

# Interacciones medicamentosas entre terapia antirretroviral y terapia biológica en paciente con enfermedad por VIH y artritis reumatoide: una revisión de la literatura

Drug interactions between antiretroviral therapy and biologic therapy in patients with HIV disease and rheumatoid arthritis: a narrative literature review

 **Linda Estefanía Navarrete Motta<sup>1</sup>**

1. MD. Esp. Facultad de medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Unidad de reumatología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-3596-9906>

## Información del artículo

Recibido: 18 junio de 2020

Evaluado: 12 de agosto de 2020

Aceptado: 30 de septiembre de 2020

**Cómo citar:** Navarrete Motta LE. Interacciones medicamentosas entre terapia antirretroviral y terapia biológica en paciente con enfermedad por VIH y artritis reumatoide: una revisión de la literatura. Rev. Navar. Medica. 2020; 6(2): 5-15. <https://doi.org/10.61182/rnavmed.v6n2a1>

## Resumen

La presencia simultánea del virus de la inmunodeficiencia humana y la artritis reumatoide en pacientes plantea desafíos para la salud pública. Desde el punto de vista farmacológico, es pertinente observar las interacciones entre los medicamentos implicados en tratarlas, poco estudiadas hasta ahora. Este estudio propone una revisión narrativa de la literatura médica en diferentes bases de datos, con filtros de publicación como el tiempo (1997-2013) y el tratamiento del tema central. Se analizaron 22 artículos con tales características. La literatura revisada no da cuenta de interacciones entre los medicamentos contra la artritis reumatoide y el VIH. Aún se necesitan estudios para identificar dichas interacciones medicamentosas.

## Abstract

The simultaneous presence of human immunodeficiency virus and rheumatoid arthritis in patients poses challenges for public health. From the pharmacological point of view, it is pertinent to observe the interactions between the drugs involved in treating them, little studied so far. This study proposes a narrative review of the medical literature in different databases, with publication filters such as time (1997-2013) and treatment of the central theme. Twenty-two articles with such characteristics were analyzed. The literature reviewed does not report interactions between drugs to treat rheumatoid arthritis and HIV. Studies are still needed to identify such drug-drug interactions.

## Palabras clave

VIH, artritis reumatoide, interacciones medicamentosas, terapia biológica.

## Keywords

HIV, rheumatoid arthritis, drug interactions, biologic therapy.

## Autor para correspondencia:

Linda Estefanía Navarrete

Correo: [le.navarrete@javeriana.edu.co](mailto:le.navarrete@javeriana.edu.co)

Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).



## Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ataca las células del sistema inmunitario: altera o anula su función. La infección produce un deterioro progresivo del sistema inmunitario, con la consiguiente inmunodeficiencia (1). La infección por VIH se asocia, en todas sus etapas, a una intensa replicación viral, principalmente en linfocitos y macrófagos. Por su parte, la artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, sistémica y crónica cuyas características clínicas son la poliartritis, acompañada con marcación serológica autorreactiva. Sus manifestaciones corresponden, en su fase inicial, a dolor e inflamación articular; aumento de niveles de reactantes de fase aguda, fatiga, dificultad progresiva para actividades de la vida diaria, entre otros. Y en la fase crónica, se presenta un cuadro severo de destrucción articular; dolor crónico, alto riesgo o presencia de discapacidad gradual, altos costos por la enfermedad y mortalidad prematura (1).

La AR, por ser una patología común, ha sido ampliamente estudiada. En cambio, no así en los procesos patológicos por el VIH, dada la inmunosupresión resultante como efecto del virus, aunque se documentan casos en los que esta se presenta de forma posterior al inicio del tratamiento antirretroviral. Esto se considera como resultado del aumento de la hipersensibilidad retardada hacia patógenos específicos que pueden desencadenar el componente autoinmune y el proceso de reconstitución del sistema inmune (2-4). En este sentido, al observar la asociación entre el VIH y la AR, desde una perspectiva farmacológica, es posible observar las interacciones entre los fármacos empleados en el tratamiento, tanto del uno, como del otro.

