

Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y su tratamiento: enfoque social sobre su evolución y acceso

Sandra Treviño Pérez

Así era antes:

A finales de la década de 1970, el mundo se enfrentaba ante un enigma que amenazaba en especial a poblaciones específicas y ante el cual se planteaban múltiples interrogantes; la primera de ellas era saber si existía un denominador común para explicar el elevado número de enfermedades oportunistas que ocurrían en hombres que tienen sexo con hombres. Los reportes de casos de personas jóvenes con enfermedades como candidiasis oral y esofágica, neumonía por *Pneumocystis carinii* y sarcoma de Kaposi se sucedían sin encontrar asociación con algún factor más allá de las características de las personas primordialmente afectadas, así como del área geográfica donde se detectaron los primeros casos. En 1981, los Centros de Control de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos encendían las alarmas con la publicación de 5 casos de personas jóvenes con neumonía por *Pneumocystis carinii*.¹ Las personas afectadas eran jóvenes que tenían sexo con hombres y, al realizarse pruebas de laboratorio, se encontró una baja cifra de linfocitos T CD4; la evolución era rápidamente hacia el deterioro, ocurriendo la muerte en pocos meses.

Aunque aún no se había conseguido identificar al agente causal, para 1982 se reconocía que debería existir una relación entre los casos reportados, llegando por primera vez a acuñarse el término de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (sida). En México, el primer caso de infección por el VIH se publicó en 1983, aunque no se reconoció oficialmente por el gobierno de México sino hasta 1985.

El descubrimiento en 1984 del agente causal de la enfermedad por los médicos franceses Luc Montagnier y Françoise Barré-Sinoui significó un

¹ "Pneumocystis Pneumonia", *Morbidity and Mortality Weekly Report* 30, no. 21 (1981), 1-3. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm.

avance sustancial para el diagnóstico, y más tarde, para el tratamiento, pero para la utilización del primer medicamento antirretroviral (ARV) faltaban aún varios años, y mientras tanto, sin un tratamiento eficaz, la situación por la que atravesaban las personas afectadas e incluso el personal médico a cargo era bastante complicada. Cada vez acudían más pacientes a buscar atención y frecuentemente eran recibidos en una etapa avanzada. En esos primeros años la proporción de personas hospitalizadas era, por mucho, mayor a la de las personas que se atendían en consulta externa, y debido a la ausencia de un medicamento contra el virus, el tratamiento —en muchas ocasiones complejo, tanto desde el punto de vista médico como psicosocial— se dirigía hacia las enfermedades oportunistas.

Debido a la condición de deficiencia inmunológica, los pacientes frecuentemente se atendían en habitaciones aisladas, siendo revisados por personal con equipos de protección completos que, si bien tenían como objeto evitar contagiar a los pacientes con infecciones hospitalarias, al mismo tiempo incrementaban la sensación de aislamiento, lo que afectaba el ánimo de las personas. Lo anterior, aunado al desconocimiento de los mecanismos de transmisión, tuvo un efecto importante en la estigmatización de las personas que viven con VIH (PVV). En México no se había establecido un perfil de médico tratante, así que fueron inicialmente médicos infectólogos los encargados de la atención de los pacientes. A estos se sumaron otros especialistas: primero, internistas, pero también hematólogos, oncólogos, epidemiólogos y todo aquel que tuviera interés en el área.

Una luz en el camino: la aparición de la zidovudina

La zidovudina (ZDV) —también llamada AZT por la abreviatura de su fórmula, azidotimidina—, se sintetizó por primera vez en 1964 por el científico estadounidense Jerome Phillip Horwitz y su primer uso fue como medicamento para el cáncer; sin embargo, cayó en el olvido por décadas ante la falta de resultados. En 1986, Mitsuya et al.² encontraron que esta droga tenía efecto antirretroviral, siendo la primera en demostrar beneficios de algún tipo en el

² M. A. Fischl et al. "Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS -related complex. AZT Collaborative Working Group", *JAMA* 17, no. 262 (1989), 2405-2410.

tratamiento de las PVV en etapa avanzada. En un estudio realizado en 19 pacientes con el entonces llamado “Complejo relacionado al sida” (ARC por sus siglas en inglés), se encontró que la ZDV tenía efectos virostáticos con pocos efectos secundarios.

A partir de este hallazgo, se llevaron a cabo gran cantidad de ensayos clínicos que, como criterio de inclusión principal, requerían de pacientes en etapa avanzada. Años más adelante se iniciaría el debate sobre el momento ideal para el uso de la ZDV. Este criterio, al igual que muchos otros en el VIH, tuvo un movimiento pendular a lo largo del tiempo. Un ejemplo del efecto de la ZDV en la salud de las PVV es el estudio clásico de Fischl et al.,³ en el que se incluyeron 282 pacientes en etapa avanzada de sida manifestada por historia de neumonía por *Pneumocystis carinii* o por tener complejo relacionado al sida. La mitad de los pacientes recibió ADV a la dosis de 250 mg cada 4 horas por 24 semanas y la otra mitad recibió un placebo. Al término del estudio, fallecieron 19 pacientes en el grupo del placebo, en comparación con uno en el grupo de ZDV; en lo que respecta a las infecciones oportunistas, 45 pacientes del grupo del placebo desarrollaron alguna enfermedad en comparación con 24 del grupo del placebo. La sobrevivida a 24 meses fue de 98% para el grupo de ZDV, en tanto que las personas asignadas al placebo tuvieron una sobrevivida de 78%. Un hallazgo relevante fue que las diferencias en mortalidad y morbilidad eran mayores durante las primeras 6 semanas de tratamiento; lo mismo ocurría con los linfocitos CD4, que inicialmente se elevaban para posteriormente disminuir, incluso a niveles basales, después de la semana 12 de tratamiento. Un efecto benéfico adicional del tratamiento con ZDV era la mejoría de tipo neurológico en las personas que tenían encefalopatía por el VIH.

Si bien los beneficios fueron a corto plazo y se registraron enfermedades oportunistas en cierta cantidad dentro del grupo de la ADV, era la primera vez que se veía la luz para una enfermedad que no tenía cura. Es de destacar que se logró la aprobación por parte de la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos en un tiempo récord, algo nunca antes visto, pero necesario por los efectos devastadores de la enfermedad.

