por *intención de tratamiento modificada*, que fueron los empleados a lo largo del ensayo para determinar si éste debería continuar o no, pese a que el *análisis por intención de tratamiento* – ITT - se considera, en general, el más riguroso. En la conferencia, además de estos dos, también se presentó el *análisis por protocolo* (PP).

- *Por intención de tratamiento* (ITT): Toma en cuenta a todos los participantes que fueron distribuidos aleatoriamente, con independencia de si recibieron todas las inyecciones o no (el régimen incluía seis inoculaciones de las dos candidatas a **vacuna** o bien de **placebo**: n= 16.402 personas, infecciones en el grupo vacunado: 56; infecciones en el grupo placebo: 76; eficacia de la vacuna: 26,4% (IC_{95%} -4,0 a 47,9; p= 0,08, estadísticamente no significativa)
- *Por intención de tratamiento modificada* (mITT): Considera a los mismos participantes que el análisis ITT, excluyendo a los que ya tenían VIH al inicio: n= 16.395 personas, infecciones en el grupo vacunado: 51; infecciones en el grupo placebo: 74; eficacia de la vacuna: 31,2% (IC_{95%} 1,1 a 51,2; p= 0,04, estadísticamente significativa).
- *Por protocolo* (PP): Incluye a todos los participantes que no tenían VIH al comienzo y que siguieron de forma exacta el protocolo del estudio; es decir, no tuvieron en cuenta los casos de los voluntarios que no recibieron todas las inoculaciones o que lo hicieron fuera de los días previstos en la agenda: n= 12.542 personas, infecciones en el grupo vacunado: 36; infecciones en el grupo placebo: 50; eficacia de la vacuna: 26,2% (IC_{95%} -13,3 a 51,9; p= 0,16, estadísticamente no significativa).

Aunque los resultados de los análisis ITT y PP evidencian un nivel de eficacia incluso más modesto que el análisis mITT y carecen de significación estadística, los tres coinciden en apuntar hacia la misma tendencia protectora en el régimen de vacunación: en todos los casos, se observaron menos infecciones en el grupo que recibió la vacuna que en el de placebo.

En la conferencia también se prestó atención a los datos atendiendo a la situación de riesgo de infección de los pacientes, considerando tanto sus conductas personales y de sus parejas como su percepción personal al respecto). Al comparar la eficacia de la vacuna entre los distintos grupos, se comprobó que la eficacia fue de un 40% en el grupo de bajo riesgo y de un 46% en el de riesgo medio, mientras que apenas llegó a un 3,7% en el grupo de alto riesgo, lo que indica que funcionó mucho peor en los participantes de mayor riesgo de infección. Asimismo, se comprobó que la mayor protección de la vacuna se produjo en el primer año, lo que apunta a que el efecto de la vacunación puede desvanecerse con el tiempo. La vacunación no afectó a la carga viral o el nivel de CD4⁺ en los pacientes que se infectaron por VIH. Aunque los resultados muestran sólo un pequeño beneficio, ofrecen datos útiles para futuras investigaciones.

En definitiva, si bien los resultados del estudio RV144 parecen no tener la contundencia estadística que podría desearse, no cabe duda de que constituyen un hito en la historia de la investigación en vacunas contra el VIH, puesto que suponen la primera evidencia de la eficacia de una vacuna proveniente de ensayos con seres humanos y demuestran que es posible conseguir una vacuna, algo de lo que se llegó a dudar en algún momento.

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

La implicación de la farmacia hospitalaria en la atención al paciente VIH positivo, su integración en los equipos multidisciplinares y de gestión ha ido tomando cada vez más peso. Podemos destacar tres aspectos clave en esta intervención:

- **Adherencia al tratamiento:** explicar al paciente el concepto de adherencia y su importancia clínica, detección con el paciente de posibles problemas y propuesta de soluciones a problemas concretos (pastilleros, alarmas). La adherencia se debe valorar de forma periódica en cada visita.
- **Información al paciente:**
 - Sobre los medicamentos: explicar las peculiaridades de conservación si las hubiera, la posible incidencia de interacciones con otros medicamentos (incluidos los de automedicación) y sus consecuencias, las conveniencias en cuanto a la dieta y el momento de la administración.
 - Sobre la administración de la pauta: apoyar al paciente para facilitar una correcta administración, hacer coincidir las tomas con eventos cotidianos, facilitar diagramas que le ayuden a visualizar los momentos de administración en relación con sus hábitos de vida, etc.
- **Comunicación con el resto del equipo multidisciplinar:** facilitar al equipo clínico información sobre aspectos relacionados con los medicamentos y actualización de protocolos, análisis de problemas e información sobre pacientes concretos acerca de las interacciones y reacciones adversas relevantes que pudieran hacer necesario un ajuste de las dosis o la sustitución de un medicamento. Información periódica sobre adherencia a los tratamientos, intervención en los procedimientos de trabajo del equipo, control de los costes del TAR.