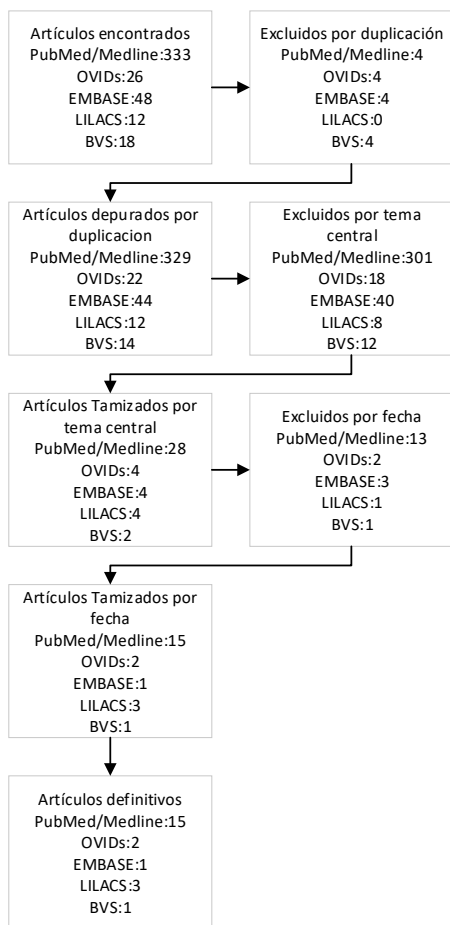
A continuación, se presentan las interacciones farmacológicas entre la terapia antirretroviral y la terapia biológica en pacientes con AR y VIH a partir de una revisión de la literatura. Debe tenerse en cuenta que la terapia antirretroviral es la piedra angular en la replicación del VIH y la disminución del impacto en la inmunosupresión. El abordaje se concreta desde el concepto básico del VIH, terapia antirretroviral, AR, terapia biológica antirreumática y las interacciones entre estas.

## Metodología

Se efectuó una revisión narrativa de la literatura, mediante búsqueda basada en la pregunta PICOT definida, en PUBMED/MEDLINE, OVIDSp, EMBASE, LILACS y BVS. Se ingresaron términos MESH como "HIV" (333 artículos encontrados), "Arthritis, Rheumatoid" (26)\*, "anti-HIV agents" (48)\*, "biological therapy" (12)\*, y "drug interactions" (18)\*. Estas cifras de artículos encontrados incluyen reportes de caso, series de casos, cohortes, estudios de casos y controles, revisiones clínicas, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica, ensayos clínicos y metaanálisis. Se tuvo en cuenta el lapso de publicación de los años 1997-2013. Finalmente, se seleccionaron 22 artículos luego del tamizaje por duplicación; se descartaron los que no trataron la relación entre el VIH y AR y las interacciones farmacológicas de antirretrovirales y la terapia biológica antiartrítica (ver Figura1).

---

\* Cantidad de artículos encontrados.



**Figura 1.** Flujograma de selección de la literatura.

## Resultados y discusión

### *Infección por VIH y tratamiento antiretroviral*

La acción de la infección del VIH-1 se centra en la interacción del virus con los componentes inmunológicos del hospedero (5), como consecuencia directa de la infección, o indirecta, a través de diferentes mecanismos, principalmente, de la inducción de apoptosis mediada por varias proteínas virales solubles (Nef, Tat, Vpu, Vif), y facilitada por los receptores CD3 y CD4 especialmente. Dicha consecuencia es la muerte celular secundaria, el estado de hiperactivación inmunológica inducido por esta infección, la formación de sincitios y el daño progresivo de los órganos linfoides primarios y secundarios (5).

Las quimiocinas y sus receptores intervienen en el proceso viral, además de los receptores CD4; los receptores de quimiocinas son CCR5 y CXCR4. Las cepas R5 del VIH infectan a los macrófagos; la quimiocina CCR5 media con los receptores CD4 y favorece la ventana inmunológica, mientras que las cepas X4 presentan afinidad con los linfocitos T y ejercen su acción a través de las quimiocinas CXCR4 con los receptores CD4 (6,7).

Respecto al tratamiento, es necesario mencionar que, con el advenimiento de la terapia antirretroviral combinada desde al año 1996, ha aumentado paulatinamente la supervivencia general en los pacientes con VIH, dada la disminución de la inmunosupresión como efecto, y, por ende, de la disminución de la presencia de infecciones oportunistas (8). Otro resultado de este beneficio es el hecho de que la infección por VIH se ha constituido en una enfermedad crónica, pues la supervivencia de pacientes con inicio de terapia antirretroviral entre los años 2008 y 2010 alcanza, en hombres, la edad aproximada de 73 años y, en mujeres, de 76. Contrasta con los 79 y 85 años, respectivamente, a

nivel mundial en la población sin infección (9). En este sentido, hacia el año 2005, la esperanza de vida en la población con VIH a los 20 años era de dos tercios respecto a la de la población general (10). Sin embargo, esta disminución no es similar en los países más afectados, dado que las cifras dan cuenta de una cifra menor al 25%, en comparación con el 2005; en otras regiones, es de hasta el 50% (11).