En México, el uso de ZDV se inició en 1992, siendo el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) el primero en incorporarlo. Como se observa en el artículo de Fischl citado, la dosis a la que se administraba era muy alta, en comparación con la dosis actual de 250 mg cada 12 horas, por lo que era frecuente —al

³ Ídem.

igual que en otras partes del mundo — la toxicidad del medicamento. Pese a la mejoría lograda en los pacientes, la mortalidad continuaba elevada, así como el número de hospitalizaciones, debido a enfermedades oportunistas, incluyendo las infecciosas y las de tipo neoplásico. Los efectos de la ZDV eran transitorios, por lo que era fundamental el tratamiento de las enfermedades oportunistas para lograr la sobrevida de los pacientes. Debido a la prevalencia de enfermedades como el citomegalovirus, la calidad de vida se veía deteriorada, ya que los pacientes se veían obligados a la utilización de catéteres permanentes para la aplicación diaria de medicamentos como el ganciclovir, que en aquel momento era únicamente para uso intravenoso. Tanto médicos como pacientes se adaptaron a esta situación, y no era infrecuente que existieran salas adaptadas para la infusión de medicamentos como el propio ganciclovir, así como para la nutrición parenteral de los pacientes con el llamado síndrome de desgaste, para la anfotericina utilizada en las infecciones por hongos a nivel sistémico o incluso para la infusión de quimioterapia para aquellos afectados por linfoma o por sarcoma de Kaposi, que eran muy frecuentes.

Contrastaba con el impacto de la enfermedad la actitud positiva de las PVV, así como la solidaridad y el compañerismo entre los pacientes y el personal de la salud a cargo, incluyendo al médico y al de enfermería.

Aprendiendo sobre la marcha: la aparición de la terapia con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos

Al advenimiento de la ADV siguieron nuevos medicamentos ARV dirigidos contra el mismo blanco enzimático; es decir, la transcriptasa reversa. Tanto la ZDV como los medicamentos que aparecerían en los siguientes años pertenecen al grupo de los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos o ITRAN. El mecanismo de acción de estos primeros ARV era la inhibición de la replicación del virus a nivel de la timidina, por lo que se les conoce genéricamente como ITRAN timidínicos. Es importante esta clasificación, ya que los efectos adversos que aparecerían posteriormente estaban ligados a este mecanismo de acción.

Dos medicamentos aparecieron entre 1993 y 1994, la didanosina (ddI) y la zalcitabina (ddC). En un inicio, estos fármacos se utilizaron en monoterapia sin resultados concluyentes, hasta que en 1995 se dieron a conocer los resulta-

dos del estudio ACTG 175⁴ y del Delta,⁵ los cuales mostraban que la combinación de 2 ITAN —en este caso ZDV + ddI o ddC— era superior a la monoterapia con ZDV en términos de progresión de la enfermedad. En el estudio Delta, sin embargo, se encontraba que los beneficios de la terapia combinada eran menos significativos cuando los pacientes tenían uso previo de la ZDV en monoterapia, lo cual se explicaría más adelante por la existencia de la resistencia cruzada.

Posteriormente, un nuevo y potente ITAN también timidínico hizo su aparición: la estavudina o d4T, la cual fue uno de los medicamentos con mayor potencia antiviral para ese momento. Algunos estudios demostraban⁶ mayor retraso en la progresión clínica para los pacientes que tomaban d4T en comparación con aquellos que tomaban ZDV; sin embargo, desde el inicio de su utilización existía mayor prevalencia de neuropatía y de elevación de las transaminasas hepáticas en los pacientes con d4T en comparación con los usuarios de ZDV, efecto que se debía a la toxicidad mitocondrial que se demostraría tiempo después.

Al igual que con la ZDV, en México se tuvo rápido acceso a estos medicamentos, entre 1995 y 1996, y se adoptó rápidamente la estrategia de la terapia combinada. En la vida real, los resultados eran similares a los de los ensayos clínicos: se observaba una mejoría en la sobrevida en comparación con el uso de la ZDV en monoterapia, pero continuaba elevada la mortalidad y eran aún prevalentes las enfermedades oportunistas. Los efectos adversos relacionados a los medicamentos ya eran evidentes, incluyendo la lipoatrofia y la neuropatía, pese a lo cual los pacientes se adherían al tratamiento al ser esta su única opción. Al tener un limitado arsenal terapéutico, la estrategia de tratamiento era utilizar 2 ITAN y modificarlos con base en la respuesta al tratamiento; la evaluación de la eficacia se basaba en la mejoría o el deterioro clínico y en la cifra de linfocitos CD4, que para entonces era el único marcador subrogado de la enfermedad.

⁴ S. M. Hammer et al. "A Trial Comparing Nucleoside Monotherapy with Combination Therapy in HIV-Infected Adults with CDR Cell Counts from 200 to 500 per Cubic Millimeter", *The New England Journal of Medicine*, no. 335 (1996), 1081-1090.

⁵ The Delta Coordinating Committee. "Delta: a randomized double-blind controlled trial comparing zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals", *The Lancet*, no. 348 (1996), 283-291.

⁶ G. J. Moyle y B. G. Gazzard. "The role of stavudine in the management of adults with HIV infection", *Antiviral Therapy*, no. 4 (2 de diciembre de 1997), 207-218.

El último ITN al que se tuvo acceso en la década de 1990 fue la lamivudina (LMV), también conocida como 3TC. En 1997, el estudio CAESAR⁷ demostraba los beneficios de la adición de la LMV al régimen con ZDV, además de un efecto del fármaco sobre la actividad de la ZDV. El uso de la LMV también se incorporó rápidamente en México, continuando de forma lenta la mejora en la sobrevida y en la presencia de las enfermedades oportunistas. Un claro ejemplo de la efectividad de los medicamentos era el tiempo en los ensayos clínicos, que se incrementaron hasta 52 semanas, cuando los primeros estudios estaban planeados a 24 semanas.