En cada uno de estos aspectos se han desarrollado procedimientos y estrategias que facilitan la consecución de sus objetivos (registros de seguimiento de los pacientes, herramientas de valoración de la adherencia, medios de comunicación e información con el resto de los profesionales. Todo ello permite simplificar el tratamiento antirretroviral, mejorar la adherencia global y reducir la posibilidad de selección de resistencias.

Adicionalmente, la **farmacia comunitaria** también puede – y debe – participar en el control de los pacientes con VIH, teniendo en cuenta que, aunque los medicamentos antirretrovirales son actualmente de dispensación hospitalaria, la mayoría de los pacientes afectados no están hospitalizados y frecuentemente acuden a la oficina de farmacia comunitaria para recibir otros medicamentos relacionados – o no – con el tratamiento antirretroviral. En estas circunstancias, su implicación en la prevención e identificación de posibles interacciones farmacológicas y efectos adversos es obvia.

Adherencia al tratamiento antirretroviral

Un aspecto fundamental del tratamiento antirretroviral es que la **falta de adherencia al mismo constituye la primera causa de fracaso terapéutico**. Por ello, es esencial que el paciente sea consciente de su enfermedad, entienda el objetivo del tratamiento y la importancia de tomar la medicación de forma adecuada y continua y se sienta implicado tanto en la decisión de iniciarlo como en su cumplimiento. Son muchos los factores descritos asociados a una mala adherencia. En general pueden clasificarse como:

- a) **Sociales, económicos y educativos:** falta de apoyo social y/o familiar, falta de recursos, bajo nivel educativo.
- b) Relacionados con el **equipo asistencial:** falta de recursos, de coordinación entre los profesionales implicados, de formación específica, de accesibilidad, de formación en comunicación sanitario-paciente, etc.
- c) Relacionados con el **tratamiento:** efectos adversos, factores que dificultan o hacen desagradable la administración – tamaño, sabor–, número de dosis diarias, falta de adaptación a las preferencias del paciente.
- d) Relacionados con el **paciente:** rechazo del diagnóstico, rechazo del tratamiento, olvidos, falta de formación acerca de la enfermedad y su tratamiento, temor a los efectos del tratamiento, falta de percepción de la relación riesgo/beneficio, comorbilidad psiquiátrica o abuso de drogas.

Por todo ello, el *Documento de Consenso* recomienda que antes de iniciar cualquier tratamiento antirretroviral se debe preparar al paciente, identificar y corregir las causas que pueden limitar su adherencia, hasta el punto de que si el paciente no está preparado, es mejor retrasar el inicio del tratamiento. Una vez iniciado éste, se recomienda efectuar un primer control a las 2-4 semanas para corregir los factores inherentes al tratamiento o del propio paciente que puedan limitar la adherencia y, si la adherencia inicial es correcta, debe monitorizarse y reforzarse, controlándola a través de un equipo multidisciplinar. Por su parte, en pacientes con cumplimiento irregular es preferible utilizar pautas basadas en inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir (IP/r) frente a las basadas en inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) para limitar la selección de resistencias.

En general, se considera que la combinación a dosis fijas de fármacos antiretrovirales simplifica el tratamiento y, por tanto, facilita la adhesión mantenida. En particular, el uso de regímenes completos en comprimido único constituye la estrategia más eficiente para facilitar la adherencia y evitar el uso selectivo de un fármaco frente a los restantes del tratamiento (por identificar ciertos efectos adversos o por otros motivos).

La estrategia de tratamiento directamente observado, como en el caso de la tuberculosis, ha demostrado mejorar los resultados del tratamiento, pero los beneficios no se mantienen a largo plazo tras cesar la intervención. Esta es una muestra de que, incluso si la adherencia es correcta, debe monitorizarse y reforzarse, coincidiendo con las visitas clínicas. Todo el equipo multidisciplinar debe implicarse en el control de la adherencia, ya que esto no sólo permite la

detección de los problemas individuales, sino que da una perspectiva de la situación global en el ámbito de trabajo que permita elaborar estrategias concretas, tanto con los enfermos como en la estructura y funcionamiento del equipo.

A pesar del arsenal disponible, un porcentaje relevante de los pacientes infectados por el VIH se vuelven parcial o totalmente refractarios al primer tratamiento antirretroviral con cierta rapidez. Lo peor es que la segunda línea de tratamiento antirretroviral suele producir aún peores resultados. Esto muestra la necesidad de desarrollar nuevos fármacos y estrategias terapéuticas capaces de hacer frente a este problema. En cualquier caso y puesto que la forma de atajar la elevada capacidad de mutación del VIH para hacerse resistente a los fármacos antirretrovirales (*Daar, 2008*) es combinar varios fármacos con mecanismos complementarios, es obvia la trascendencia que tiene el cumplimiento estricto del tratamiento. A ello parece ayudar de forma significativa la simplificación de la administración, combinando varios principios activos en un único comprimido que solo requiera una administración diaria, que se traduce, adicionalmente, en un mejor estado de salud y en un menor número de hospitalizaciones (*Meyers, 2010*).

