



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA
PRODUCCIÓN Y DE LA SALUD ANIMAL

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**EVALUACIÓN DE ANTIRRETROVIRALES CONTRA VIH SOBRE NIVELES DE
SEROTONINA CEREBRAL Y PRUEBAS CONDUCTUALES EN UN MODELO
MURINO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y DE LA SALUD ANIMAL

PRESENTA:

RICARDO MARTÍNEZ LARA

TUTOR:

EMILIANO TESORO CRUZ
IMSS-HOSPITAL LA RAZA

COMITÉ TUTORAL:

SARA DEL CARMEN CABALLERO CHACÓN
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
JOSÉ MOLINA LÓPEZ
FACULTAD DE MEDICINA

CIUDAD DE UNIVERSITARIA,

CIUDAD DE MÉXICO, 2025



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y
HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL
(Graduación con trabajo escrito)**

De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción I, y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la Institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

De acuerdo con lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado:

**EVALUACIÓN DE ANTIRETROVIRALES CONTRA VIH SOBRE NIVELES DE SEROTONINA CEREBRAL Y
PRUEBAS CONDUCTUALES EN UN MODELO MURINO**

que presenté para obtener el grado de -----Maestría----- es original, de mi autoría y lo realicé con el rigor metodológico exigido por mi programa de posgrado, citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referidas en el Código de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del proceso de graduación.



Atentamente

RICARDO MARTÍNEZ LARA
303244796

(Nombre, firma y Número de cuenta de la persona alumna)

***----- A todas las personas que estuvieron
conmigo apoyándome a lo largo del desarrollo de
este trabajo -----***

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México por la oportunidad para realizar el programa de Maestría en Ciencias de la Producción y de la Salud Animal.

A la Unidad de Investigación Biomédica en Inmunología e Infectología (UIMII) del Centro Médico Nacional “La raza”, así como a la Dra. Carolina Becker titular de esta unidad en donde se llevaron a cabo actividades de este protocolo.

Al Bioterio del Instituto de Fisiología Celular por haber contribuido con los animales con los que se trabajó en este protocolo, así como una especial mención a ellos por ser parte fundamental de este trabajo.

Al Dr. Miguel Pérez de la Mora titular del laboratorio del Instituto de Fisiología Celular división de Neurociencias de la UNAM, en donde se desarrolló la mayor parte del desarrollo experimental, gracias por sus comentarios y apoyo.

A la Q.F.B. Minerva Crespo Ramírez por su enseñanza técnica empleada durante este proyecto de investigación, por compartir su experticia en el apoyo para la obtención de las muestras de tejido cerebral, el desarrollo de las pruebas conductuales, así como agradecer sus comentarios y sugerencias.

A la Dra. Sandra Angélica Rojas Osornio por compartir su experticia en el apoyo en la parte estadística y en general con en el desarrollo del protocolo, así como por sus observaciones, comentarios y gran apoyo.

A mi tutor principal el Dr. Emiliano Tesoro Cruz por su apoyo en la realización del protocolo, por su asesoría, seguimiento, enseñanzas, paciencia y ánimo.

A los miembros de mi Comité Tutorial, la Dra. Sara del Carmen Caballero Chacón y el Dr. José Molina López, por sus observaciones, comentarios y consejos para nutrir el contenido del escrito.

A los jurados para la revisión de Tesis, la Dra. Sandra Angélica Rojas Osornio, Dra. M. Magdalena Aguirre García, Dra. Sara del Carmen Caballero Chacón, Dr. Gilberto Pérez Sánchez, por sus atentas observaciones para enriquecer, fortalecer y mejorar el contenido de este trabajo.

Al personal de los centros en donde se realizaron las actividades, así como a los maestros y compañeros que estuvieron presentes durante la estancia y desarrollo de las distintas etapas que duró el protocolo de investigación.

Al CONACYHT por el apoyo económico proporcionado durante la permanencia en el programa de maestría (No. CVU: 1031432).

Tesis apoyada parcialmente por la Dirección General del personal Académico (Proyecto IN 210024) y por el Fondo de Investigación en Salud (FIS/IMSS/PROT/PRI0/18/071).