La esperanza llega: la terapia antirretroviral altamente activa, inicio de la utilización con inhibidores de proteasa y medicamentos inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos

A partir de la descripción de la dinámica viral por David Ho en 1995,⁸ se hizo evidente que el tratamiento ARV debía ser potente para poder suprimir la replicación del virus plasmático, y que, además, esta terapia debía iniciarse cuando el paciente aún no presentaba deterioro inmunológico, es decir, de forma temprana. Esta estrategia de tratamiento se conoció como *Early and Hard*. En 1996, se inició el uso abierto de los Inhibidores de la Proteasa (IP) en Estados Unidos y Europa. En México, el uso generalizado de combinaciones con IP ocurrió hasta 1997. Los primeros IP que fueron aprobados por la FDA para uso clínico en pacientes con infección por el VIH fueron el saquinavir en cápsula de gel duro (SQV-CGD) y, posteriormente, el saquinavir en cápsula de gel blando (SQV-GCB), el indinavir (IDV), y el ritonavir (RTV); posteriormente se agregarían a la lista el nelfinavir (NFV), y más recientemente el amprenavir (APV) y el lopinavir (ABT378/r).

⁷ CAESAR Coordinating Committee. "Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial", *The Lancet*, no. 349 (1997): 1413-1421.

⁸ D. D. Ho. "Time to hit HIV early and hard", *The New England Journal of Medicine*, no. 333 (1995), 450-451.

Estudios como el Merck 039⁹ y el SV 14604,¹⁰ demostraron que la combinación de 2 ITRAN + 1 IP producía supresión significativa de la replicación del VIH, en comparación con la lograda con la combinación de 2 ITRAN o la monoterapia con algún fármaco. Por su actividad antiviral, la combinación de 2 ITRAN + 1 IP se conoció a partir de ese momento como TARAA (o HAART por sus siglas en inglés), aunque posteriormente otras combinaciones demostrarían actividad con potencia antiviral comparable.

En la época en que el estándar de oro del tratamiento ARV incluía un IP, existía el debate sobre cuál de estos IP poseía mayor eficacia clínica y de laboratorio. Diversos estudios demostraron que cualquier combinación resultaba efectiva, y que, en general, la respuesta era inversamente proporcional al número de fármacos previamente administrados; es decir, se confirmaba que la terapia triple era superior a la terapia doble como se demostró en el estudio ACTG 320,¹¹ donde se evaluó la efectividad de la combinación de ZDV-3TC-IDV en comparación con un esquema de ZDV-3TC. En este estudio se encontró que el riesgo relativo de presentar progresión a sida o muerte era mayor en el grupo de terapia doble. Otro estudio realizado por Gulick et al. demostró que la combinación de ZDV-3TC-IDV era también efectiva en pacientes con experiencia a tratamiento previo con ZDV.¹²

Con respecto a los estudios con SQV, el SV14604 fue el primer estudio que demostró beneficio clínico del uso de los IP. En este caso, el esquema a evaluar era ZDV-ddC-SQV/CGD en comparación con ZDV-ddC. Al término del seguimiento, se encontró que 14% del grupo de terapia doble había presentado progresión al deterioro en comparación con 8% del grupo de terapia triple

⁹ M. Hirsch et al. "A randomized controlled trial of indinavir, zidovudine and lamivudine in adults with advanced immunodeficiency virus type 1 infection and prior antiretroviral therapy", *The Journal of Infection Diseases*, no. 180 (1999), 659-666.

¹⁰ A. C. Collier et al. "Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine and zalcitabine", *The New England Journal of Medicine*, no. 334 (1996), 1011-1017.

¹¹ S. M. Hammer et al. "A Controlled Trial of Two Nucleoside Analogues plus Indinavir in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection and CD4 Cell Counts of 200 per Cubic Millimeter or Less", *The New England Journal of Medicine*, no. 337 (1997), 725-733.

¹² R. M. Gulick et al. "Treatment with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection and Prior Antiretroviral Therapy", *The New England Journal of Medicine*, no. 337 (1997), 734-739.

($p < 0.001$). Es importante señalar que tanto en este estudio como en el Merck 039, la diferencia de mortalidad y morbilidad entre los grupos hizo que a todos los pacientes se les modificara el tratamiento a terapia triple. El concepto de terapia triple prevalecería en los siguientes años aun con el desarrollo de nuevos fármacos, y se conservó hasta hace poco tiempo el paradigma de la combinación de 2 ITAN + un tercer agente como el estándar de oro del tratamiento ARV. Después de SQV/CGD, se mejoró la formulación a cápsulas de gel blando (SQV/CGB), lo que disminuyó la carga de medicamentos, ya que a diferencia de las cápsulas de gel duro, el SQV/CGB podía administrarse dos veces al día; su eficacia se demostró en el estudio CHEESE.¹³

Aunque fue el primer IP utilizado en el contexto de estudios de laboratorio, el ritonavir (RTV) fue el tercer inhibidor aprobado por la FDA. Los estudios que demostraron la efectividad in vitro de este medicamento datan desde 1995.¹⁴ Si bien es un medicamento de gran potencia, los efectos adversos gastrointestinales limitaron su utilización a dosis plenas, además de la dosis de 6 cápsulas cada 12 horas; el medicamento continúa en uso, pero ahora en dosis bajas, solo para mejorar los niveles en sangre de otros IP.¹⁵ Otro IP que fue ampliamente utilizado es el nelfinavir (NFV), que cayó en desuso desde principios de la década de los 2000, debido a problemas de fabricación además de no ser susceptible de ser potenciado con RTV.

Desde el inicio de la utilización de la TARAA a base de IP en 1997, ya eran tangibles los beneficios clínicos, pues se observaba que un menor número de pacientes requería hospitalización y que comenzaban a disminuir las enfermedades oportunistas. Fue en 1998 que el beneficio del uso de los IP quedó plenamente demostrado en cohortes clínicas, como en el estudio de Palella et

¹³ C. Cohen et al. "Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as a part of a triple therapy (CHEESE Study)", *AIDS*, no. 13 (1999), F53-F58.

¹⁴ M. Markowitz et al. "A Preliminary Study of Ritonavir, an Inhibitor of HVI-1 Protease, to Treat HIV-1 Infection", *The New England Journal of Medicine*, no. 333 (1995), 1534-1539.

¹⁵ J. K. Rockstroh et al. "Efficacy and safety of twice daily first line ritonavir/indinavir plus double nucleoside combination therapy in HIV-infected individuals", *AIDS*, no. 14 (2000), 1181-1185; E. H. Gisolf et al. "The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine", *AIDS*, no. 14 (2000), 405-413; D. W. Cameron et al. "Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection", *AIDS*, no. 13 (1999), 213-224.

al.,¹⁶ el de la cohorte de Euro Sida¹⁷ y el estudio de Vittinghoff et al.¹⁸ El estudio de Palella fue realizado con pacientes de varias clínicas urbanas en Estados Unidos, y se midió la mortalidad en relación al uso de IP; este autor encontró que la relación entre ambos factores era inversamente proporcional. También en este estudio, quedó demostrada la disminución en la incidencia de enfermedades oportunistas, como citomegalovirus, neumocistosis y complejo por micobacterias atípicas, lo que permitió la suspensión de las profilaxis para citomegalovirus¹⁹ y para *Pneumocystis carinii*²⁰ de forma segura.