Son particularmente ilustrativos los resultados de un estudio (*Sax, 2010*) sobre adhesión al tratamiento, mostrando que el porcentaje de pacientes que alcanzaron un nivel de adhesión superior al 95% fue superior entre los que recibían un régimen de un único medicamento (con uno o varios fármacos antirretrovirales): 47% entre los que tomaban un comprimido, 41% de los que tomaban dos y el 34% de los que recibían tres o más. Considerando los correspondientes porcentajes de pacientes que alcanzaron una adhesión superior al 90% fueron del 72%, 68% y 62%, respectivamente. Asimismo, los pacientes que consiguieron un nivel de adhesión superior al 95% tuvieron un 40% menos de probabilidades de ser ingresados en el hospital durante el periodo de estudio y, concretamente, tomar un régimen de una sola pastilla se relacionó con una tasa de hospitalizaciones un 24% menor.

Actualmente, las combinaciones de varios antirretrovirales en un mismo medicamento que están disponibles comercialmente en España son:

Medicamento	ITINN		ITIAN				IP		
	Efavirenz	Rilpivirina	Abacavir	Emtricitabina	Lamivudina	Tenofovir	Zidovudina	Lopinavir	Ritonavir
Atripla®	600 mg			200 mg		245 mg			
Combivir®					150 mg		300 mg		
Eviplera®		25 mg		200 mg		245 mg			
Kaletra®								100 mg	25 mg
								200 mg	50 mg
								400 mg	100 mg
Kivexa®			600 mg		300 mg				
Lamivudina/ Zidovudina EFG					150 mg		300 mg		
Trizivir®			300 mg		150 mg		300 mg		
Truvada®				200 mg		245 mg			

El cambio a un régimen posológico de una vez al día es una de las formas de simplificación más atractivas en pacientes virológicamente suprimidos (CVP <50 copias/ μ L) con pautas más complejas (dos o más veces al día); de hecho, los resultados de un meta-análisis sugieren que esta simplificación mejora significativamente la adherencia frente a los regímenes basados en dos administraciones diarias (*Parienti, 2009*).

Aunque, tal y como ha quedado ilustrado, la simplificación del tratamiento produce efectos favorables sobre la adherencia al mismo, es importante seleccionar muy bien los pacientes a los que se desea simplificar la estrategia a seguir, en línea con las recomendaciones del *Documento de Consenso*. Obviamente, la simplificación no se puede realizar a costa de la pérdida de eficacia virológica y sólo se puede plantear si no ha existido un fracaso previo y si se utilizan fármacos plenamente activos para mantener el éxito virológico.

Los mejores candidatos para la simplificación terapéutica son aquellos pacientes con supresión vírica prolongada (≥ 6 meses) y buena adherencia previa ($>90\%$). Sin embargo, existen numerosas excepciones y matices a tener en cuenta. Por ejemplo, no se recomienda simplificar un inhibidor de la proteasa potenciado por ritonavir (IP/r) a abacavir si el paciente ha recibido previamente tratamientos subóptimos con un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleósido (ITIAN), mientras que está contraindicada la simplificación a abacavir asociado a tenofovir y lamivudina o a tenofovir y didanosina.

Las monoterapias con dosis de una vez al día de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir deben usarse de forma excepcional y siempre y cuando el paciente presente toxicidad o intolerancia a los ITIAN. Además, esta estrategia debe restringirse a pacientes que cumplan todas las siguientes condiciones: ausencia de fracaso previo con IP; CVP <50 copias/mL durante al menos 6 meses y haber demostrado una excelente adherencia, aunque los pacientes con una cifra nadir de linfocitos CD4⁺ inferior a 100 células/ μ L pueden tener un mayor riesgo de fracaso con esta pauta terapéutica.

En pacientes con **riesgo cardiovascular elevado** la simplificación a nevirapina o raltegravir puede añadir ciertas ventajas metabólicas. Asimismo, en pacientes en su primera pauta terapéutica con un inhibidor de proteasas asociado a ritonavir (IP/r) y con una CVP indetectable se puede sustituir el IP/r por efavirenz, rilpavirina, nevirapina o atazanavir y simplificar a pautas de una vez al día como efavirenz + tenofovir + lamivudina o emtricitabina, rilpavirina + tenofovir + emtricitabina, efavirenz + didanosina + lamivudina o emtricitabina, atazanavir/ritonavir + tenofovir/emtricitabina o atazanavir + abacavir/lamivudina. Asimismo, la sustitución de enfuvirtida por raltegravir en pacientes suprimidos virológicamente ha demostrado ser eficaz y segura, pero otras posibles simplificaciones deben ser realizadas en el seno de ensayos clínicos, no en la práctica clínica.

