

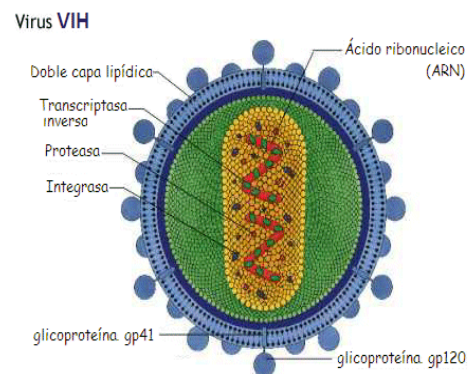
INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA -VIH

Sergio Fernández Espinola. Servicio de Farmacia. Hospital de Antequera.
Málaga

INTRODUCCION

El 5 de junio de 1981 se comunicaron los primeros casos de muerte por **SIDA** (Síndrome Inmunodeficiencia Adquirida). En 1984 los investigadores Gallo y Montagnier consiguieron aislar por primera vez el retrovirus responsable del SIDA, bautizado posteriormente como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La infección por el VIH es responsable de la pandemia (epidemia mundial) más importante del siglo XX.

Se trata de un virus de la familia retrovirus (subfamilia lentivirus) muy complejo a nivel estructural. La cubierta externa del VIH es un envoltorio de lípidos que proceden de la membrana celular. Destacan en la cubierta las glicoproteínas transmembrana virales gp41 y las glicoproteínas de cubierta gp120, que permiten la unión del VIH a las células diana. En su interior contiene dos hebras de ácido ribonucleico (ARN) que constituye el material genético del VIH, y la enzima transcriptasa inversa (TI). El VIH necesita transformar su información genética, que está en forma de ARN en ADN a través de un proceso conocido como transcripción inversa mediante la enzima TI, para tras transcribirse a ADN poder integrarse en una segunda fase al ADN de la célula diana.



El VIH ataca el sistema inmunitario del paciente mediante la destrucción de los glóbulos blancos, de tal forma que a lo largo del avance de la infección el paciente llega a presentar un sistema inmunológico deprimido incapaz de defenderse frente a cualquier agente infeccioso. Al estadio avanzado de la enfermedad por VIH que coincide con un sistema inmunológico deprimido se

conoce por SIDA. En esta situación el paciente puede sufrir infecciones oportunistas (se llaman infecciones oportunistas porque aprovechan la oportunidad de la inmunodepresión para atacar al paciente) que pueden llegar a provocarle serios problemas e incluso la muerte.

La aparición de los tratamientos antirretrovirales (TAR) a finales de la década de los noventa ha conseguido detener la enfermedad, ya que consigue suprimir la carga viral plasmática (CVP) presente en el paciente infectado y que su sistema inmunológico se recupere llegando a alcanzar niveles aceptables o incluso normales. De esta forma la incorporación de fármacos antirretrovirales al arsenal terapéutico han permitido que se disminuyan los casos de pacientes contagiados con VIH que llegaban a desarrollar SIDA. Otro tema distinto son los nuevos casos de contagio por VIH, que siguen produciéndose principalmente por la poca utilización de medidas preventivas como el uso del preservativo en relaciones sexuales entre pacientes contagiados (no conocedores de su enfermedad y por consiguiente sin estar con TAR) y el no intercambio de jeringuillas entre pacientes consumidores de drogas de uso parenteral. Es fundamental que desde la administración se sigan desarrollando campañas sanitarias de concienciación social para conseguir reducir el número de nuevos contagios.

EPIDEMIOLOGIA

Es fundamental la vigilancia epidemiológica, tanto en enfermedades transmisibles como en las que no son. La **vigilancia epidemiológica** nos permite cuantificar la situación de la epidemia y conocer las características epidemiológicas de los pacientes afectados, así como conocer los cambios epidemiológicos que se producen a lo largo del tiempo.

Según el informe de ONUSIDA del 2014, el número de personas infectadas por el VIH en el mundo son aproximadamente 37 millones. Las zonas más afectadas por la pandemia son el África subsahariana con 26 millones y Asia con 5 millones. En Europa Occidental el número de pacientes afectados esta cerca de 1.5 millones. En España, en 2014 el número de

pacientes nuevos infectados por VIH fue de 3.366, que supone un pequeño crecimiento respecto al año anterior. La vía más común de infección fue la transmisión entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) 54%, seguida del contacto heterosexual 32% y de la transmisión parenteral por uso drogas intravenosas (UDI) 5%. En nuestro país en los últimos años, se ha producido una notable disminución de los casos producidos por UDI, a la vez que se ha incrementado notablemente el número de casos de contagios debidos a conductas sexuales de riesgo, principalmente de HSH.