Los inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa son intensamente metabolizados tras la ingesta oral. Todos ellos, en mayor o menor medida, son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P450, principalmente, la isoenzima CYP3A4, presente en la pared intestinal y el hígado. En Colombia, se cuenta con tres grupos de estos fármacos (12):

- a) Inhibidores Análogos No-Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (ITRNN): zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), estavudina (D4T), didanosina (DDI), tenofovir.
- b) Inhibidores Análogos Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (ITRN): efavirenz, nevirapina.
- c) Inhibidores de la proteasa: nelfinavir, lopinavir + ritonavir, saquinavir + ritonavir, atazanavir +/- ritonavir, fosamprenavir +/- ritonavir (8).

Existen otros grupos de antirretrovirales como los inhibidores de fusión y de integrasas. La guía de manejo para el VIH/sida en Colombia, basada en la evidencia, recomienda el AZT-3TC-efavirenz, como alternativa de mejor elección (12).

En pacientes con anemia moderada o severa de base (hemoglobina menor de 10 mg/dL), recomienda D4T + 3TC + efavirenz, DDI + 3TC + efavirenz, abacavir + 3TC + efavirenz. Esta última combinación puede reemplazar AZT - 3TC cuando se requiere un régimen de administración en sólo dos dosis al día (12).

El efavirenz no se debe utilizar en mujer en edad reproductiva sin anticoncepción efectiva o en paciente con enfermedad psiquiátrica. En estos casos, el tratamiento ideal son los regímenes preferidos AZT + 3TC + nevirapina. La nevirapina reemplaza efavirenz si la paciente es mujer en edad reproductiva, no utiliza anticoncepción efectiva y tiene recuento de CD4 menor de 250 (12).

**Tabla 1.** Mecanismos de acción de los fármacos antirretrovirales

Antirretroviral	
Fármaco	Mecanismo de acción
Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC), Estavudina (D4T), Didanosina (DDI), Tenofovir.	Inhibidores Análogos No-Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa (ITRNN)
Efavirenz, Nevirapina	Inhibidores Análogos Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa (ITRN)
Nelfinavir, Lopinavir + Ritonavir, Saquinavir + Ritonavir, Atazanavir +/- Ritonavir, Fosamprenavir +/- Ritonavir	Inhibidores de la proteasa

### **Artritis reumatoidea tratamiento biológico**

La AR es una enfermedad autoinmune, sistémica y crónica. Sus características clínicas son la poliartritis junto con marcación serológica autorreactiva. En fase inicial, sus manifestaciones corresponden a dolor e inflamación articular, aumento de niveles de reactantes de fase aguda, fatiga, dificultad progresiva para actividades de la vida diaria. En la fase crónica, se presenta un cuadro severo de destrucción articular, dolor crónico, alto riesgo o presencia de discapacidad gradual, altos costos por la enfermedad y mortalidad prematura (6).

Diversos estudios genéticos han demostrado que el brazo corto del cromosoma 6, en la banda citogenética 6p21.3, se involucra de manera importante en la patogénesis de varias enfermedades autoinmunes (13-16). Los medicamentos biológicos modificadores de enfermedad artrítica TNF bloquean el TNF soluble y citoplasmático, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, en la banda citogenética 6p21.3 (17).

Las quimiocinas incorporan células inmunitarias en áreas en donde se surten procesos inflamatorios como en la artritis reumatoidea. El factor derivado de células (STF)-1/CXCR4, par de receptor/quimiocina CXC, es responsable. La quimiocina CXCR4 interviene en el VIH y favorece la artritis reumatoidea en estos pacientes (18).

Actualmente, se cuenta con cinco tratamientos de origen biológico. Algunos de ellos: bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF), infliximab, adalimumab y certolizumab pegol; tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que afecta al receptor de la interleukina 6 (IL-6); abatacept, una molécula bloqueadora de la coestimulación del linfocito (19).

El infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano, murino, quimérico, producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Es un anticuerpo monoclonal quimérico, humano, derivado de ratón; se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNF $\alpha$ , pero no a la linfoxina  $\alpha$  (TNF $\beta$ ). Está indicado en artritis reumatoide. Combinado con metotrexato, reduce signos y síntomas de la enfermedad, mejora la función física en pacientes adultos con enfermedad activa cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, ha sido inadecuada, y en pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad (20,21).

El adalimumab es un anticuerpo humanizado, obtenido genéticamente. Se une al factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$ , para prevenir que actúe sobre los receptores en la superficie de las células. Para ello, bloquea el proceso inflamatorio, lo que resulta en una caída en la tasa de sedimentación de eritrocitos y en concentraciones de proteína C reactiva. Modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una CI50 de 0,1-0,2 nM) (20,22,23).

El certolizumab es un inhibidor selectivo del FNT $\alpha$ , formado por un fragmento de un anticuerpo humanizado recombinante conjugado con polietilenglicol (pegilación). El efecto neutralizante sobre el FNT $\alpha$  inhibe su acción como citoquina proinflamatoria. No contiene región Fc (fragmento cristizable); este, condiciones normales, forma parte de la molécula de un anticuerpo completo. Por tanto, no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo in vitro. Tampoco induce apoptosis in vitro en los monocitos y linfocitos obtenidos de sangre periférica humana, ni degranulación de neutrófilos (20,24,25).

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado antirreceptor de interleucina-6 (IL6) humana, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Este antirreceptor ha sido relacionado con la patogenia de la artritis reumatoide y de otras enfermedades inflamatorias e inmunitarias. Se une, específicamente, a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm), y bloquea la señalización intercelular mediada por ambos receptores (26). Está indicado, en combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). Puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado (19,20,27).

Respecto a la proteína de fusión moduladora de la activación de células T, abatacept se indica en casos de AR activa moderada-grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento

previo con uno o más fármacos antirreumáticos incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa (28,29).

**Tabla 2.** Mecanismos de acción de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

<b>Terapia biológica</b>	
<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo de acción</b>
Infliximab	Unión de alta afinidad con el TNF $\alpha$
Certolizumab	Inhibidor selectivo del FNT $\alpha$
Adalimumab	Unión con el TNF $\alpha$
Tocilizumab	Unión con IL-6Rs e IL-6Rm
Abatacept	Proteína de fusión moduladora de la activación de células T

**Interacciones entre tratamientos para el control de infección por VIH y modificadores biológicos para el control de la AR**

Como resultado del efecto inhibitor en el citocromo P-450, y con mayor relevancia en el citocromo CYP3A4, se generan efectos tóxicos y complicaciones graves como arritmias cardiacas con respecto a la cisaprida, astemizol, terfenadina y pimozida. Frente a benzodiazepínicos como el midazolam y triazolam, se puede presentar sedación prolongada. Con los derivados del cornezuelo de centeno, se ha observado vasoconstricción e isquemia. Lo mismo se ha encontrado con algunas estatinas y antiarrítmicos. Con respecto a antidepresivos, el efavirenz, ritonavir y nelfinavir están contraindicados con el bupropión, dada la posibilidad de convulsiones (13–16).

Es necesario mencionar que la simvastatina, lovastatina y atorvastatina son sustratos del citocromo CYP3A4; sus efectos secundarios más habituales comprenden alteraciones gastrointestinales, hepatitis y mialgias. Pero frente a la ausencia de inhibidores del CYP3A4, la hepatotoxicidad es infrecuente (30). La miopatía y dosis dependientes son inusuales; ocurren con fármacos miotóxicos asociados o que puedan aumentar sus niveles plasmáticos. La incidencia de alteraciones musculares puede aumentar hasta 10 veces en asociación a gemfibrozilo, niacina, eritromicina, itraconazol, ciclosporina y diltiazem, entre otros (31).

Con respecto a inmunosupresores, la ciclosporina como sirolimus y tacrolímús cursan parte de su metabolismo en el hígado; son afines con el CYP3A4, por lo que es necesario tener precaución con los inductores e inhibidores de esta isoenzima (32). En un estudio de en pacientes VIH trasplantados, se requirió una reducción de dosis progresiva hasta del 75%; otro estudio anota reducciones más pequeñas (32). Con respecto al nelfinavir y tacrolimus, también se redujo la dosis de tacrolimus 20 veces para que las concentraciones del nelfinavir se mantuvieran dentro del rango terapéutico. Del micofenolato de mofetilo, al metabolizarse por glucuronidación, se puede deducir, teóricamente, que el ritonavir y nelfinavir podrían reducir sus concentraciones plasmáticas (33).