Vigilancia de las reacciones adversas al tratamiento antirretroviral

Al instaurar el tratamiento deben evitarse los fármacos que pudieran reagudizar o empeorar enfermedades preexistentes. Durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento se debe monitorizar estrechamente la tolerabilidad y las reacciones adversas agudas al tratamiento antirretroviral, especialmente en pacientes con comorbilidades predisponentes y tratados con

otros fármacos que pudieran dar lugar a interacciones clínicamente significativas. Obviamente, para ello es imprescindible el contacto entre el paciente y los profesionales sanitarios.

En general, las manifestaciones de toxicidad más relevantes clínicamente relacionadas con el tratamiento antirretroviral tienen que ver con la toxicidad mitocondrial, las reacciones de hipersensibilidad, la hepato y nefrotoxicidad, la dislipemia, los trastornos neuropsiquiátricos, la lipodistrofia y la osteoporosis.

La **toxicidad mitocondrial**, por inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial, se asocia con los *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos* (ITIAN) derivados de timidina, como estavudina y, en menor medida, zidovudina y didanosina. Las **reacciones de hipersensibilidad** (normalmente exantema y, en casos raros, cuadros sistémicos graves, síndrome de Stevens-Johnson o necroepidermólisis tóxica) pueden darse con todos los antirretrovirales, aunque son mucho más frecuentes con abacavir y los *inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos* (ITINN). También la **hepatotoxicidad** es el efecto específico de grupo más importante de los ITINN; suele ser leve o moderada y raramente da lugar a cuadros sintomáticos.

La **nefrotoxicidad** debe considerarse especialmente si el paciente presenta otros factores de riesgo (insuficiencia renal previa o concomitante, diabetes, hipertensión arterial, necesidad de otros fármacos nefrotóxicos, edad avanzada, bajo peso corporal o cifras bajas de CD4⁺). Los fármacos más significativos en este sentido son tenofovir, que puede inducir toxicidad renal en algunos pacientes (suele revertir al suspender el fármaco), indinavir y, en menor medida, atazanavir, que pueden producir nefrolitiasis por depósito tubular de cristales. Se recomienda hacer un estudio elemental de orina con proteinuria y calcular la tasa de filtrado glomerular renal antes de iniciar el tratamiento, en la primera visita y anualmente, si no hay factores de riesgo, o cada 6 meses si los hubiera.

Los **trastornos metabólicos** (dislipemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus) son más frecuentes con los IP clásicos que con los IP potenciados y con los análogos de timidina que con los demás INTI. Por el contrario, los *inhibidores de la integrasa (InInt)* como el raltegravir y los *antagonistas del CCR5* (maraviroc) presentan el perfil metabólico más favorable. La dislipemia es el más frecuente de estos trastornos y se manifiesta con aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y, sobre todo, de los triglicéridos, observándose un efecto variable en este sentido entre los IP. Indinavir y ritonavir son los inhibidores de la proteasa (IP) más vinculados al desarrollo de resistencia a la insulina, sin observarse efectos significativos en este punto con los demás antirretrovirales. En cuanto a la aparición de diabetes, es el fenómeno menos frecuente y no se asocia a los inhibidores de la proteasa (IP) en todos los estudios. Entre los ITIAN, el tratamiento con análogos de timidina (sobre todo estavudina) y, en menor medida, didanosina, se considera un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes. Aunque el riesgo cardiovascular se asocia a los mismos factores que la población general, tanto la infección por el VIH como algunas pautas de tratamiento antirretroviral pueden contribuir a aumentarlo. Por este motivo, es recomendable valorar el riesgo cardiovascular una vez al año. En cada visita de control, deben monitorizarse la glucemia y los lípidos plasmáticos en ayunas.

Los **trastornos neuropsiquiátricos** debido al tratamiento no son en general frecuentes y no hay que descartar efectos de este tipo asociados al propio SIDA y no al tratamiento. Sin embargo, en el caso de efavirenz, el 50% de los pacientes presentan mareos, somnolencia, confusión, ansiedad, despersonalización, alteraciones del sueño (sueños vívidos), etc. Aunque estos síntomas suelen remitir en 2-4 semanas, pueden obligar en algunos casos a suspender el tratamiento.