En la primera época de la epidemia española y hasta la introducción del TAR, la transmisión madre-hijo fue muy frecuente en España. Afortunadamente esto ya no es así y en la actualidad este tipo de transmisión es residual o prácticamente nula.

Entre los principales modos de transmisión del VIH se encuentran:

- **Las relaciones sexuales sin protección con una persona infectada.** Este es el modo de transmisión más frecuente actualmente ya que el VIH puede transmitirse a través de las membranas mucosas, como las que recubren el ano o la vagina. Es fundamental utilizar siempre el preservativo en las relaciones sexuales donde exista penetración anal o vaginal, desde el inicio hasta el final de las mismas.
- **Transmisión a través de sangre infectada.** Este tipo de transmisión se produce al compartir agujas, jeringuillas u otros elementos punzantes con restos de sangre infectada (este es el caso de transmisión por UDI) o a través de lesiones abiertas, o heridas en la piel. El riesgo de transmisión a través de transfusiones de sangre y hemoderivados está prácticamente erradicado en los países desarrollados pero sigue existiendo en países con sistemas sanitarios deficientes por la falta de control en estos productos.
- **Transmisión vertical madre a hijo durante el parto o la lactancia.** Este tipo de transmisión se produce en el caso de que

la madre infectada no haya recibido TAR previo. Actualmente la transmisión vertical en nuestro país es prácticamente residual y el objetivo marcado por las autoridades sanitarias es que sea de cero. La transmisión a través de la lactancia materna también se está evitando mediante programas de donación de leche materna de madres no contagiadas por VIH y/o de bancos de leche.

Como ya se ha comentado la transmisión por contacto sexual es la más frecuente tanto en nuestro país como en el resto del mundo, de ahí la importancia de la **prevención primaria** (prevención previa al contagio) de la transmisión sexual, que se basa en:

- Promocionar conocimientos sobre prácticas de sexo seguro.
- Uso del preservativo como método barrera.
- Diagnóstico y tratamiento precoz de las infecciones de transmisión sexual (ITS) como es el caso de la sífilis, gonorrea, etc., ya que éstas constituyen un elemento de riesgo para la transmisibilidad del VIH.

En la **prevención secundaria** de la infección por VIH actuamos sobre pacientes ya infectados para reducir la probabilidad de que contagien a otras personas. En esta estrategia, el TAR es fundamental ya que consigue suprimir la carga viral hasta niveles de indetectabilidad en el paciente infectado reduciéndose las posibilidades de contagiar a otra persona. Por tanto, la disminución de la carga viral comunitaria se traduce en un descenso de nuevas infecciones por VIH.

Por otra parte se sabe que los pacientes no conocedores de su infección transmiten más frecuentemente el VIH debido a que no adoptan tantas medidas preventivas como aquellos que sí la conocen, siendo la tasa de transmisión del VIH 3,5 veces mayor entre los que desconocen su estado serológico que entre los ya diagnosticados. Por este motivo, es fundamental promocionar el uso de medidas preventivas en la población infectada para

evitar nuevos contagios y potenciar el diagnóstico precoz de los pacientes infectados a fin de disminuir la contagiosidad.

DIAGNÓSTICO Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las pruebas para el diagnóstico precoz se deben ofrecer a todas las personas que pueden estar en contacto con la infección (personas con conducta sexual de riesgo, consumidores de drogas vía parenteral, personal sanitario, etc). Estas pruebas son voluntarias y anónimas, convirtiéndose en pruebas obligatorias en los casos de donación de sangre, trasplantes y técnicas de reproducción asistida.

En aquellas personas que presentan signos o síntomas de infección por VIH es necesario realizarla por prescripción médica. Es el caso de las enfermedades definitorias de SIDA, si una persona presenta alguna de ellas y no tiene una prueba positiva de VIH en su historia clínica es necesario hacérsela (Véase Tabla 1).

Para el diagnóstico se realizará una extracción de sangre a la cual se le aplicará una técnica de Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) de 4ª generación, que incluye la determinación simultánea de anticuerpos (anti-VIH-1 y anti-VIH-2) y de antígeno p24 del VIH-1. Un resultado positivo siempre requerirá una confirmación posterior.