Una desventaja de los IP era el alto número de tabletas al día; por ejemplo, el IDV requería de 2 cápsulas cada 8 horas con abundantes líquidos, en tanto que la dosis del SQV en CGB en 1998 era de 6 cápsulas cada 8 horas. Esta situación mejoró cuando el RTV se incorporó a dosis bajas, y sua eficacia quedó demostrada entre 1999 y 2000,²¹ cuando emergió el concepto de los IP reforzados.

Pese al éxito observado con la terapia a base de IP, desde mediados de 1998 se hacen patentes dos problemas: la falla de los esquemas ARV con IP, y la resistencia cruzada. Es entonces cuando entran en escena los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Análogos de Nucleósidos o ITNAN, y posteriormente otro tipo de combinación de 3 ITNAN, que se denominaron como terapias “ahorradoras”, o “preservadoras” de IP.

¹⁶ F. J. Palella et al. “Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advance Human Immunodeficiency Virus Infection”, *The New England Journal of Medicine*, no. 338 (1998), 853-860.

¹⁷ A. Mocroft et al. “Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. Euro Sida Study Group”, *The Lancet*, no. 352 (1998), 1725-1730.

¹⁸ E. Vittinghoff et al. “Combinations antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality”, *The Journal of Infection Diseases*, no. 179 (1999), 717-720.

¹⁹ S. M. Withcup et al. “Discontinuation of anti cytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis”, *JAMA*, no. 282 (1999), 1633-1637; C. Tural et al. “Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients”, *The Journal of Infection Diseases*, no. 177 (1998), 1080-1083.

²⁰ H. Furrer et al. “Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy”, *The New England Journal of Medicine*, no. 340 (1999), 1301-1306.

²¹ J. Condra et al. “Genetic correlates of virological response to an indinavir-containing salvage regimen in patients with nelfinavir failure”, *Antiviral Therapy*, no. 4 (1999), 63; P. Tebas et al. “Virologic responses to a ritonavir-saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir”, *AIDS*, no. 13 (1999), F23-F28.

En 1998 existían básicamente 3 fármacos del tipo de los ITRNN: la nevirapina (NVP), la delavirdina (DLV) y el efavirenz (EFV). En México, el uso abierto de estos medicamentos se inició en 1999.

En forma general, los ITRNN se utilizaron en combinación con 2 ITRAN, encontrando resultados similares: los 3 fármacos eran eficaces en términos de disminución de la carga viral. Los resultados eran más evidentes cuando no se habían utilizado previamente medicamentos ARV, y en el caso de la NVP y de la DLV, la eficacia era mayor cuando la carga viral era menor a 100,000 copias. La DLV cayó en desuso por las interacciones farmacológicas, así como por la carga de tabletas, en tanto que la NVP y el EFV continúan en uso clínico, si bien este es cada vez más acotado debido al surgimiento de nuevas y mejores opciones de tratamiento. A partir de 2001, el EFV, en combinación con 2 ITRAN, se consideró el medicamento preferido en las diferentes guías nacionales e internacionales a raíz de los resultados del estudio ACTG 384.²² Este estudio comparaba 5 grupos de tratamiento, 2 combinaciones de ITRAN con EFV, 2 combinaciones de ITRAN con NVP y un grupo de 4 medicamentos. Las combinaciones de ITRAN que se estudiaron eran ZDV + LMV o d4T + ddI. El objetivo del estudio era definir cuál era el mejor esquema cuando fallaba la primera combinación; es decir, el concepto para 2001 era que los esquemas de ARV en algún momento podían fallar. En los resultados se encontró que la mejor combinación era la de ZDV + LMV con EFV, en términos de la respuesta tanto al primer como al segundo esquema. Respecto a las combinaciones de ITRAN para evitar el uso de IP, se utilizaron a partir de 1999.²³ Aunque la justificación para estas combinaciones era evitar los efectos adversos de los IP y eran generalmente bien toleradas, dejaron de utilizarse al tener menor potencia y una baja barrera genética además de ocurrir efectos adversos de los ITRAN tímídicos.

²² G. K. Robbins et al. "Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy or HIV-1 infection", *The New England Journal of Medicine*, no. 349 (2003), 2293-2303.

²³ S. Staszewski et al. "Comparison of antiviral response with abacavir/Combivir to indinavir in therapy naive adults at 48 weeks (CNA 3005)", *Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Francisco, 26-29 de septiembre de 1999, Abstract I-505.

Tropezones: resistencia viral y efectos secundarios de los medicamentos antirretrovirales

A partir de 1998, emerge el problema de la falla del tratamiento con IP. Se inician los estudios de terapia de rescate, con resultados poco alentadores.²⁴ Un factor constante consistía en que la respuesta al tratamiento ARV era inversamente proporcional al número y familia de fármacos que se hubiesen administrado previamente. Los esquemas iniciales de rescate incluían uno o dos IP,²⁵ aunque poco a poco se incorporaron los ITRNN, antes de considerarse como opción, ya fuera preferida o alternativa, en el primer esquema. Los siguientes medicamentos ARV que aparecieron en el horizonte se utilizaron inicialmente como parte de los esquemas para falla previa — también llamados de rescate — si había historia de dos o más fallas. Y, salvo algunas excepciones, los nuevos medicamentos se fueron incorporando a los esquemas de primera línea. Dentro de los medicamentos utilizados inicialmente para rescate, los primeros fueron el lopinavir/ritonavir (ABT-378/r) y el amprenavir (APV). Con respecto al lopinavir, debe destacarse que fue el primer IP donde ya se utilizaba RTV en co-formulación; su eficacia se demostró primero en pacientes en falla previa²⁶ y, posteriormente, se utilizó en pacientes sin tratamiento previo.²⁷ El APV, por su parte, tuvo mayor evidencia en estudios de pacientes con falla previa pero, debido a la gran carga de tabletas de este IP, no progresó a uso en pacientes en primera línea de tratamiento. Para 2000, se habían incorporado como fármacos ARV de rescate²⁸ los inhibidores de la fusión T-1249 y T-20, los inhibidores de la integrasa zintevir y DCQA/DCTA, la emtricitabina (FTC), la lodenosina, el DOTC, y el GW420867X, la emivirina, el tipranavir (TPV)

²⁴ J. Condra et al. "Genetic correlates of virological response to an indinavir-containing salvage regimen in patients with nelfinavir failure", *Antiviral Therapy*, no. 4 (1999): Abstract 63.