La **lipodistrofia** es uno de los efectos más temidos del tratamiento antirretroviral. Se caracteriza por la aparición de lipoatrofia periférica (afecta a la grasa subcutánea en el rostro y las extremidades) y/o lipoacumulación perivisceral, abdominal y en mamas y cuello. Este fenómeno se asocia particularmente a los análogos de timidina (didanosina, zidovudina y estavudina), aunque es afectado por otros factores. Las pautas con estavudina y zidovudina asociadas a IP y efavirenz se asocian a un mayor riesgo de lipoatrofia, mientras que su sustitución por abacavir o tenofovir, o por pautas sin ITIAN la mejorarían. Finalmente, existen datos que relacionan el tratamiento antirretroviral con el desarrollo de **osteopenia y osteoporosis** en los pacientes infectados por el VIH, aunque no se ha establecido definitivamente su relevancia clínica.

En resumen y de acuerdo con lo anterior, el *Documento de Consenso* recomienda:

- Evitar fármacos que puedan reagudizar o empeorar enfermedades preexistentes
- Monitorizar la glucemia y los lípidos plasmáticos (colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos) en ayunas en cada visita de control.
- Estimar el riesgo cardiovascular al menos una vez al año.
- Efectuar un estudio elemental de orina con proteinuria y determinar la *tasa de filtración glomerular* (TFG) renal en la primera visita y luego una vez al año si no hay factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad o cada seis meses si éstos están presentes así como también antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. En los pacientes que ya lo reciben se recomienda efectuar este estudio en todas las revisiones, en especial si toman tenofovir. Si la TGF es <50 mL/min o hay proteinuria manifiesta no se deben usar tenofovir ni indinavir y se deben ajustar las dosis o intervalos de los ITIAN, excepto en el caso del abacavir. No se recomienda usar tenofovir en aquellos pacientes en los que el deterioro de la función renal sea agudo o esté directamente relacionado con este fármaco.
- Analizar la *densidad mineral ósea* mediante densitometría al inicio del tratamiento y posteriormente de manera periódica en pacientes con riesgo de osteoporosis (mujeres postmenopáusicas, fumadores, bajo peso corporal, mayores de 50 años, déficit de vitamina D, hepatitis C, insuficiencia renal, diabetes, recuentos de CD4⁺ <250 células/μL o uso crónico de corticoesteroides sistémicos).
- Realizar un análisis metabólico incluyendo las formas hormonales de vitamina D (calcifediol, alfacalcidol, calcitriol) en pacientes con sospecha de pérdida de masa ósea, osteoporosis y fracturas óseas por fragilidad.

Detección y prevención de interacciones farmacológicas

Los agentes antirretrovirales presentan un importante perfil de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, susceptible incluso de provocar interacciones entre los propios fármacos antirretrovirales. A este respecto, un estudio realizado por el Hospital Universitario de Liverpool (*Evans-Jones, 2010*) registró interacciones clínicamente relevantes en el 27% de los pacientes seropositivos estudiados. Algo más de un tercio de las mismas pasaron completamente inadvertidas a los médicos que habían prescrito los tratamientos y solo el 36% de las interacciones fueron identificadas de forma correcta; por otro lado, el análisis de las interacciones farmacológicas registradas indica que podrían haber ocasionado una reducción significativa de los niveles de los antirretrovirales en el 15% de los pacientes.

El sistema más importante implicado en el metabolismo de fármacos es el *citocromo P450* (CYP), particularmente el isoenzima el CYP3A4. Muchos fármacos antirretrovirales, especialmente los inhibidores de proteasas (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), así como muchos otros fármacos que a menudo reciben los pacientes infectado por VIH, son inhibidores o inductores de diferentes isoenzimas CYP.

Otra vía metabólica habitual en los fármacos antirretrovirales, o de sus metabolitos procedentes de la oxidación del fármaco por el complejo CYP, es la conjugación. Son diversos los antirretrovirales que actúan como inductores o inhibidores del complejo enzimático de las *uridindifosfato-glucuroniltransferasas* (UDPGT), responsable del proceso de glucuronización de múltiples sustratos, incluyendo varios medicamentos. A menudo, los inductores del CYP son también inductores de la UDPGT y los inhibidores del CYP son inhibidores de la UDPGT, pero algunos inhibidores del CYP son inductores de la glucuronización y viceversa. Así, por ejemplo, el ritonavir y, en menor medida, el nelfinavir inhiben varias isoenzimas del citocromo P450 y son inductores de las UDPGT. La combinación tipranavir/ritonavir muestra un efecto inductor de la glucuronización, mientras que el atazanavir inhibe ambos sistemas enzimáticos.

Finalmente, debe citarse a una serie de proteínas transportadoras transmembrana, especialmente la *glucoproteína P* (*P-gp*), que están adquiriendo progresivamente un mayor protagonismo en el ámbito de las interacciones de carácter farmacocinético, cuya inducción o inhibición por algún sustrato (incluyendo diversos medicamentos) puede alterar la biodisponibilidad de diversos fármacos antirretrovirales y su distribución por el organismo. Habitualmente la inducción o la inhibición del CYP y de la *P-gp* van en el mismo sentido pero, al igual que sucede con la glucuronización, ambos efectos pueden ser discordantes.