Tabla 1: Enfermedades definitorias de SIDA

1. Cáncer cervical (invasivo)
2. Candidiasis esofágica
3. Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones
4. Coccidioidomicosis (diseminada o extrapulmonar)
5. Criptococosis (extrapulmonar)
6. Criptosporidiosis, intestinal crónica (>1 mes de duración)
7. Encefalopatía asociada al VIH
8. Enfermedad por citomegalovirus que no afecte a hígado, bazo y nódulos
9. Herpes simple: úlceras crónicas (>1 mes de duración); o bronquitis, neumonitis o esofagitis
10. Septicemia recurrente por <i>Salmonella</i>
11. Histoplasmosis (diseminada o extrapulmonar)
12. Isosporiasis (intestinal crónica >1 mes de duración)
13. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
14. Linfoma inmunoblástico
15. Linfoma cerebral primario
16. Linfoma de Burkitt
17. <i>Mycobacterium avium</i> complex o <i>Mycobacterium kansasii</i> (diseminada o extrapulmonar)
18. <i>Mycobacterium</i> , otras especies o especies sin identificar (diseminada o extrapulmonar)
19. Neumonía (recurrente)
20. Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
21. Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de visión)
22. Sarcoma de Kaposi
23. Síndrome de emaciación por VIH
24. Toxoplasmosis cerebral
25. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (extrapulmonar o pulmonar)
26. Leishmaniasis visceral (kala-azar) ^a

En aquellos pacientes diagnosticados por VIH, el médico solicitará análisis generales que incluirán hemograma, bioquímica básica, y estudio serológico (VHB, VHC, toxoplasma, citomegalovirus, sífilis). En relación a la infección por el propio VIH, se efectuará un recuento de linfocitos CD4+, CVP y un estudio genotípico de resistencias.

El recuento de linfocitos CD4+ y la CVP se utilizan para monitorizar la efectividad del TAR y tomar decisiones respecto a cambios del tratamiento.

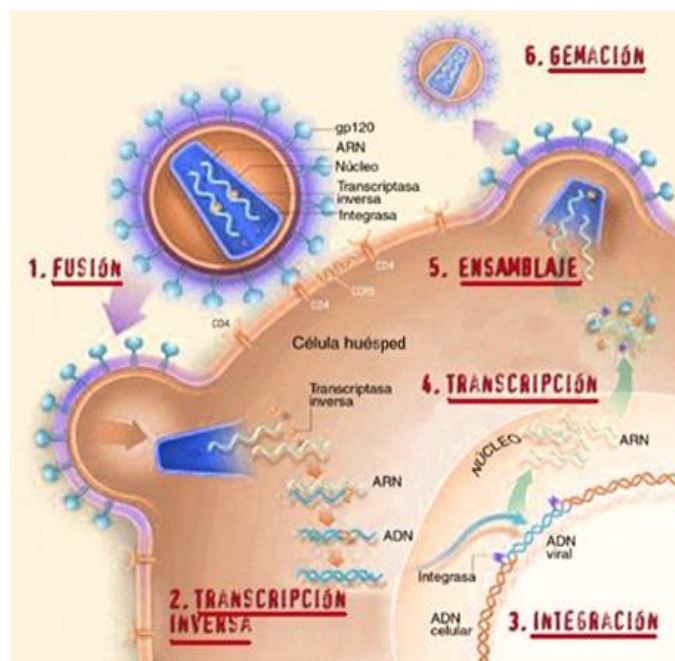
EL CICLO REPLICATIVO

Una vez que una persona contrae la infección por el VIH, el virus comienza a atacar y destruir las células del sistema inmunitario que expresan el receptor CD4. El linfocito T CD4+ es la principal célula diana de la infección por VIH, aunque otras poblaciones celulares como macrófagos y células dendríticas pueden infectarse también ya que expresan estos receptores.

El VIH emplea a estas células CD4 para reproducirse y propagarse por todo el cuerpo, destruyéndolas a su vez. Aproximadamente el linfocito T CD4 infectado se destruye en 24 horas al completar el virus un ciclo infeccioso, sin embargo, unas pocas células infectadas no son destruidas y pueden pasar a un estado de quiescencia albergando al virus en estado de latencia durante periodos muy prolongados en lo que se conoce como reservorio.