Frente a los tuberculidas, la rifampicina reduce un 35% el área bajo la curva del ritonavir, un 81% la del amprenavir, un 89% la del indinavir, un 82% la del nelfinavir, un 80% la del saquinavir y un 75% la del lopinavir (34). Ritonavir a dosis  $\geq$  400 mg c/12h puede asociarse con rifampicina sin que se requiera un ajuste de dosis (16,35).

**Tabla 3.** Interacciones de los fármacos antirretrovirales

<b>Antirretrovirales</b>	
<b>Fármaco</b>	<b>Interacción</b>
Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC), Estavudina (D4T), Didanosina (DDI), Tenofovir.	Con cisaprida, astemizol, terfenadina y pimozida; arritmias cardíacas graves. Con benzodiazepínicos; sedación prolongada. Con los derivados del cornezuelo de centeno, estatinas y

<b>Antirretrovirales</b>	
<b>Fármaco</b>	<b>Interacción</b>
	antiarrítmicos; vasoconstricción e isquemia. Con bupropión; convulsiones.
Efavirenz, Nevirapina	Con simvastatina, lovastatina y atorvastatina; alteraciones gastrointestinales, hepatitis y mialgias. Con gemfibrozilo, niacina, eritromicina, itraconazol, ciclosporina y diltiazem; alteraciones musculares.
Nelfinavir, Lopinavir + Ritonavir, Saquinavir + Ritonavir, Atazanavir +/- Ritonavir, Fosamprenavir +/- Ritonavir	Con tuberculicidas; se inhibe la acción de los antirretrovirales. Con inmunosupresores compiten por el citocromo CYP3A4 obligando a reducción del inmunosupresor.

### **Interacciones del tratamiento biológico**

**Infliximab:** se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido Remicade, cuyos signos y síntomas son propios de discrasias sanguíneas (fiebre persistente, hemorragia, cardenales, palidez, etc.). Con respecto al Remicade, se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con clasificación NYHA grado II-IV (26).

**Adalimumab:** se ha descrito un aumento de los casos de enfermedades malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF, aunque, en general, la incidencia es inusual (28).

**Certolizumab:** se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con clasificación NYHA grado III-IV, y riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF, especialmente en pacientes con EPOC y enfermedad inflamatoria activa.

**Tocilizumab:** por su parte, los inhibidores del TNF $\alpha$  o vacunas vivas pueden favorecer procesos infecciosos (26).

**Abatacept:** cuando se ha utilizado en combinación con agentes bloqueantes del TNF, se ha observado un aumento de infecciones generales y graves, en comparación con los pacientes tratados con agentes bloqueantes del TNF y placebo (26).

**Tabla 4.** Interacciones de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

<b>Terapia biológica</b>	
<b>Fármaco</b>	<b>Interacción</b>
Infliximab	Con antagonistas del TNF pancitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y con Remicade exacerbación en insuficiencia cardíaca NYHA grado II-IV.
Certolizumab	Con antagonistas del TNF exacerbación en insuficiencia cardíaca NYHA grado II-IV, y riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias. Con inhibidores del TNF $\alpha$ o vacunas vivas pueden favorecer procesos infecciosos
Adalimumab	Con antagonistas del TNF probabilidad de aumento de linfomas, leucemia u otras neoplasias.
Tocilizumab	Con inhibidores del TNF $\alpha$ o vacunas vivas pueden favorecer procesos infecciosos.
Abatacept	Aumento de infecciones.

## **Conclusiones**

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una patología con eventual aparición en cualquier momento de la vida, cuya característica es la eclosión de los linfocitos T por la replicación viral en su interior. Esto disminuye su proporción y facilita la acción de enfermedades. Teniendo en cuenta que la artritis reumatoidea es considerada una enfermedad degenerativa, sistémica, crónica y autoinmune, con posible presencia en los pacientes con VIH, es vital conocer dichas entidades, y tener presente la oportunidad de tratamiento en la alteración de la calidad de vida de las personas que las padecen.