RESUMEN

Una de las prioridades mundiales en salud pública sigue siendo la atención a la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), condición que afecta la salud de millones de personas en el mundo. Si bien, es gracias a los medicamentos conocidos como antirretrovirales (ARV) que se ha logrado combatir esta enfermedad aumentando así la esperanza de vida en las personas que viven con el VIH (PVCV), se ha estudiado que pueden tener varios efectos secundarios, entre ellos los de tipo neuropsiquiátrico, que pueden conducir a desarrollar ansiedad, depresión e incluso intento de suicidio. Por lo que se buscó evaluar el efecto de los fármacos Efavirenz (EFV), Triumeq® y Biktarvy® administrados en ratones a partir de la medición de serotonina (5HT) de muestras de tejido cerebral (tallo cerebral, amígdala e hipotálamo), conocer su impacto sobre el consumo de alimento y ganancia de peso, además de realizar pruebas conductuales para detectar conducta tipo depresiva (CTD) por medio de la prueba de nado forzado y para detectar conducta tipo ansiedad (CTA) por medio de la prueba de laberinto elevado en cruz y prueba de campo abierto, en donde se encontró que la administración de EFV se asocia con una pobre ganancia de peso y el desarrollo de conductas tipo ansiedad y depresivas. Resultados similares se observaron con la administración de Triumeq®, pero no así con la administración de Biktarvy® en donde se encontró un aumento de peso en los ratones, así como el desarrollo de menos CTA y no se observó CTD. Los niveles significativos de serotonina fueron del tallo cerebral en donde las concentraciones con EFV fueron mayores con respecto al grupo control y menores con Triumeq® y Biktarvy®, se concluye que existe una correlación inversa entre la presentación de los desórdenes neuropsiquiátricos y los niveles de 5-HT. Si bien, la vía serotoninérgica parece estar involucrada, principalmente con EFV y Triumeq®, se sugiere seguir investigando para entender mejor los mecanismos y su importancia en el desarrollo de estas alteraciones.

PALABRAS CLAVE: *VIH, antirretrovirales, serotonina, depresión, ansiedad*

ABSTRACT

One of the global priorities in public health continues to be attention to infection with the Human Immunodeficiency Virus (HIV), a condition that affects the health of millions of people in the world. Although it is thanks to the medications known as antiretrovirals (ARV) that it has been possible to combat this disease, thus increasing the life expectancy of people living with HIV (PVCV), it has been studied that they can have several side effects, including They are neuropsychiatric types, which can lead to developing anxiety, depression and even attempted suicide. Therefore, we sought to evaluate the effect of the drugs Efavirenz (EFV), Triumeq® and Biktarvy® administered in mice by measuring serotonin (5HT) from brain tissue samples (brain stem, amygdala and hypothalamus), to know their impact on food consumption and weight gain, in addition to performing behavioral tests to detect depressive-type behavior (CTD) through the forced swim test and to detect anxiety-type behavior (CTA) by means of the elevated plus maze test and open field test, where it was found that the administration of EFV is associated with poor weight gain and the development of anxiety- and depressive-type behaviors. Similar results were observed with the administration of Triumeq®, but not with the administration of Biktarvy® where an increase in weight was found in the mice, as well as the development of less CTA and no CTD was observed. The significant levels of serotonin were from the brain stem where the concentrations with EFV were higher compared to the control group and lower with Triumeq® and Biktarvy®, it is concluded that there is an inverse correlation between the presentation of neuropsychiatric disorders and the levels of 5-HT. Although the serotonergic pathway seems to be involved, mainly with EFV and Triumeq®, further research is suggested to better understand the mechanisms and their importance in the development of these alterations.

KEYWORDS: *HIV, antiretrovirals, serotonin, depression, anxiety*

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
Agradecimientos	I
Resumen	III
Abstract	IV
Lista de figuras	VIII
Lista de cuadros	VIII
Abreviaturas	XI
1. Introducción	1
1.1. Antecedentes del VIH en México	1
1.2. Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	2
1.2.1. Estructura	4
1.2.2. Fisiopatología	5
1.2.3. Ciclo de replicación	8
2. Antirretrovirales (ARV)	12
2.1. Causas de citotoxicidad	16
2.2. Clasificación de antirretrovirales	17
2.2.1. Inhibidores de la transferencia inversa análogos de nucleótidos (ITIAN)	17
I. Lamivudina (3TC)	18
II. Abacavir (ABC)	20
III. Emtricitabina (FTC)	23
IV. Tenofovir Alafenamida (TAF)	25
2.2.2. Inhibidores de la transferencia inversa no análogos de nucleótidos (ITINAN)	28
V. Efavirenz (EFV)	28
2.2.3. Inhibidores de la integrasa (INI)	31
VI. Dolutegravir (DTG)	31