El ciclo vital del VIH se realiza en siete etapas, que son:

1. **Fusión:** El VIH se fija a los receptores CD4 en la superficie del linfocito. Los medicamentos que actúan en esta fase, impidiendo que el virus pueda fusionarse con la membrana celular, corresponden a la familia **INHIBIDORES DE LA FUSIÓN**.
2. **Entrada:** La envoltura del VIH y la membrana del



linfocito CD4 tras interaccionar permiten que algunas proteínas de la membrana del virus se unan a unos receptores CXCR4 o CCR5, lo que facilita que el VIH entre en la célula. Los medicamentos que actúan en esta etapa, impidiendo la entrada del virus, son los llamados **INHIBIDORES DE LA ENTRADA**.

3. **Transcripción inversa:** Una vez dentro de la célula CD4 el virus del VIH utiliza la TI convirtiendo el ARN viral en ADN viral. Los medicamentos que actúan inhibiendo esta enzima corresponden al grupo de Inhibidores de la TI. A su vez existen de dos clases, los **INHIBIDORES TRANSCRIPTASA INVERSA ANALOGOS NUCLEOSIDICOS (ITIAN)** y los **INHIBIDORES TRANSCRIPTASA INVERSA ANALOGOS NO NUCLEOSIDICOS (ITIANN)**.
4. **Integración:** Dentro del núcleo de la célula CD4, el virus usa la integrasa (otra enzima del VIH). Esta enzima permite al virus integrar su ADN viral en el ADN del linfocito CD4, y de esta forma poder utilizar todo el material genético de la célula CD4 huésped. Los medicamentos que actúan inhibiendo esta enzima corresponden a la familia **INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (II)**.
5. **Multiplicación:** Una vez integrado el ADN viral dentro del ADN celular del linfocito CD4, comienza a emplear el mecanismo de ese linfocito para crear cadenas de proteínas del VIH. Esas cadenas de proteínas son elementos para formar nuevas copias del VIH. En definitiva, el virus VIH integrado dentro del ADN celular utiliza la maquinaria genética de este último para reproducirse.
6. **Ensamblaje:** El nuevo ARN viral y sus proteínas víricas producidas por el linfocito CD4 se ensamblan formando una nueva copia de VIH inmaduro (aún no es infeccioso).
7. **Gemación:** El VIH inmaduro recién formado (no infeccioso) se impulsa hacia el exterior del linfocito CD4 huésped. El nuevo VIH utiliza la proteasa (otra enzima viral). Esta enzima viral actúa sobre el ARN-VIH madurándolo y formando el virus VIH final que saldrá de la célula CD4 huésped en busca

de otra célula CD4 para contagiar. Los medicamentos que actúan inhibiendo esta enzima corresponden a la familia **INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)**.

De esta forma el VIH utiliza los linfocitos CD4 para replicarse y propagarse a la vez que los consume y los aniquila.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Es importante conocer como se replica el virus dentro del organismo de la persona infectada porque esto nos permitirá entender el mecanismo de acción que tienen los distintos tratamientos antirretrovirales que se dispensan diariamente en la consulta de pacientes externos. Los medicamentos contra el VIH protegen el sistema inmunitario del paciente infectado bloqueando al virus en diferentes etapas de su ciclo vital. Estos se clasifican de forma diferente según la forma en que combaten el virus.

Cada clase de medicamentos se ha fabricado para combatir una etapa específica del ciclo vital del VIH, actuando sobre determinadas dianas terapéuticas. Una **diana terapéutica** puede definirse como el lugar del organismo donde un fármaco ejerce su acción.



En la actualidad disponemos en España de 23 fármacos con actividad antirretroviral, pertenecientes a 6 familias farmacoterapéuticas:

1. **INHIBIDORES FUSION: ENFUVIRTIDA.** Fármaco utilizado en pacientes que han sufrido fracasos terapéuticos previos (han fracasado a las primeras líneas de tratamiento). Se usa como alternativa final ya que su administración es subcutánea y diaria. Es poco utilizado.
2. **INHIBIDORES ENTRADA: MARAVIROC.** Se trata de un antagonista de los receptores CCR5 localizados en la superficie de los linfocitos. Se ha de realizar un análisis específico previo a su utilización para usarse solo en cepas de VIH que usen el receptor CCR5 y de esta forma asegurar su acción. Útil en pacientes que han sufrido fracasos terapéuticos previos. Es poco utilizado.