Por lo general, los *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos* (ITIAN) tienen pocas interacciones metabólicas. La zidovudina y el abacavir se glucuronizan, mientras que lamivudina, emtricitabina, estavudina y tenofovir se eliminan principalmente por vía renal y son poco susceptibles de padecer interacciones metabólicas relevantes. Se ha descrito aumento del riesgo de toxicidad renal al asociar TDF a algunos *inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir* (IP/r).

En el grupo de los *inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos* (ITINN), la nevirapina es metabolizada principalmente por el CYP3A4 y se comporta como inductor del

CYP3A4 y del CYP2B6; el efavirenz es un sustrato del CYP2B6 y del CYP3A4 y actúa fundamentalmente como inductor del CYP3A4, CYP2B6 y de la UGT1A1. La etravirina actúa como sustrato e inductor del CYP3A4 y como inhibidor débil del CYP2C9 y 2C19, mientras que la rilpivirina es sustrato del CYP3A4 y, por tanto, los medicamentos inductores o inhibidores del mismo pueden afectar al aclaramiento de rilpivirina, por lo que no se recomienda su uso conjunto con estos; sin embargo, a las dosis empleadas en terapéutica no parece probable que este fármaco pueda tener un efecto inductor o inhibidor clínicamente importante sobre otros fármacos eliminados mediante el citocromo P450.

Dentro de los *inhibidores de la proteasa* (IP), el ritonavir es un sustrato de CYP3A4 y del CYP2D6 y un inhibidor potente del CYP3A4 y moderado del CYP2D6, lo que quiere decir que el mismo fármaco puede actuar como un autoinductor de su propio metabolismo, pero también afecta al de otros fármacos que utilicen estas vías metabólicas (entre ellos, la mayoría de los IP) y también tiene un efecto inductor sobre otros isoenzimas del CYP (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19), así como de la glucuronización. El nelfinavir es sustrato e inhibidor del CYP3A4 e inhibe de forma más débil CYP2C19, 2D6, 1A2 y 2B6; en cambio, es inductor de la glucuronización. El indinavir es un sustrato e inhibidor del CYP3A4, mientras que el saquinavir es sustrato e inhibidor débil del CYP3A4. El fosamprenavir es sustrato e inhibidor del CYP3A4. La combinación lopinavir/ritonavir inhibe el CYP3A4 e induce su propio metabolismo, los CYP2C9 y 2C19 y la glucuronización. El atazanavir es sustrato e inhibidor del CYP3A4 y de la UDPGT1A1 y la combinación tipranavir/ritonavir es sustrato del CYP3A4 y es un inductor de CYP2C9, CYP1A2 y de la glucuronización e inhibidor del CYP3A4 y 2D6.

El único *inhibidor del correceptor CCR5* actualmente comercializado, el miraviroc, es sustrato de CYP3A4, pero no es inhibidor ni inductor del mismo. Sin embargo, los inhibidores e inductores de CYP3A4 alteran los parámetros farmacocinéticos de MVC, lo que obliga a ajustes posológicos relevantes. Asimismo, el raltegravir, único *inhibidor de la integrasa* (InInt) actualmente disponible, no es sustrato ni influye en la actividad del CYP. Se metaboliza por glucuronización, sin inhibir ni inducir esta enzima. Los inhibidores e inductores de UGT1A1 modifican los parámetros farmacocinéticos de RAL, pero no es clínicamente relevante. Finalmente, la enfuvirtida, único *inhibidor de la fusión* comercializado, se metaboliza a través de las vías catabólicas de las proteínas y aminoácidos, y no es sustrato ni influye en la actividad de ninguno de los sistemas metabólicos de los otros fármacos antirretrovirales, por lo que no es susceptible de presentar interacciones relevantes.

Todos los profesionales sanitarios implicados deben ser conscientes de la importancia que las interacciones pueden tener en estos pacientes. La prescripción y dispensación de medicamentos a un paciente bajo tratamiento antirretroviral siempre debe tener en cuenta la posibilidad de interacciones por el riesgo que supone la pérdida de eficacia del mismo, para lo cual se deben reseñar en la historia clínica todos los medicamentos, así como aquellos productos y medicinas alternativas, para evaluar posibles interacciones, teniendo en cuenta las contraindicaciones y realizando los ajustes de dosis correspondientes cuando sea necesario. El *documento de consenso* indica que se debe considerar la monitorización de los niveles plasmáticos cuando se administren dos o más fármacos con posibles interacciones farmacocinéticas relevantes para evitar toxicidad o ineficacia terapéutica.