VII. Bictegravir (BIC)	34
3. Serotonina y sistema serotoninérgico	38
4. Participación del Sistema serotoninérgico en la alimentación y procesos de ansiedad y depresión	42
4.1. Alimentación	42
4.2. Ansiedad	42
4.3. Depresión	44
5. Planteamiento del problema	46
6. Justificación	47
7. Pregunta de investigación	48
8. Hipótesis	48
9. Objetivo general	49
10. Objetivos particulares	49
11. Antecedentes del grupo de trabajo	50
12. Sujetos de estudio	51
12.1. Número y características de los animales	51
12.2. Parámetros de mantenimiento	51
13. Metodología (materiales y métodos)	54
13.1. Formación de grupos	55
13.2. Manejo y pesaje de los animales y pesaje de alimento	56
13.3. Dosificación de fármacos	57
13.4. Obtención de muestras de tejido cerebral	59
13.5. Pruebas conductuales	60
13.5.1. Prueba de nado forzado (PNF)	60
13.5.2. Prueba de laberinto elevado en cruz (PLEC)	61
13.5.3. Prueba de campo abierto (PCA)	63
13.6. Técnica de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA)	64
14. Resultados	67
14.1. Ganancia de peso	67
14.2. Consumo de alimentos	68

14.3.	Prueba de nado forzado	69
14.4.	Prueba de laberinto elevado en cruz	70
14.5.	Prueba de campo abierto	73
14.6.	Niveles de serotonina	75
15.	Discusión de resultados	79
16.	Conclusiones	88
17.	Referencias bibliográficas	89

LISTA DE FIGURAS

PÁGINA

Figura 1. Estructura del VIH	5
Figura 2. Ciclo de replicación del VIH	10
Figura 3. Vía serotoninérgica	39
Figura 4. Flujograma de actividades	54.
Figura 5. Esquema de formación de grupos	56
Figura 6. Ejercicio para dosificación de Biktarvy®	58
Figura 7. Prueba de nado forzado	61
Figura 8. Prueba de laberinto elevado en cruz	62
Figura 9. Prueba de campo abierto	64
Figura 10. Gráfica de ganancia de peso	67
Figura 11. Gráfica de consumo de alimento	68
Figura 12. Gráfica de prueba de nado forzado	69
Figura 13. Gráfica de prueba de laberinto elevado en cruz	70
Figura 14. Gráfica de prueba de campo abierto	74
Figura 15. Grafica de niveles de serotonina	76

LISTA DE TABLAS

PÁGINA

Tabla 1. Clasificación de antirretrovirales	13
Tabla 2. Condiciones ambientales	52
Tabla 3. Espacio recomendado para ratones	52
Tabla 4. Resumen de los resultados obtenidos para cada fármaco	77

ABREVIATURAS

5-HT: 5-hidroxitriptamina o serotonina

5-HTP: 5-hidroxitriptofano

5-HTR: Receptor(es) serotoninérgico(s)

3TC: Lamivudina

ABC: Abacavir

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

ARV: Antirretroviral(es)