²⁵ Tebas. "Virologic responses", F23-F28.

²⁶ M. Thompson et al. "Analysis of Duration of Virologic Response in Two Phase II Studies of ABT-378/ritonavir (ABT-378/r) at 72 Weeks", *XIII International AIDS Conference*, Durban, Sudáfrica, 9-14 de julio de 2000, Abstract TuPeB3197.

²⁷ P. Barragan y D. Podzamczar. "Lopinavir/ritonavir: a protease inhibitor for HIV-1 treatment", *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, no. 13 (2008), 2363-2375.

²⁸ M. Schütz. *Quick Reference Guide to New Antiretrovirals, HIV/AIDS Treatment Updates*, USA: Medscape, 1999.

y el BMS 232632, además de los nucleótidos adefovir²⁹ y tenofovir (TDF). De todos estos nuevos compuestos, solo algunos pasaron las pruebas clínicas para llegar al uso en población general; el T-20 continúa en uso con el nombre Enfuvirtide, cuya utilización continúa en el contexto de fallas previas, en tanto que el TPV fue ampliamente utilizado hasta 2009, cuando se suspendió su fabricación en el mundo; en el apartado 7 se mencionan mayores detalles de estos dos fármacos. Algunos agentes como la emtricitabina y el tenofovir no solo continúan en uso clínico, sino que a la fecha constituyen la columna vertebral de la mayoría de los esquemas de ARV. El adefovir dejó de utilizarse para el tratamiento de VIH, pero se incorporó al arsenal terapéutico contra hepatitis B, al descubrirse su efecto sobre este virus en estudios posteriores.

Entre los años 2000 y 2006, la poca disponibilidad de medicamentos ARV eficaces contra virus resistentes obligó a la reutilización de fármacos, así como a la implementación de combinaciones poco ortodoxas, como el uso de doble IP, que después se desecharon al no demostrarse eficacia duradera.

En lo que respecta a la toxicidad, ya desde la década de 1990, con el uso de los ITAN timidínicos como la ZDV o el d4T, se había hecho evidente la presencia de efectos como la lipoatrofia, la neuropatía periférica y la esteatosis hepática, cuyo común denominador era la toxicidad mitocondrial.³⁰ Este tipo de efectos resultaban estigmatizantes, al alterar la apariencia de las personas que desarrollaban dicha complicación, y en algunos casos contribuían al miedo a iniciar un tratamiento ARV. Esta situación se complicó con el uso generalizado de los IP, ya que además del riesgo de incremento de los lípidos séricos y, en algunos casos, de síntomas gastrointestinales como diarrea, también ocurría acumulación de grasa de forma anormal en la cintura, la espalda y a nivel del tórax, lo que se conoce como lipohipertrofia.³¹ Las alteraciones morfológicas sin duda tuvieron un impacto en la calidad de vida, que también fue un factor importante en la pérdida de la adherencia terapéutica; pero, por otro lado, las alteraciones de los lípidos séricos se asociaban con el aumento del riesgo cardiovascular. En este sentido, diversos estudios, como el D:A:D,³²

²⁹ M. Somero et al. "Therapy with Adefovir in heavily pre-treated patients with HIV-1 infection", *XIII International AIDS Conference*.

³⁰ D. C. Samuels. "Mitochondrial AZT metabolism", *IUBMB Life*, no. 58 (2006), 403-408.

³¹ G. Guaraldi et al. "HIV-associated lipodystrophy: impact of antiretroviral therapy", *Drugs*, no. 13 (2013), 1431-1450.

³² N. Friis-Møller et al. "Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study", *The European*

demonstraron que existía relación entre la posibilidad de desarrollar un infarto de miocardio y el uso de IP a través de los años en comparación con el uso con ITRNN, con los que no se había demostrado esta asociación.

De esta forma, a mediados de la década de los 2000, la situación clínica de las PVV había mejorado sustancialmente en términos de mortalidad, pero se presentaban efectos secundarios que afectaban su calidad de vida, además del riesgo incrementado de enfermedades cardiometabólicas. Ante la falta de disponibilidad de medicamentos ARV con menor toxicidad, el debate se centraba en cuál era el momento ideal para el inicio del tratamiento, tomando como base la cifra de CD4. Así las cosas, en las diversas guías de tratamiento ARV para 2003 se recomendaba iniciar tratamiento si los CD4 eran menores a 200 células, ofrecer tratamiento con cifras de CD4 entre 200 y 350 células y valorar tratamiento con CD4 mayores a 350 células. Este criterio prevaleció por mucho tiempo hasta la aparición de los resultados del estudio START y del TEMPRANO, de los que se hablará más adelante.

Otra tendencia de tratamiento en la década del 2000 fue la de las interrupciones estructuradas del tratamiento ARV. La base para esta estrategia era disminuir el tiempo de exposición de la persona a los fármacos, y de esta forma disminuir el riesgo de desarrollar eventos adversos. Las interrupciones requerían que se iniciara tratamiento ARV una vez que la persona tenía determinado periodo con carga viral indetectable y se suspendían los fármacos para reiniciarlos cuando los CD4 disminuían por debajo de 350 células. Si bien alcanzó popularidad, esta modalidad se desechó rápidamente, no solo porque en los pacientes con interrupción de ARV no disminuían los efectos adversos, sino porque, al contrario, ocurrían complicaciones relacionadas y no relacionadas a la deficiencia inmunológica al suspender el tratamiento, además del riesgo de la resistencia viral. El estudio SMART, entre muchos otros,³³ demostró que la estrategia de interrupción era altamente riesgosa, lo cual contribuyó a evitar dicha modalidad de tratamiento.

Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, no. 17 (2010), 491- 501.

³³ W. M. El-Sadr et al. "CD4 + count-guided interruption of antiretroviral treatment. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group", *The New England Journal of Medicine*, no. 355 (2006), 2283-2296.