3. **INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO (ITIAN): ZIDOVUDINA, ESTAVUDINA, DIDANOSINA, LAMIVU-DINA, EMTRICITABINA, TENOFOVIR y ABACAVIR.** Se trata de una de las primeras familias que se sintetizaron. Son fármacos potentes que siguen siendo utilizados actualmente en primera línea de tratamiento, aunque los tres primeros están en desuso por su perfil de reacciones adversas.
4. **INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO (ITIANN): NEVIRAPINA, EFAVIRENZ, ETRAVIRINA Y RILPIVIRINA.** Los primeros en sintetizarse fueron la Nevirapina y el Efavirenz. En los últimos años se han incorporado otros dos nuevos ITIANN a este grupo, ambos de gran potencia y que están siendo muy utilizados en primera línea de tratamiento, como son la Etravirina y sobre todo la Rilpivirina.
5. **INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (II): RALTEGRAVIR, DOLUTEGRAVIR y ELVITEGRAVIR.** Una de las últimas familias en incorporarse al arsenal terapéutico que están consiguiendo grandes resultados clínicos utilizándose conjuntamente con los ITIAN. Se han posicionado en las guías clínicas como alternativas a las otras familias en el TAR de primera línea. El Elvitegravir último en comercializarse utiliza Cobicistat como potenciador (este concepto se explica en el siguiente punto dedicado a los IP).
6. **INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP): SAQUINAVIR, TIPRANAIVIR, ATAZANAVIR, FOSAMPRENAVIR, LOPINAVIR, RITONAVIR, DARUNAVIR.** En esta familia encontramos muchos fármacos pero que han ido dejándose de utilizar por su toxicidad, principalmente alteraciones gastrointestinales. Actualmente los más utilizados son el Atazanavir y el Darunavir. Ambos utilizan potenciadores que permiten que los niveles en sangre de los IP se mantengan más tiempo en cifras óptimas consiguiendo mayor efectividad con menos dosis, reduciéndose también así los efectos secundarios. Como potenciadores del efecto de los IP se suelen utilizar el **Ritonavir** y el **Cobicistat**.

❖ INHIBIDORES FUSION/ENTRADA

Principio activo	Abreviatura	Dosis	Obs	Marca comercial
Maraviroc	MVC	150, 300 ó 600mg BID dependiendo de la sinteracciones con otros fármacos	Con o sin comida	Celsenti®
Enfuvirtida	ENF	900 mg BID	Subcutáneo	Fuzeon®

Nota: BID: administración dos veces al día.

❖ INHIBIDORES TRANSCRIPTASA INVERSA ANALOGOS NUCLEOSIDICO

Principio activo	Abreviatura	Dosis	Obs	Marca comercial
Zidovudina	AZT	250-300 mg BID		Zidovudina, Retrovir®
Didanosina	ddl	>60kg: 400mg QD <60kg:250mg QD	Ayunas	Videx®
Estavudina	d4T	<60kg:30mg BID >60kg:40mg BID		Zerit®
Lamivudina	3TC	300mgQD		Epivir®, Lamivudina EFG
Emtricitabina	FTC	200mgQD		Emtriva®
Abacavir	ABC	300mg BID 600mgQD		Ziagen®
Tenofovir	TDF	300mgQD	1 comp=245 mg tenofovir disoproxil	Viread®
Tenofovir +emtricitabina				Truvada®
Abacavir+lamivudina				Kivexa®
Zidovudina +lamivudina				Combivir®
Abacavir+lamivudina +zidovudina				Trizivir®

COMBOS

Nota: QD: administración una vez al día.

❖ INHIBIDORES TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANALOGOS NUCLEOSIDICO

Principio activo	Abreviatura	Dosis	Obs	Marca comercial
Nevirapina	NVP	200mgQDx 14 días seguidas de 200mg BID o 400mg QD		Viramune® Viramune QD®
Efavirenz	EFV	600mgQD	Tomarlo con el estómago vacío Al acostarse	Sustiva®
Etravirina	ETR	200mg BID	Dispersable en agua	Intelence®
Rilpivirina	RPV	25mgQD		Edurant®

Nota: Existen combos de 2 ITIAN +1 ITIANN: Atripla® (TDF/FTC/EFV) y Eviplera® (TDF/FTC/RPV).