BHE: Barrera hematoencefálica

BIC: Bictegravir®

BLCE: Barrera del líquido cerebroespinal

CENSIDA: Centro nacional para la prevención y el control del VIH y el SIDA

Cmax: Concentración máxima

CRCL: Valor de creatinina estimado

CTA: Conducta tipo ansiedad

CTD: Conducta tipo depresiva

CYP3A4: Citocromo P450 3A4

CYP2B6: Citocromo P450 2B6

DTG: Dolutegravir

EFV: Efavirenz

ELISA: Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas

FTC: Emtricitabina

HEPA: Filtro de alta eficiencia

HTLV: Virus linfotrópico de células T humanas

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía

INI: Inhibidores de la integrasa

IP: Inhibidores de la proteasa

ITI: Inhibidores de la transcriptasa inversa

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos
ITINAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa No análogos de nucleótidos
ISR: Respuesta integrada al estrés
ISRS: Inhibidor(es) selectivo(s) de la recaptación de serotonina
LCR: Líquido cefalorraquídeo
LTR: Repetición terminal larga
MAT: Metionenia adenosiltransferasa
MATE1: Proteína 1 de extrusión de fármacos y toxinas
NK: células “Natural Killer”
OCT2: Enzima transportadora de cationes orgánicos 2
ONUSIDA: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH-SIDA
PBMK: Células mononucleares en sangre periférica
PCA: Prueba de campo abierto
PLEC: Prueba de laberinto elevado en cruz
PNF: Prueba de nado forzado
PVCV: Personas que viven con el VIH
SERT: Transportador(es) de serotonina
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirido
SLC6A4: Transportador de serotonina sodio dependiente de la familia de transportadores de solutos 6 miembro 4
SNC: Sistema nervioso central
SNP: Sistema nervioso periférico
TAF: Tenofovir Alafenamida
TAR: Terapia(s) antirretroviral(es)
TC: Tejido cerebral
TDM: Trastorno depresivo mayor
TFG: Tasa de filtración glomerular
TGI: Tracto gastrointestinal
TI: Transcriptasa inversa
TJ: Proteínas de unión estrecha

Tmax: Tiempo máximo

TPH: Triptófano hidroxilasa

TPH1: Triptófano hidroxilasa tipo 1

TPH2: Triptófano hidroxilasa tipo 2

UGT1A1: Uridinadifosfatoglucoronosiltransferasa 1A1

VHB: Virus de la hepatitis B

VIH: Virus de inmunodeficiencia Humana

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes del VIH en México

En México, el primer caso de VIH-SIDA (Virus de Inmunodeficiencia Humana-Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido) se reportó en 1983, esto de acuerdo con la información del Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA (CENSIDA, 2022).

Las estadísticas sobre mortalidad del VIH-SIDA emitidas por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI, 2022) muestran que en México durante el 2022 fallecieron un total de 4,828 personas, lo cual implicó una tasa de mortalidad de 3.71 por 100 mil habitantes. Entre los años 2013 y 2016 se había registrado una tendencia constante a la baja, pero entre 2017 y 2019 se registraron incrementos consecutivos. En 2020 hubo un descenso para, posteriormente, volver a incrementarse a partir de 2021 (Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH 4° trimestre 2023).

El VIH sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, actualmente 38.4 millones de personas viven con el VIH en el mundo (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH-SIDA-ONUSIDA, 2022).

En México se estiman 360 mil personas viviendo con el VIH (INEGI, 2022). A pesar de que se ha logrado que México sea considerado un país en fase de “estabilización” de este síndrome, para los últimos tres años se ha registrado, según los datos del INEGI, un incremento anual relevante, lo que debe ser tomado como un signo de alerta, a fin de evitar que se traslade a una nueva fase de incremento de la mortalidad por esta causa.

Actualmente, la infección por el VIH podría concebirse como una infección crónica (Rely K., y col 2013; Valle-Soto H., y col 2019) con una elevada esperanza de vida (Castro

J., y col 2007; Valle-Soto H., 2019) gracias a la terapia con medicamentos antirretrovirales, cuyo objetivo es disminuir el número de copias del virus a una medida “indetectable” (por debajo de 50 copias por mililitro de sangre) y aumentar los conteos de células CD4 en la sangre del paciente (Hammer S., y col 2006; Castro J., y col 2007; Valle-Soto H., y col 2019).

1.2. Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

El VIH fue aislado por primera vez en 1983 y es el agente causal del SIDA. Se caracteriza por la destrucción del sistema inmune, pero también origina una serie de manifestaciones neurológicas y tumorales. Posee doble tropismo, es decir, por un lado, como todos los lentivirus, infecta las células de la línea macrofágica y, por otro lado, presenta un tropismo especial por los linfocitos CD4 (Castro J., y col 2007; Valle-Soto H., y col 2019; Abdulghania N., y col 2020; Codina C., y col 2022).

Como se mencionó, el VIH se caracteriza por afectar el sistema inmunológico del hospedador alterando su función y generando un déficit en su respuesta, de modo que el organismo no puede responder de manera adecuada ante los agentes patógenos que lo amenazan. Esto genera un estado de desprotección, en el cual hay un alto riesgo de enfermar, propiciando la aparición de las denominadas enfermedades o infecciones oportunistas (Cardona D., y col 2016; OMS-VIH 2023).