La espada de Damocles: el rol de la adherencia en el éxito del tratamiento

El papel de la adherencia en el éxito o falla del tratamiento siempre ha sido relevante. En el caso del VIH, el impacto de este factor se hizo más evidente a partir del uso de los IP. En el estudio de Paterson et al.,³⁴ publicado en 2000, se encontró una relación directamente proporcional entre el porcentaje de adherencia y la probabilidad de mantener la carga viral indetectable. Este estudio se realizó en el contexto de esquemas con una alta carga de tabletas a base de IP, pero el concepto de que la suspensión de tratamiento está ligado a la falla virológica sigue vigente hasta la fecha. La explicación consiste en que el virus en sangre que no se logra controlar se replica en presencia de niveles bajos de los fármacos ARV, lo que genera mutaciones de resistencia. Dado el número limitado de agentes y blancos terapéuticos con los que se contaba en aquel entonces, el rol de la adherencia era de singular importancia. Dentro de los factores asociados a falta de adherencia estaba justamente la presencia de efectos adversos,³⁵ lo que resultaba en una situación complicada para aquellas personas en quienes los medicamentos que por un lado mantenían la carga viral indetectable eran los mismos que ocasionaban eventos que, en diverso grado, afectaban su calidad de vida.

Debido a lo anterior, durante la década de los 2000 se desarrollaron estrategias denominadas de *switch* o cambio de un agente por otro de menor toxicidad. Esta estrategia sigue vigente a la fecha, y solo es aplicable cuando la persona está en un primer esquema y se ha mantenido siempre indetectable. La estrategia de switch se dirigió primero a los ARV de mayor toxicidad; es decir, los ITRAN de tipo timidínico como la ZDV o el d4T. Diversos estudios mostraron los beneficios de sustituir la ZDV o el d4T por tenofovir disoproxil fumarato (TDF)³⁶ en personas con tratamiento triple y carga viral indetectable,

³⁴ D. L. Paterson et al. "Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection", *Annals of Internal Medicine*, no. 133 (2000), 21-30.

³⁵ B. Max y R. Sherer. "Management of the adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence", *Clinical Infectious Diseases*, no. 30, supplement 2 (2000), 96-116.

³⁶ E. de Jesús et al. "Impact of switching virologically suppressed, HIV-1-infected patients from twice-daily fixed-dose zidovudine/lamivudine to once-daily fixed-dose tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. COMET Study Team. De Jesus E., et al", *HIV Clinical Trials*, no. 2 (2008), 103-114.

con el resultado de la mejoría del efecto adverso en diversos grados. En la década de los 2000 se sentaron las bases para la sustitución de los medicamentos con ejemplos que continúan hasta la fecha, y que incluyen no solo cambios por toxicidad sino cambios por esquemas con mayor eficacia, e incluso hacia dosis más simples a fin de favorecer la adherencia.

De esta forma, si bien para este momento el panorama era, con mucho, mejor que el que se vivía en la década de 1990, ya que la eficacia de los esquemas de ARV había permitido disminuir la mortalidad y la incidencia de enfermedades oportunistas, se había incrementado la prevalencia de enfermedades no relacionadas a la deficiencia inmunológica. Por otro lado, la vida media útil de los esquemas era cada vez mayor, y sin embargo continuaban ocurriendo fallas en el tratamiento, lo que contribuía a la presencia de resistencia viral y en algunos casos a la falla de adherencia terapéutica. Para mediados de la década de los 2000, se disponía de un limitado número de agentes ARV para falla, tanto en México como en el mundo.

Llegan los refuerzos: acceso a tratamiento de rescate

En la segunda mitad de la década de los 2000 se desarrollaron nuevos medicamentos ARV cuyo mecanismo de acción era diferente a todos los fármacos utilizados hasta ese momento. Los primeros dos que se mencionarán actuaban bloqueando la entrada del virus a las células a través de diferentes procesos. En 2007 se publicaron los resultados de un estudio³⁷ que evaluaba la eficacia del medicamento enfuvirtide, también llamado T-20 en combinación con otros medicamentos ARV. Este fármaco bloquea la entrada del virus a la célula al interferir con una estructura de la superficie del virus conocida como Gp 41. Este era un medicamento altamente eficaz, con el inconveniente del tipo de aplicación, ya que se requería de inyección subcutánea dos veces al día, lo que podía en algunos casos dificultar el apego al tratamiento. Sin embargo, fue muy útil para personas con opciones limitadas por falla previa a otros esquemas. En México se tuvo acceso a este fármaco a través de protocolos de investigación a la par de otros países, y finalmente se dispuso de dicho

³⁷ Jacques Reynes et al. "TORO: ninety-six-week virologic and immunologic response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background of antiretrovirals", *AIDS Patient Care and STDs*, no. 8 (2007), 533-543.

insumo en las instituciones oficiales a finales de 2009. Debido al modo de aplicación, además del elevado costo del medicamento, su uso se reservó para pacientes con falla previa. En la actualidad, aún se usa para pacientes con falla.

Otro medicamento desarrollado en el mismo periodo fue el Maraviroc, que interfiere con el receptor CCR5 que se encuentra en las células del paciente, y que dificulta la entrada del virus, y que, al igual que el Enfuvirtide, se utilizó inicialmente en pacientes con opciones limitadas de tratamiento por fallas previas. Una ventaja era que el medicamento se administra por vía oral, y la desventaja era que se requería de una prueba previa llamada tropismo a fin de definir si podía ser de utilidad o no. El estudio MOTIVATE 1 y 2³⁸ demostró que la adición del Maraviroc a un esquema de rescate incrementaba la posibilidad de lograr supresión virológica. El uso de este medicamento para pacientes sin experiencia en tratamiento no demostró ser mejor que otros esquemas a base de IP o de efavirenz, en la actualidad el medicamento continúa en uso clínico para pacientes con falla previa, siempre y cuando el tropismo indique utilidad del medicamento.