No olvidemos, sin embargo, que algunas interacciones pueden ser beneficiosas, como por ejemplo la potenciación de los *inhibidores de la proteasa* (IP) con ritonavir, que inhibe el metabolismo de los primeros, consiguiendo concentraciones más eficaces, disminuyendo su susceptibilidad al efecto inductor de otros medicamentos y reduciendo las restricciones dietéticas. De hecho, el éxito de estas asociaciones ha abierto la puerta a la investigación de otros potenciadores farmacocinéticos biológicamente inactivos, como el cobicistat.

Para la identificación de interacciones, dada su prolijidad y complejidad, son especialmente útiles los programas informáticos, como el disponible en *BotPlus*, que permite la búsqueda y detección de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos comerciales y/o principios activos.

BIBLIOGRAFÍA

- **Berenguer J, Pedrol PD, Polo R, Lozano F, López J, et al. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida.** Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización enero 2013). <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docTARGesidaPNS2013Def.pdf>
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>.
- **Daar ES.** Emerging resistance profiles of newly approved antiretroviral drugs. *Top HIV Med.* 2008; 16(4): 110-6.
- **de Mendoza C, Garrido C, Rodríguez C, Aguilera A, Gutiérrez F, LaPaz, M et al.** Trends in HIV-1 non-B subtypes and drug resistance among Individuals with primary HIV infection in Spain since year 1997. *Antivir Ther* 2011; 16 (Suppl 1): A158.
- **Evans-Jones JG, et al.** Recognition of risk of clinically significant drug interactions among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 1.419-21.
- **Fernández del Pozo MB, Díez LM.** Sida y herpes. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos infecciosos y parasitarios sistémicos.* Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 339-75.
- **Gallant J, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, et al.** Cobicistat versus ritonavir as pharmacoenhancers in combination with atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine: phase 3 randomized, double blind, active-controlled trial, week 48 results. *Program and abstracts of the 19th International AIDS Conference*; July 22-27, 2012; Washington, DC. Abstract TUAB0103.
- **García F, Pérez-Cachafeiro S, Guillot V, Alvarez M, Pérez-Romero P, Pérez-Eliás MJ, et al.** Transmission of HIV drug resistance and non-B subtype distribution in the Spanish cohort of antiretroviral treatment naive HIV-infected individuals (CoRIS). *Antiviral Res* 2011; 91: 150-3.
- **Kashuba ADM, Patterson KB, Dumond JB, Cohen MS.** Preexposure prophylaxis for HIV prevention: how to predict success. *Lancet* 2012; 379: 2409-11.
- **Meyers J, et al.** Adherence to antiretroviral treatment regimens and correlation with risk of hospitalization among commercially insured patients in the US. *Tenth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow.* Abstract O113. 2010.
- **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.** Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España. Actualización 30 de junio de 2012. http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSida_Junio2012.pdf
- **Molina JM, LaMarca A, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Clumeck N, Liu YP, et al.** Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 27-35.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Día mundial del SIDA. <http://www.who.int/campaigns/aids-day/2013/event/es/index.html> (noviembre 2013)
- **Organización Mundial de la Salud.** Guidance on pre-exposure oral prophylaxis for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: Recommendations for use in the context of demonstration projects July 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75188/1/9789241503884_eng.pdf
- **Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM.** Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 484-8.
- **Polo R, Amador G. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida.** Documento de consenso de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida y Grupo de Estudio de Sida, sobre la Asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el VIH Marzo de 2013. http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/RecomendacionesMujeresVIHAbril2013_2.pdf
- **Red de Investigación en SIDA (RIS).** Guía de resistencias a los antirretrovirales 2013. http://www.retic-ris.net/Portals/0/web2012/Plataformas/Resistencias/Guia%20de%20Resistencias/DEFINITIVO_Guia_R_a_ARV_201302.pdf
- **Sax PE, Meyers JL, Mugavero MJ, Davis KL.** Adherence to antiretroviral treatment regimens and correlation with risk of hospitalization among commercially insured patients in the US. *J Int AIDS Soc.* 2010; 13 (Suppl. 4): O3. doi:10.1186/1758-2652-13-S4-O3.
- **Underwood M, Johns B, Sato A, Martin JN, Deeks SG, Fujiwara T, et al.** The activity of the integrase inhibitor dolutegravir against HIV-1 variants isolated from raltegravir-treated adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61: 297-301.
- **Vázquez M.** Se confirman los resultados positivos del ensayo tailandés de la vacuna contra VIH. *Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH.* http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/26-10-09_26 de octubre de 2013)