La familia Retroviridae comprende tres subfamilias: Oncovirinae, de los cuales el más importante en los seres humanos es el Virus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV, por sus siglas en inglés) de tipo I; Lentivirinae, cuyo miembro más importante para los seres humanos es el VIH, y Spumavirinae, llamados “virus espumosos”, por su aspecto anatomopatológico de las células infectadas (León J., 2012).

Los retrovirus son conocidos como agentes patógenos en los animales desde los inicios del siglo XX cuando el Dr. Peyton Rous en 1912 demostró que estaban

involucrados en la presentación de un sarcoma de pollos (posteriormente conocido como VSR o virus del sarcoma de Rous) (Boza C., 2017).

Los retrovirus son capaces de infectar principalmente a los vertebrados. La información en forma de ARN (Ácido Ribonucleico) se transcribe a ADN (Ácido Desoxirribonucleico) en la célula hospedadora, es decir, la información genética del virus se codifica en el ARN en vez del ADN. Los retrovirus contienen una enzima tipo polimerasa de ADN dependiente de ARN, la cual es llamada transcriptasa inversa. Esta dirige la síntesis, en forma de ADN, del genoma del virus después de infectar una célula hospedadora (León J., 2012; Longo D., y col 2018,).

Los Lentivirus tienen especial tropismo por las células CD4, que pertenecen al sistema inmunitario, a las que infecta y destruye (Abdulghania N., y col 2020). Se considera que un recuento normal de linfocitos CD4 en sangre es entre 500 y 1.600 células/ μ L. A medida que avanza la infección, disminuye el número de linfocitos CD4, lo que aumenta el riesgo de sufrir infecciones oportunistas y/o tumores como el Sarcoma de Kaposi y el Linfoma. El tratamiento antirretroviral (TAR) detiene la replicación del VIH y evita la destrucción de sus células diana (Abdulghania N., y col 2020).

Existen dos tipos identificados: el VIH-1 y el VIH-2 que tienen efectos citopáticos directos o indirectos. El virus causante de la enfermedad por VIH en todo el mundo es el VIH-1, el cual comprende varios subtipos con distinta distribución geográfica y cuya heterogeneidad, probablemente, sea consecuencia de variaciones en el tránsito vírico. El VIH-2 se identificó primero en sujetos de África occidental y durante un tiempo permaneció confinado a dicha región; sin embargo, después se describieron casos en todo el mundo. Tanto el VIH-1 como el VIH-2 se consideran como infecciones zoonóticas. La especie *Pan troglodytes* (chimpancé común) se estableció como el reservorio natural para el VIH-1 y es probable que sea la fuente original de la infección en seres humanos (Codina C., y col 2022).