A finales de la década de los 2000 se desarrollaron también dos IP con mayor potencia que los utilizados hasta ese momento, el TPV y el darunavir (DRV). Ambos medicamentos tenían la virtud de preservar su acción aun en presencia de mutaciones de resistencia; esto se conoce como barrera genética. A mediados de la década de los 2000, todos los IP se utilizaban con reforzamiento a base de ritonavir, ya que esto permitía disminuir las dosis al tiempo que se incrementaba la potencia. Aun así, el TPV requería de un elevado número de tabletas y era frecuente la toxicidad hepática y gastrointestinal; por ello, el medicamento se reservó para uso en esquemas de rescate, tras probar su eficacia en el estudio RESIST.³⁹ Desde 2018 se suspendió su fabricación en el mundo. En lo que respecta al DRV, también se utilizó inicialmente en esque-

³⁸ R. M. J. Lalezari et al. "Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. MOTIVATE Study Teams. Gulick R. M., et al", *The New England Journal of Medicine*, no. 359 (2008), 1429-1441.

³⁹ B. Clotet et al. "Compromised immunologic recovery in patients receiving tipranavir/ritonavir coadministered with tenofovir and didanosine in Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multidrug-resiStant patients with tipranavir (RESIST) studies", *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, no. 45 (2007), 479-481.

mas de rescate; los estudios POWER⁴⁰ demostraron su eficacia y alta barrera genética. La dosis utilizada en los estudios POWER fue de 600 mg cada 12 horas; posteriormente se desarrollarían nuevas formulaciones del DRV, como la tableta de 400 mg y la combinación con cobicistat, que se utilizan en primera línea o en falla temprana de un primer esquema de ARV.

Tratamiento en el momento preciso: beneficios del inicio temprano del tratamiento antirretroviral y el fin de la era de los ITRAN timidínicos

Para los primeros años de la década de 2010 habían ocurrido modificaciones a los criterios de inicio del tratamiento ARV, pero aún existía el debate sobre el momento ideal. La cifra de CD4 era el parámetro con base en el cual se decidía diferir o comenzar el esquema de medicamentos. En 2014, por ejemplo, las guías de la Sociedad Internacional de Sida recomendaban tratar a todas las personas con CD4 menores a 500, en tanto que las guías del Departamento de Salud de Estados Unidos recomendaba tratar a las personas con menos de 350 CD4, con una opinión dividida sobre el inicio en personas con CD4 mayores a esta cifra. La Sociedad Europea recomendaba también tratar a todas las personas con CD4 menores a 350, y en aquellas con cifras mayores, la recomendación se basaba en la presencia de factores adicionales como la edad, la presencia de virus de hepatitis C y la velocidad de deterioro inmunológico.

En México, la recomendación era iniciar el tratamiento ARV con cifras menores a 350 CD4 y diferir los medicamentos si existían CD4 mayores a 350 células. Las diferencias en las recomendaciones se explican en parte por el concepto de que los esquemas de ARV tenían una duración finita, aunque cada vez mayor respecto a los años previos, además de la presencia de los efectos secundarios de los medicamentos, principalmente de los ITRAN timidínicos, cuyos efectos se mencionaron previamente. En México, por ejemplo, se dispuso de tenofovir hasta finales de la década de los 2000, por lo que en las guías de manejo ARV nacionales se continuó la recomendación de ZDV dentro de las combinaciones de ITRAN hasta 2013.

⁴⁰ K. Arastéh et al. "Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96", *Antiviral Therapy*, no. 14 (2009), 859-864.

La evidencia de estudios como el GS 934⁴¹ demostró que la combinación de tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) tenía mayor eficacia que la de zidovudina/lamivudina (ZDV/LMV) cuando se utilizaban dichos fármacos en combinación con un tercer agente, habitualmente EFV. No solo una mayor proporción de pacientes con tratamiento a base de TDF/FTC lograba mantener carga viral indetectable, sino que los efectos secundarios eran menores que cuando se utilizaba ZDV/LMV. La otra combinación de medicamentos que demostró también superioridad respecto a la de ZDV/LMV debido a su menor toxicidad fue la de abacavir/lamivudina (ABC/LMV). Esta combinación tenía la particularidad de no contener medicamentos de tipo timidínico como la ZDV, por lo que también había menores posibilidades de efectos adversos relacionados a dicha sal.

A partir del desarrollo de ABC/LMV, se llevaron a cabo una gran cantidad de estudios clínicos para comparar el desempeño de esta dupla versus TDF/FTC. En general, se encontró que en combinación con un tercer agente, TDF/FTC era más eficiente que ABC/LMV en términos de supresión del virus, sobre todo en personas con carga viral inicial elevada, y por otro lado el ABC se asoció con alto riesgo cardiovascular, particularmente cuando había otros factores para el desarrollo de dicha complicación. Con el tiempo, se detectaron también efectos adversos relacionados con el uso de TDF, siendo los más frecuentes aquellos a nivel óseo y renal. Con mucho, los efectos secundarios del TDF/FTC y del ABC/LMV eran menos frecuentes y menos severos que los relacionados a los ITAN timidínicos, que a partir de 2014 solo se recomendaron para situaciones especiales de resistencia viral o para profilaxis del VIH por vía materno-fetal.

Respecto al tercer agente, el EFV se posicionó como uno de los fármacos preferidos en las diferentes guías de manejo de ARV nacionales e internacionales durante muchos años debido a su eficacia en estudios clínicos al compararlo con otros fármacos, incluido el atazanavir,⁴² el lopinavir/ritona-

⁴¹ A. L. Pozniak et al. "Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis", *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, no. 43 (2006), 535-540.

⁴² J. M. Molina et al. (CASTLE Study Team). "Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study", *The Lancet*, no. 372 (2008), 646-655.

vir,⁴³ la nevirapina⁴⁴ y el maraviroc.⁴⁵ De hecho, hasta 2015, en las guías de manejo de Estados Unidos y Europa, el EFV continuó como tercer agente preferido hasta que los resultados del estudio SINGLE posicionaron a los inhibidores de la integrasa como agentes preferidos en esas regiones. En México, como se verá más adelante, la recomendación de los inhibidores de la integrasa como agentes preferidos ocurrió hasta hace poco. Este cambio en las recomendaciones obedeció en parte a la mayor accesibilidad de este tipo de fármacos en nuestro país.

En lo que respecta al momento de inicio del esquema de ARV, el gran cambio ocurrió también en 2015, no solo por la aparición de mejores medicamentos con menor toxicidad sino por los resultados del estudio START,⁴⁶ que por primera vez demostró que el riesgo de muerte o de efecto adverso relacionado al VIH era 57% menor en las personas que iniciaron tratamiento ARV antes de que los CD4 disminuyeran de 500 células. Desde entonces, se recomienda en todas las guías de manejo de ARV iniciar los fármacos independientemente de la cifra de carga viral o de CD4.