Propuesta de tuits para el Día Mundial del Sida

- Próximo 1 de diciembre se celebra el Día Mundial del Sida. Accede al espacio en Portalfarma ([enlace al espacio](#))
- Consulta el Punto Farmacológico nº80 sobre la #sida con motivo del Día Mundial ([enlace al documento](#))
- La falta de adherencia al tratamiento constituye la primera causa de fracaso terapéutico en los pacientes con VIH/Sida. #DíaMundial
- Los tratamientos antirretrovirales presentan un importante perfil de interacciones a tener en cuenta que deben conocer los pacientes.
- ¿Qué sabes del VIH/sida? Accede al Punto Farmacológico sobre la infección por VIH en Portalfarma #DíaMundial ([enlace al documento](#))
- VIH/Sida y el papel del farmacéutico. Más información aquí ([enlace al espacio](#)) #DíaMundial
- Desde hace más de 15 años, la Farmacia desarrolla campañas sanitarias de concienciación VIH/sida. Conócelas. ([enlace al espacio](#))
- Accede a toda la información sobre VIH/sida y Farmacia en el espacio de Portalfarma.com #DíaMundial. ([enlace al espacio](#))
- #recuerda. La intervención del farmacéutico supone una elevada garantía en el proceso global de adecuación, efectividad y seguridad de los tratamientos

DÍA MUNDIAL DEL SIDA – 1 DE DICIEMBRE

La implicación del farmacéutico es fundamental en la adherencia a los tratamientos contra el VIH/SIDA

- *La falta de adherencia al tratamiento constituye la primera causa de fracaso terapéutico en los pacientes con VIH/SIDA*
- *Un informe técnico del Consejo General de Colegios Farmacéuticos recoge los últimos avances en el conocimiento de la enfermedad, su prevención y tratamiento*
- *Un espacio específico en www.portalfarma.com recoge toda la información sobre VIH/SIDA*

Madrid, 28 de noviembre de 2013- Cada 1 de diciembre se celebra, organizado por la OMS, el Día Mundial del Sida, fecha en la que personas de todo el mundo aúnan sus esfuerzos para generar una mayor conciencia de lo que supone el VIH/SIDA. Según el informe publicado por el Registro Nacional de Sida, en 2011 se diagnosticaron en España 2.763 nuevos casos de infección por VIH, lo que pone de manifiesto la necesidad de incidir en la prevención como principal herramienta de control.

Con respecto al tratamiento de la enfermedad, el objetivo esencial de la terapia antirretroviral es maximizar la supresión de la replicación del VIH, con el fin de limitar el desarrollo de resistencia viral y de restaurar la función inmunológica, reduciendo con ello la morbilidad y la mortalidad asociadas y mejorando la calidad de vida del paciente. Para lograr el éxito en la adherencia a los tratamientos es esencial la implicación del farmacéutico y su integración en los equipos multidisciplinares y de gestión.

La falta de **adherencia** a los tratamientos constituye la primera causa de fracaso terapéutico; por ello es fundamental que el paciente sea consciente de su enfermedad, entienda el objetivo del tratamiento, la importancia de tomar los medicamentos de forma adecuada y continua, y que se sienta implicado tanto en la decisión de iniciarlo como en su cumplimiento. En este sentido, el farmacéutico es clave para explicar al paciente el concepto de adherencia y su importancia clínica, para la detección de posibles problemas relacionados con la medicación y la propuesta de soluciones.

La prescripción y dispensación de medicamentos a un paciente bajo tratamiento antirretroviral siempre debe tener en cuenta la posibilidad de **interacciones** por el riesgo de supone la pérdida de eficacia del mismo. Para su identificación, dada su complejidad, son especialmente útiles programas informáticos, como Bot PLUS, que permiten la búsqueda y detección de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos.

El farmacéutico proporciona **información** fundamental a los pacientes sobre los medicamentos que toman, sobre las peculiaridades de conservación si las hubiera, así como recomendaciones en la dieta y momento de administración. Por otra parte, en lo concerniente a la administración, es de suma importancia el apoyo farmacéutico al paciente para facilitar una correcta pauta de administración, facilitando diagramas que le ayuden a cumplir el tratamiento dentro de sus rutinas y hábitos de vida.

Además, es fundamental la comunicación de todo el **equipo multidisciplinar**, compartiendo información periódicamente sobre adherencia a los tratamientos, analizando problemas e información sobre pacientes acerca de interacciones o posibles efectos adversos relevantes e interviniendo en los procedimientos.

Para llevar a cabo todos estos controles, que permitan al paciente mejorar su calidad de vida, se han desarrollado procedimientos y estrategias que posibiliten simplificar el tratamiento antirretroviral, mejorar la adherencia global y reducir la posibilidad de selección de resistencias.

Tanto el papel esencial del farmacéutico en la lucha contra la infección por VIH como los últimos avances en el conocimiento de la enfermedad, su prevención y tratamientos están recogidos en un informe técnico realizado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos con motivo del Día Mundial del Sida.

Un espacio en www.portalfarma.com recopila la información técnica y divulgativa sobre el VIH/SIDA, y que cada año se enriquece con nuevos datos y e iniciativas.