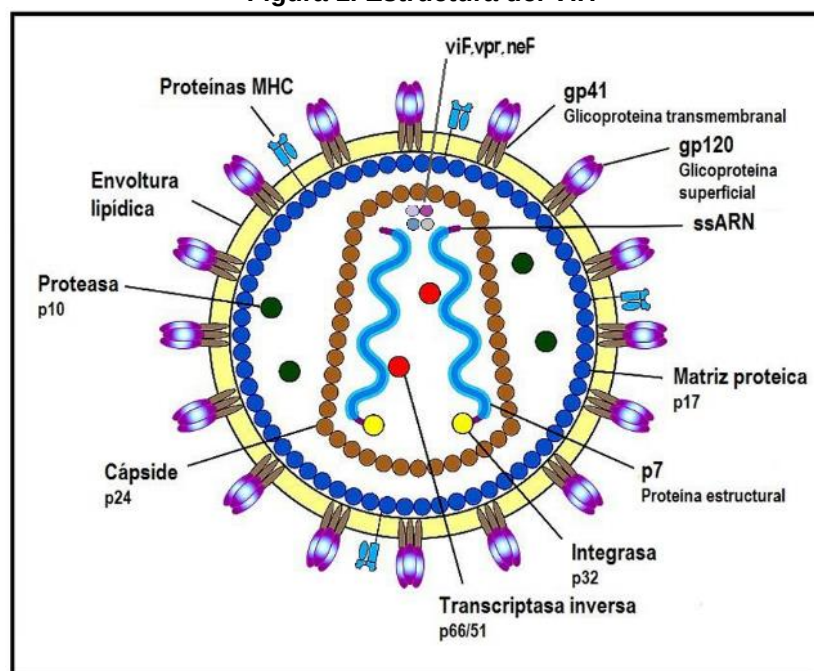
1.2.1. Estructura del VIH

Todos los retrovirus poseen una estructura, organización del genoma y modo de replicación similares. Los retrovirus tienen entre 70 y 130 nm de diámetro y poseen una cubierta lipídica que se encuentra rodeando una cápside icosaédrica con un núcleo interno denso. Como todo retrovirus, se caracteriza por poseer la enzima transcriptasa inversa, capaz de sintetizar ADN a partir del ARN viral (Najera R., y *col* 2000; Abdulghania N., y *col* 2020; Codina C., y *col* 2022). Se pueden diferenciar tres capas (Figura 1):

- **Capa externa o envoltura:** formada por una membrana lipídica, donde se insertan las glucoproteínas gp120 (glucoproteína de superficie) y gp41 (glucoproteína transmembranal) y proteínas derivadas de la célula huésped entre las que se encuentran receptores celulares y antígenos de histocompatibilidad de clase I y II. Debajo de la membrana lipídica, se encuentra la proteína matriz p17 que se une a la gp41.
- **Cápside icosaédrica:** formada por la proteína p24.
- **Capa interna o nucleoide:** contiene el ARN viral, la nucleoproteína p7 y algunas enzimas (proteasa, integrasa, transcriptasa interna) (Najera R., y *col* 2000; Boza C., 2017; Abdulghania N., y *col* 2020; Codina C., y *col* 2022).

El núcleo contiene dos copias idénticas de un genoma de ARN monocatenario (lo que hace que los retrovirus sean diploides) (León J., 2012). Además de los tres genes estructurales característicos de los retrovirus (**env**-que codifica para las proteínas de la envoltura viral gp120 y gp41, **gag**-que codifica para las proteínas de la nucleocápside, y **pol**-que codifica para la transcriptasa inversa, proteasa, integrasa y ARNasa) presenta una serie de genes reguladores (**tat**, **rev**) y accesorios (**nef**, **vif**, **vpr**, **vpu**, **vpx** y **tev**) que determinan la síntesis de las proteínas reguladoras, imprescindibles en la replicación viral (Najera R., y *col* 2000; Boza C., 2017; Abdulghania N., y *col* 2020; Codina C., y *col* 2022).

Figura 1. Estructura del VIH



Se pueden apreciar la envoltura lipídica, la cápside y la capa interna, además de las proteínas gp41 (glicoproteína transmembranal), gp120 (glicoproteína superficial), p17, p7, p32, p66/51, p24, p10, la doble cadena de RNA, genes reguladores *vif*, *vpr*, *nef* y las enzimas proteasa, transcriptasa inversa e integrasa. Figura modificada de Infirmus.es, disponible desde www.infirmus.es/vih-infeccion-aguda-2/

1.2.2. Fisiopatología del VIH

La enfermedad causada por el VIH se caracteriza por una inmunodeficiencia que se deriva sobre todo de un déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo de la subpoblación de linfocitos T conocida como células T cooperadoras. Estas células se identifican fenotípicamente por tener en su superficie la molécula CD4 que funcionan como el principal receptor celular del VIH. Utiliza dos correceptores fundamentales denominados quimiocina receptora de tipo 5 (CCR5) y receptor de superficie acoplado a proteínas G de siete dominios transmembranal (CXCR4, CD184 o fusina) para que pueda fusionarse y penetrar de forma eficaz en las células diana (León J., 2012).

Diariamente se producen alrededor de 10.3×10^9 viriones; el tiempo de generación de un virus medido desde su liberación de una célula infectada hasta generar nuevos virus en otra es de 2-3 días. El ciclo de vida del VIH se ha estimado en 1-2 días y el

número de CD4+ infectados durante la etapa crónica de la enfermedad se ha calculado en 108 células. Diariamente son destruidos 1% de los linfocitos totales de un individuo. Un linfocito CD4+ infectado puede generar cerca de 500 viriones cuya vida media en plasma es de 3 días. Durante la fase crónica, en los ganglios linfáticos 40% de los linfocitos CD4+ están infectados, de los cuales 99% se encuentran en forma latente y 1% se encuentran en forma activa (Boza C., 2017).