❖ INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

Principio activo	Abreviatura	Dosis	Observacion	Marca comercial
Raltegravir	RAL	400 mg BID	Con o sin comida	Isentress®
Dolutegravir	DOL	50 mg QD/BID	Preferible con comida	Tivicay®
Dolutegravir (en combo con ABC + 3TC)	DOL	50/600/300 mg QD	Con o sin comida	Triumeq®
Elvitegravir (en combo con TDF ó TAF + FTC)	EVG	150/200/245 mg QD	Con comida	Stribild® (si TDF) ó Genvoya® (si TAF)

COMBOS

❖ INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Principio activo	Abreviatura	Dosis	Obs	Marca comercial
Lopinavir/Ritonavir (RTV actúa como potenciador del LPV)	LPV/RTV	400 mg BID 800mg QD	Con o sin comida	Kaletra®
Atazanavir	ATV	400mg QD 300mg BD (Ritonavir)	Con comida	Reyataz®
Atazanavir/Cobicistat (Cobi actúa como potenciador del ATV)	ATV/Cobi	300 mg QD	Con comida	Evotaz®
Darunavir	DRV	800mg QD 600mg BID (pretratados)	Con comida	Prezista®
Darunavir/Cobicistat (Cobi actúa como potenciador del DRV)	DRV/Cobi		Con comida	Rezolsta®
Fosamprenavir	FPV	700mg BID	Con o sin comida	Telzir®
Saquinavir	SQV	1000mg BID	Con comida grasa	Invirase®
Tipranavir	TPV	500mg BID	Con comida	Aptivus®
Indinavir	IDV	800mg TID	Si no potenciado: en ayunas	Crixivan®

EFFECTOS ADVERSOS

Entendemos por efecto adverso cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a las dosis habituales de tratamiento, es decir que se producen durante el uso adecuado del fármaco.

A continuación, vamos a describir de forma breve los efectos adversos que se pueden presentar por familia de antirretroviral o por fármaco:

El daño mitocondrial aparece como mecanismo responsable final de la toxicidad de los ITIAN principalmente, produciendo acidosis láctica, neuropatías periféricas, toxicidad hepática y pancreatitis. Los trastornos metabólicos ocasionados frecuentemente por los IP, consisten en hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina (ocasionando diabetes) y redistribución de la grasa corporal. También en este grupo son característicos los trastornos intestinales, sobre todo con LPV/RTV.

ESPECÍFICOS DE CLASE

- ITIAN

- Daño mitocondrial
- Daño renal

- ITINAN

- Reacciones hipersensibilidad. Rash

- IP

- Trastornos metabólicos
- Lipodistrofia

- INHIBIDORES FUSIÓN

- Reacciones sitio inyección

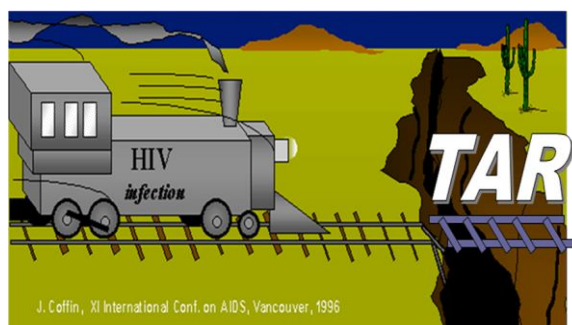
Los efectos adversos más destacables por fármaco son:

- **Zidovudina (AZT):** Anemia e hiperpigmentación.
- **Didanosina (DDI):** Pancreatitis, hepatitis y neuropatías periféricas
- **Estavudina (D4T):** Pancreatitis, hepatitis y neuropatías periféricas
- **Tenofovir (TDF):** Deterioro renal y óseo. Se ha desarrollado una nueva formulación de TDF, el tenofovir alafenamida (TAF), que ha demostrado una eficacia similar a TDF con mejores datos en seguridad que sugieren un menor deterioro renal y óseo comparado con TDF.
- **Abacavir (ABC):** Exantema y/o hipersensibilidad (relacionada con el HLA-B*5701, de ahí su determinación previa en laboratorio antes de utilizarlo).
- **Efavirenz (EFV):** Alteraciones neuropsiquiátricas (para reducirlas se recomienda tomar con estómago vacío al acostarse)
- **Nevirapina (NVP):** Exantema y/o hipersensibilidad.
- **Atazanavir (ATV):** Hiperbilirrubinemia.

INICIO DE TRATAMIENTO

Previo al inicio del tratamiento se realizará una historia clínica completa incluyendo una evaluación del riesgo cardiovascular, comorbilidades, hábitos sexuales y uso de drogas. Es fundamental realizar una evaluación exhaustiva de la medicación concomitante, incluyendo fármacos no prescritos y productos de herboristería o alternativos, para prevenir o detectar posibles interacciones con los fármacos utilizados para tratar las comorbilidades y el TAR.