Observando el metabolismo de los inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de los antirretrovirales y de los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF), anticuerpos monoclonales que afectan al receptor de la interleukina 6 (IL-6) y proteínas de fusión moduladora de la activación de células T, se puede concluir que no se presenta interacción entre estos. Empíricamente, se podría asumir que las interacciones pueden constatar en la profundización de citopenias, reacciones alérgicas, etc. Sin embargo, según la revisión, no se documentó evidencia de ello, pero sí de forma particular para cada grupo farmacológico.

Respecto a los inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa de los antirretrovirales, es necesario considerar cualquier otro medicamento coadyuvante que interactúe con el citocromo P-450 por su probable interacción. Lo mismo sucede con los inhibidores del TNF $\alpha$  para el tratamiento biológico antiartrítico y su asociación en ciertos casos con metotrexate, sulfasalazina y leflunomida. El riesgo de interacción metabólica entre los fármacos dependerá siempre del rango terapéutico y metabolismo en el hígado para el caso de los pacientes con VIH y los tratamientos mencionados. En este sentido, es útil elegir fármacos del mismo grupo que se eliminen por otras vías alternas al citocromo P-450, como la glucuronidación hepática. Respecto a la AR, la opción sería semejante. No obstante, el metabolismo de estos al ser en el citocromo 6 presenta una ventaja, aunque se desconoce si se presenta interacción en otros aspectos de la farmacocinética o farmacodinámica de estos medicamentos.

Finalmente, no se cuenta en la literatura con estudios que identifiquen interacciones entre los antirretrovirales y los antiartríticos de tipo biológico. Lo anterior permite afirmar que se requiere de una amplia y diversa serie de estudios para identificar interacciones entre los antirretrovirales y los antiartríticos de índole biológico. Así, podrá afirmarse o negarse con la evidencia científica suficiente.

## **Agradecimientos**

Al doctor Juan Manuel Bello, especialista en reumatología, por el apoyo, confianza y dedicación en ayudarnos a publicar este gran trabajo.

## **Conflictos de interés**

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.



## Referencias

1. Peña E, Prieto L, Cárdenas V. Terapia biológica para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide refractaria [Internet]. 2013 [citado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875718/biologicos\\_ar\\_11022014-vf.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875718/biologicos_ar_11022014-vf.pdf)
2. DeSimone JA. Inflammatory Reactions in HIV-1-Infected Persons after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med.* 2000;133(6):447-54. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-6-200009190-00013>
3. Walker UA, Tyndall A, Daikeler T. Rheumatic conditions in human immunodeficiency virus infection. *Rheumatology.* 2008;47(7):952-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken132>
4. Reveille JD, Williams FM. Rheumatologic complications of HIV infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(6):1159-79. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2006.08.015>
5. Cohen O, FA WD. The immunopathogenesis of HIV infection. En: Paul W, editor. *Fundamental Immunology.* 4a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p. 1455-98.
6. Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, Feng Y, Kennedy PE, Murphy PM, et al. CC CKR5: A RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  Receptor as a Fusion Cofactor for Macrophage-Tropic HIV-1. *Science* (1979). 1996;272(5270):1955-8. <https://doi.org/10.1126/science.272.5270.1955>
7. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 Entry Cofactor: Functional cDNA Cloning of a Seven-Transmembrane, G Protein-Coupled Receptor. *Science* (1979). 1996;272(5263):872-7. <https://doi.org/10.1126/science.272.5263.872>
8. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey). *AIDS.* 2014;28(8):1181-91. <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000000222>
9. Morlat P (Ed.). *Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts* [Internet]. Recommandations du groupe d'experts. Paris: CNS & ANRS; 2017. Disponible en: [www.cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih\\_cancers.pdf](http://www.cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_cancers.pdf).
10. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *The Lancet.* 2008;372(9635):293-9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61113-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61113-7)
11. UNAIDS. *Global Report* [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [citado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20121120\\_UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2012\\_with\\_annexes\\_en\\_1.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_en_1.pdf)
12. Ministerio de Salud y Protección Social & Fondo de Población de las Naciones Unidas. *Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos* [Internet]. Bogotá: UNFPA; 2014 [citado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-completa-evidencia-cientifica-vih-sida-adolescentes-adultos.pdf>