Los efectos patógenos del virus y los mecanismos inmunológicos que se producen durante la infección con el VIH, se combinan de forma heterogénea y compleja desde el inicio de la infección hasta fases avanzadas de la enfermedad. Los mecanismos patógenos son multifactoriales y dependen de las diferentes etapas de la enfermedad. Por lo que es esencial tomar en cuenta el estadio de la infección en la valoración del individuo (León J., 2012; Longo D., y col 2018).

En la infección primaria, el virus puede ingresar ya sea por vía directa o indirecta. La vía directa incluye el torrente sanguíneo y los hemoderivados. La vía indirecta es a través de la vagina, recto o uretra durante el coito y deglución de leche materna infectada. Las células dendríticas cumplen una función muy importante en el inicio de la infección, pues a través de diferentes receptores celulares, pueden atrapar el VIH y mediar la transfección de las células T CD4+. La replicación del virus, estimula la preparación de la respuesta inmunitaria específica contra el virus, con un brote de viremia y la consecuente diseminación al encéfalo y a otros tejidos (Wu L., y col 2006; León J., 2012).

Independientemente de la vía de ingreso del virus, los tejidos linfoides son los sitios anatómicos principales para el establecimiento de la infección y para su propagación. Las peculiaridades del virus y las reacciones inmunológicas asociadas, permiten establecer en estos tejidos el atrapamiento y la infección crónica persistente. No obstante, la activación inmunológica anormal es la clave de la infección por el virus y un componente de importancia crítica en su patogénesis. El proceso se encuentra mediado por la secreción de ciertas citocinas proinflamatorias e

inmunorreguladoras, las cuales son consecuencia de la sobreestimulación pero además, responsables de la propagación de la activación celular inapropiada. El resultado final es la replicación acelerada del virus, que produce un “agotamiento funcional” y, por lo tanto, una destrucción del sistema inmunológico (Grossman Z., y *col* 2006; León J., 2012).

- **Respuesta humoral:**

- **Específica:** se generan anticuerpos contra la mayoría de las proteínas virales (anticuerpos frente a proteínas estructurales y reguladoras, anticuerpos neutralizantes: gp120, gp41 y anticuerpos facilitadores). No es muy eficaz e incluso puede facilitar la parasitación de células que poseen receptores para la fracción Fc de las inmunoglobulinas, como macrófagos y linfocitos.
- **Inespecífica:** sistema de complemento e interferones. El VIH es capaz de activar el complemento, pero además de no dañarlo, el complemento participa en la progresión y extensión de la infección (Abdulghania N., y *col* 2020).

- **Respuesta celular:**

- **Específica:** respuesta citotóxica por linfocitos CD8. Probablemente la respuesta más eficaz frente al VIH. Además de una respuesta citotóxica muy intensa, los CD8 liberan unos factores solubles que inhiben la replicación viral.
- **Inespecífica:** citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, actividad citotóxica NK (natural killer) y factores solubles (citocinas y quimiocinas) (Abdulghania N., y *col* 2020).

A mediados de la década de los 90s surgió el desarrollo de fármacos antirretrovirales altamente eficaces, lo cual permitió el control del virus en las personas infectadas y, progresivamente, mejoró la esperanza de vida de las personas que viven con el VIH (PVCV) (Abdulghania N., y *col* 2020).

1.2.3. Ciclo de replicación del VIH

El ciclo de replicación de los retrovirus tiene lugar en dos fases. En la primera, el virus penetra en el citoplasma después de unirse a un receptor específico en la superficie celular, donde el ARN del virus y la transcriptasa inversa sintetizan una versión de ADN bicatenario partiendo del molde de ARN original. La forma de ADN del genoma retroviral se traslada al núcleo y se integra en el genoma de la célula hospedadora. La segunda fase comprende la síntesis y el procesamiento de los genomas víricos, ARN mensajero y proteínas utilizando la maquinaria de la célula hospedadora, con frecuencia bajo la influencia de productos genéticos del virus. Posteriormente los viriones se ensamblan y se liberan de la célula por gemación en la membrana (Boris-Lawrie K., y *col* 2006; León J., 2012; Boza C., 2017).