Existen dos factores a tener en cuenta en el paciente VIH+, la CVP y el valor de linfocitos CD4/ μ l. Usando el simbolismo de un tren que se dirige hacia el abismo, la CVP representaría la velocidad del tren y los linfocitos CD4 la distancia hasta el abismo.



Según todas las recomendaciones actuales se debe iniciar TAR independientemente del nivel de CD4. Como terapia de inicio se recomienda utilizar las combinaciones de **2 ITIAN + 1 ITINN**, **2 ITIAN + 1 IP/potenciado** o **2 ITIAN + 1 Inhibidor de la Integrasa**.

El TAR es una combinación de medicamentos contra el VIH por lo menos de dos familias diferentes, lo cual es muy eficaz para prevenir la multiplicación del virus. El TAR no puede curar la infección por el VIH, pero si ayuda a las personas que lo tienen a vivir una vida más larga y sana, reduciendo además el riesgo de transmisión del VIH. Por tanto, el objetivo fundamental del TAR es suprimir la replicación viral de forma rápida y prolongada, es decir, alcanzar y mantener en el tiempo la carga viral plasmática del VIH en niveles indetectables. De esta forma al suprimir la replicación viral, se reduce el riesgo de resistencia del virus y la destrucción del sistema inmune, limitando la progresión clínica de la enfermedad (prevención de eventos oportunistas o de otro tipo) y mejorando la calidad de vida del paciente VIH.

Estos objetivos son fácilmente alcanzables en los tratamientos de inicio pero pueden ser difíciles de mantener a medio o largo plazo. A pesar de la gran eficacia de los fármacos antirretrovirales disponibles en la actualidad, sabemos que un porcentaje no desdeñable de pacientes fracasa al TAR. Cuando un tratamiento ha fracasado es más difícil tener éxito con el siguiente, requiriendo ajustar el nuevo TAR a las posibles resistencias, efectos adversos y condiciones especiales del paciente. Por ello hay que intentar por todos los medios que el TAR inicial no fracase o si se produce el fracaso, éste se dé lo más tarde posible en el tiempo.

Existen casos especiales en la utilización del TAR, estos son:

1. **Profilaxis Post-Exposición (PPE):** El riesgo de transmisión de VIH difiere en función del fluido al que se exponga el paciente. La PPE se plantea como una estrategia de prevención secundaria basada en un TAR, siendo la opción preferente **TDF/FTC + RAL** (2 ITIAN + 1 Inhibidor de la Integrasa).
2. **Tratamiento en el embarazo y el parto.** El TAR está indicado en todas las gestantes, independientemente del número de linfocitos CD4+ y de la CVP que presenten. El TAR de elección es TDF/FTC o ABC/3TC + LPV/r ó ATV/r. En el caso que la paciente presente una CVP >1000 cop/ml en el momento del parto se deberá realizar tratamiento intraparto con ZDV por vía intravenosa e incluso realizar cesárea programada en la semana 38.

Las madres deben abstenerse de lactar a sus hijos y deberán alimentarlos con una fórmula adaptada o bien mediante programas de donación de leche materna de madres no contagiadas por VIH y/o de bancos de leche.

Factores que influyen en el fracaso terapéutico

Las causas o factores que influyen en el fracaso terapéutico pueden depender del **paciente, del fármaco o del virus**.

- A. Entre las causas que dependen del paciente la más frecuente es la **falta de adherencia** o el abandono del tratamiento como situación extrema. La adherencia al tratamiento se define como la capacidad del paciente para implicarse adecuadamente en el cumplimiento del TAR. En los países desarrollados solo el 50% de los pacientes crónicos cumplen con su tratamiento. Para optimizar la adherencia del paciente al tratamiento es fundamental la colaboración de todo el equipo multidisciplinar que atiende a los pacientes (médicos, farmacéuticos, enfermería). Antes de iniciar el tratamiento se debe identificar los factores modificables que pueden condicionar la no adherencia y ajustar el tratamiento a la medida de cada paciente. La adherencia suele disminuir con el tiempo por lo que es importante insistir en cada visita en este aspecto.

Existen varios métodos para medir la adherencia, que se clasifican en métodos directos e indirectos. Todos tienen sus ventajas e inconvenientes. Los **métodos directos** consisten en medir la cantidad de fármaco que hay en muestras biológicas, pero estos resultan caros y poco aplicables en nuestro ámbito de trabajo.