13. Tuset M, Miró JM, Codina CRJ. Guía de interacciones farmacológicas en VIH. Barcelona: Aurores y Bristol-Myers; 2002.
14. Tuset M, Miró JM, Codina C, Blanco J. L, Soy D, Sarasa M. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. En: Gatell JM, Clotet B, Mallolas J, Miró JM, Podzamczar D, editores. Guía práctica del sida: clínica, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Ediciones Masson; 2002. p. 555-93.
15. Escobar I, Ortega L (Coord.). 5º Seminario de Atención Farmacéutica: Ponencias. Madrid: SEFH; 2005.
16. Tuset M. Interacciones medicamentosas entre los antirretrovirales y los antituberculosos. Rev Esp Sanid Penit. 1999;1(4):28-44.
17. Nedwin GE, Naylor SL, Sakaguchi AY, Smith D, Jarrett-Nedwin J, Pennica D, et al. Human Lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization. Nucleic Acids Res. 1985;13(17):6361-73. <https://doi.org/10.1093%2Fnar%2F13.17.6361>
18. Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic. Nature. 1998;392(6676):565-8. <https://doi.org/10.1038/33340>
19. Salgado E, Maneiro JR. Nuevos tratamientos en artritis reumatoide. Med Clin (Barc). 2014;143(10):461-6.
20. European Medicines Agency. Humira (adalimumab) [Internet]. Amsterdam; 2020 [citado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/humira-epar-medicine-overview\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/humira-epar-medicine-overview_es.pdf)
21. Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MÁ, Carbonell Abelló J, López Meseguer A, et al. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. Reumatol Clin. 2015;11(1):3-8.
22. Ramos A. Infecciones en el paciente inmunodeficiente. ¿Qué papel tienen los fármacos? Reumatol Clin. 2008;4:1-6.
23. León Regal ML, Alvarado Borges A, De Armas García JO, Miranda Alvarado L, Varens Cedeño JA, Cuesta del Sol JÁ. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. Revista Finlay [Internet]. 2015 [citado el 28 de noviembre de 2019];5(1):47-62. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24342015000100006&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24342015000100006&script=sci_arttext)
24. Pasut G. Pegylation of Biological Molecules and Potential Benefits: Pharmacological Properties of Certolizumab Pegol. BioDrugs. 2014;28(S1):15-23.
25. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents. Inflamm Bowel Dis. 2007;13(11):1323-32. <https://doi.org/10.1002/ibd.20225>
26. Howson JMM, Walker NM, Clayton D, Todd JA. Confirmation of HLA class II independent type 1 diabetes associations in the major histocompatibility complex including HLA-B and HLA-A. Diabetes Obes Metab. 2009;11(s1):31-45.

27. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2012;7(1):1–14.
28. Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50(3):437–49. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq287>
29. Boyd M, Pett S. Experimental and clinical pharmacology: HIV fusion inhibitors: a review. *Aust Prescr*. 2008;31(3):66–9.
30. Beard SL. HMG-CoA Reductase Inhibitors: Assessing Differences in Drug Interactions and Safety Profiles. *Journal of the American Pharmaceutical Association* (1996). 2000;40(5):637–44.
31. Herman RJ. Drug interactions and the statins. *CMAJ*. 1999;161(10):1281–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10584091>
32. Frassetto LA, Baloum M, Roland ME, Carlson L, Stock PBL. Two-year Evaluation of the Interactions between Antiretroviral Medication and Cyclosporine in HIV+ Liver and Kidney Transplant Recipients (abstract 540). En: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: CROI; 2003.
33. Schvarcz R, Rudbeck G, Söderdahl G, Ståhle L. Interaction between Nelfinavir and Tacrolimus After Orthoptic Liver Transplantation in a Patient Coinfected with HIV And Hepatitis C Virus (HCV). *Transplantation*. 2000;69(10):2194–5. <https://doi.org/10.1097/00007890-200005270-00041>
34. Gerber JG, Rosenkranz S, Segal Y, Aberg J, D'Amico R, Mildvan D, et al. Effect of Ritonavir/Saquinavir on Stereoselective Pharmacokinetics of Methadone: Results of AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 401. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2001;27(2):153–60. <https://doi.org/10.1097/00126334-200106010-00010>
35. Moreno S, Podzamczar D, Blázquez R, Iribarren JA, Ferrer E, Reparaz J, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. *AIDS*. 2001;15(9):1185–7. <https://doi.org/10.1097/00002030-200106150-00018>