Mejorando el arsenal terapéutico: incorporación de inhibidores de integrasa como terapia de inicio

Como se mencionó previamente, hasta 2015 las guías de manejo internacionales recomendaban dentro de los esquemas preferidos aquellos compuestos por 2 nucleósidos, como TDF/FTC o ABC/LMV más un tercer agente, siendo el de mayor peso el EFV, aunque también se recomendaban otros medicamentos

⁴³ A. de Luca et al. "Lopinavir/ritonavir or efavirenz plus two nucleoside analogues as first-line antiretroviral therapy: a non-randomized comparison", *Antiviral Therapy*, no. 11 (2006), 609-618.

⁴⁴ F. van Leth et al. "Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. 2NN Study team", *The Lancet*, no. 363 (2004), 1253-1263.

⁴⁵ D. A. Cooper et al. "Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection", *The Journal of Infectious Diseases*, no. 201 (2010), 803-813.

⁴⁶ Jens D. Lundgren et al. "Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. INSIGHT START Study Group", *The New England Journal of Medicine*, no. 373 (2015), 795-807.

como ATV, LPV/r o DRV en los casos en que las condiciones clínicas individuales no avalaban el uso de EFV. A partir de 2015, el EFV salió de la categoría de preferido a alternativo en las guías de Estados Unidos y Europa. En México, este medicamento continuó como preferido hasta 2019, y se modificó a medicamento alternativo en la actualización de junio de 2019. Este cambio se debió al fenómeno denominado como resistencia primaria,⁴⁷ cuya presencia afectaba la respuesta con los esquemas a base de ITRNN, además de la demostración de mayor eficacia virológica con los esquemas a base de inhibidores de la integrasa (INI). Respecto a los IP, en las diferentes guías de tratamiento ARV nacionales e internacionales disminuyó el nivel de recomendación de preferidos hacia alternativos o de uso en condiciones especiales por la asociación de estos medicamentos con riesgo cardiovascular y de alteraciones de la función renal; la excepción es el DRV, que continuó como preferido en su co-formulación con cobicistat en determinadas condiciones clínicas.

Los primeros INI se utilizaron en esquemas de rescate, pero al observarse su potencia y baja frecuencia de efectos adversos, se comenzó el uso como esquemas de primera línea. El primer INI en uso clínico fue el raltegravir (RAL); dicho medicamento se utilizó inicialmente en el contexto de falla previa a tratamiento, para posteriormente utilizarse en esquemas de inicio. El estudio STARMRK⁴⁸ comparó la eficacia del RAL con la del EFV sin encontrar diferencias significativas entre estos esquemas, debido a lo cual este medicamento se incluyó dentro de los esquemas preferidos de las guías internacionales, y a la fecha continúa siendo ampliamente utilizado, particularmente cuando existen contraindicaciones para el uso de otros INI por interacciones farmacológicas o por la presencia de efectos adversos en el sistema nervioso central.

El siguiente INI en desarrollarse fue el dolutegravir (DTG). El estudio SINGLE⁴⁹ previamente mencionado, demostró la superioridad de la combinación de DTG/ABC/LMV, comparada con el uso de EFV/FTC/TDF en términos de

⁴⁷ S. G. Kassaye et al. "Transmitted HIV Drug Resistance Is High and Longstanding in Metropolitan Washington, D.C.", *Clinical Infectious Diseases*, no. 63 (2016), 836-843.

⁴⁸ J. K. Rockstroh et al. "Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK", *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, no. 63 (2013), 77-85.

⁴⁹ Walmsley et al. "Brief report: Dolutegravir plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naïve Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial", *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, no. 70 (2015), 515-519.

proporción de personas con carga viral indetectable, y desde 2015 se incluyó en las recomendaciones de uso en las guías internacionales de manejo ARV. El siguiente INI en uso clínico fue el elvitegravir, el cual estaba co-formulado con TDF, FTC y cobicistat, ya que se requería de potenciar los niveles séricos para lograr una adecuada acción. Fue ampliamente utilizado y recomendado en las guías de tratamiento ARV hasta 2018, cuando se sustituyó en las recomendaciones por otros INI debido a las interacciones farmacológicas tanto del elvitegravir como del cobicistat. El más reciente INI incorporado al arsenal terapéutico fue el bictegravir, que ofrece la ventaja de estar co-formulado con emtricitabina y tenofovir alafenamida (TAF), una forma menos tóxica que el tenofovir fumarato. La FDA aprobó el uso de BIC en 2018, tanto para pacientes que iniciaban tratamiento ARV como para aquellos en quienes se requería sustitución de un medicamento. El estudio con el que se realizó esta aprobación fue el GS-14902,⁵⁰ que encontró que el uso de BIC fue no inferior al del dolutegravir co-formulado en términos de proporción de pacientes con carga viral menor a 50 copias, con un menor porcentaje de efectos adversos en el grupo de BIC, comparado con el de dolutegravir (18% vs 26% respectivamente).

Una mirada al futuro: nuevas opciones de tratamiento antirretroviral

El campo del tratamiento ARV sigue evolucionando en forma continua. Al día de hoy, se siguen desarrollando nuevos fármacos tanto para inicio de tratamiento como para pacientes con falla previa. Algunos medicamentos están próximos al uso en la población general de México, como la rilpivirina y la doravirina, que pertenecen al grupo de los ITRNN. En el grupo de los INI, el más adelantado es el cabotegravir, con la ventaja de la formulación de acción prolongada; su uso en combinación con rilpivirina de acción prolongada permite una dosificación cada 4 a 8 semanas a través de inyección intramuscular. Para pacientes con falla previa, uno de los fármacos en estudios clínicos es el fostemsavir, que bloquea la entrada del virus a través del receptor CD4. Pero

⁵⁰ P. E. Sax, A. Pozniak, M. L. Montes *et al*, "Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial", *The Lancet*, no. 390, (2017), 2073-2082.

posiblemente la noticia más reciente es el proyecto para la vacuna del VIH que se iniciará en 2021 y en el que participarán personas de todo el mundo, incluido nuestro país. De obtenerse resultados favorables, se cumplirá una expectativa largamente esperada, a la cual no podría haberse llegado sin el trabajo de años del personal de la salud y las organizaciones de la sociedad civil.