Los **métodos indirectos** son los más utilizados, aunque tienen la desventaja de que son poco objetivos, ya que la información que utilizan suele provenir del enfermo y en general sobreestiman la adherencia al tratamiento. Dentro de los métodos indirectos tenemos la entrevista personalizada, como es el caso del **test de Morisky-Green o el test de Haynes-Sackett**. Otros métodos indirectos son el cálculo de la adherencia a través del **registro de dispensación de medicación**, este método resulta ser el más sencillo y el más utilizado en nuestro medio. Presenta como limitación que no tiene en cuenta si comparte medicación con otro paciente (por ejemplo su pareja) o si retira medicación en otro hospital. En general se recomienda el uso combinado de dos métodos

indirectos para evaluar la adherencia de forma más precisa, como es el registro de dispensaciones y el test de Morisky-Green.

$$\% \text{ adherencia (en base al registro de dispensaciones)} = (\text{número unidades totales dispensadas} / \text{número unidades totales previstas}) * 100$$

Se incluyen las unidades dispensadas desde la primera fecha estudiada hasta la última dispensación. Se recomienda estudiar como mínimo periodos de 3 meses en fases iniciales y de 6 meses en fases más avanzadas.

Una vez iniciado el tratamiento se debe hacer un seguimiento estrecho para identificar de forma precoz la falta de adherencia e intervenir sobre ella a fin de evitar el desarrollo de resistencias y la aparición de fracaso terapéutico. La baja adherencia al TAR condiciona niveles subóptimos de fármaco lo que favorecería la aparición de resistencias al TAR.

Test de Morisky-Green (valora si el paciente adopta actitudes correctas en relación con la terapéutica):

- ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?
- ¿Toma los medicamentos a la hora indicada?
- Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
- Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomarla?

Para considerar una buena adherencia, la respuesta de todas las preguntas debe ser adecuada (no, si, no, no)

B. Entre las causas que dependen del fármaco se consideran la **falta de potencia, los efectos adversos, la posología, la barrera genética** (hay fármacos antirretrovirales que tienen mayor riesgo a desarrollar resistencias cuando los pacientes son malos cumplidores) y las **interacciones** con otros medicamentos que nos pueden reducir la absorción del TAR o su acción.

C. Entre las causas que dependen del virus el aspecto más importante es la aparición de **mutaciones de resistencia** frente al TAR. Las resistencias aparecen cuando el virus sigue replicando en presencia de un fármaco o fármacos cuya potencia es insuficiente para suprimir la replicación.

Es importante identificar precozmente los factores relacionados con el fracaso terapéutico y desarrollar estrategias que permitan actuar sobre ellos con el fin de modificar los que sean susceptibles. Las medidas que han demostrado ser más eficaces:

- Reforzar la adherencia. El paciente debe estar dispuesto a tomar de forma correcta el tratamiento, conocer los posibles efectos adversos, establecer una relación de colaboración con el equipo sanitario que lo va a tratar disponiendo de un fácil acceso a este.
- Tratar las comorbilidades, evitando interacciones farmacológicas que disminuyan la eficacia del TAR o incrementen su toxicidad.
- Prevenir y tratar los efectos adversos de forma precoz.

BIBLIOGRAFIA

1. Gallo RC, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984; 224: 497-500
2. Montero Alonso M. Infecciones por retrovirus (VIH). Epidemiología, aspectos patogénicos y formas clínicas. *Medicine* 2010. Vol 10. Nº59
3. WHO 2011. Global health sector strategy on HIV/AIDS 2011-2015.
4. ONUSIDA 2014. Llegar a Cero: Estrategia del Programa Conjunto de las Naciones.
5. OMS 2007. «Estrategia mundial de prevención y control de las infecciones de transmisión sexual 2006–2015: romper la cadena de transmisión
6. Plan Estratégico Prevención y control de la infección por VIH y otras infecciones de transmisión sexual 2013-2016. Ministerio de Sanidad 2015
7. Alcamí J. Ciclo replicativo del VIH. Dianas terapéuticas consolidadas y dianas potenciales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 Supl 12:3-10
8. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enero 2016
9. Documento consenso para el seguimiento infección por el VIH en la reproducción, embarazo, parto y profilaxis transmisión vertical del niño expuesto. Grupo expertos Secretaria Plan nacional sobre el sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)
10. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization, 2003
11. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Junio 2008
12. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74
13. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Hackett BC, Taylor PW, Roberts RS. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *The Lancet* 1975;1:1205-7
14. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychologic variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13 (13):1763-9.
15. Guía de resistencia a los antirretrovirales 2013. Red de investigación en Sida (RIS)