De forma general, el ciclo biológico del VIH tiene una fase temprana, que culmina con la integración del ADN proviral en el genoma de la célula, y una fase tardía, que implica la transcripción del genoma viral y la generación de una progenie infecciosa (Boza C., 2017; Abdulghania N., y *col* 2020; Codina C., y *col* 2022). El ciclo replicativo completo del VIH se divide en las siguientes etapas (Figura 2):

- **Entrada del virus en la célula:** el VIH se une a la molécula CD4 a través de la gp120, produciendo un cambio conformacional que permite la interacción con un correceptor (perteneciente a la familia de receptores de quimiocinas). Esta interacción provoca un cambio en la gp41 que induce la fusión de la envoltura viral con la membrana celular. El proceso de unión del virus a la membrana celular y entrada al citoplasma se conoce como “internalización” (Abdulghania N., y *col* 2020; Codina C., y *col* 2022).
- **Transcripción inversa e integración:** tras la penetración del virus, se produce la liberación del genoma viral y se inicia la transcripción. La transcriptasa inversa cataliza la formación de la primera cadena de ADN, a partir del ARN viral. En la síntesis de la segunda cadena interviene la ribonucleasa H, generando un ADN de doble cadena. Una vez sintetizado el ADN proviral, se acopla a distintos

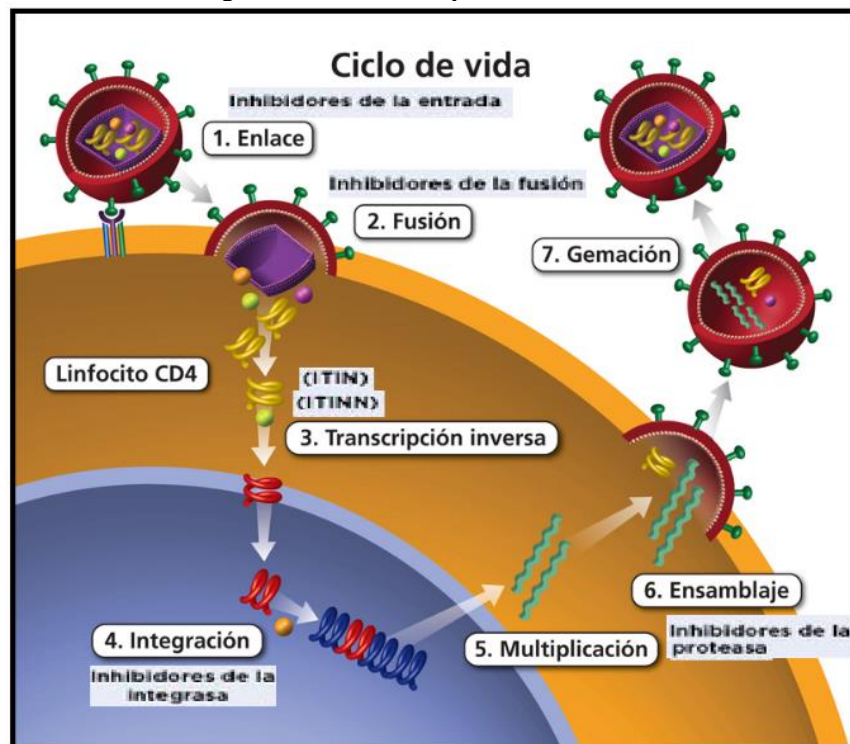
factores celulares y virales formando el “complejo de preintegración”. Este complejo se desplaza al núcleo para integrarse en el genoma de la célula, con la ayuda de la integrasa. El genoma del VIH está formado por aproximadamente 10.000 nucleótidos, por lo que la transcriptasa inversa debe completar 20.000 reacciones de incorporación de nucleótido para generar ADN a partir de una molécula de ARN. Por ello, la transcripción inversa es una de las dianas terapéuticas más importante (Abdulghania N., y col 2020; Codina C., y col 2022).

- **Periodo de latencia:** tras la integración, el VIH puede permanecer latente, replicarse de forma controlada o sufrir una replicación masiva que resulta en un efecto citopático para la célula infectada. En la mayoría de los linfocitos el virus está en forma latente. El paso de la fase de latencia a la de reactivación depende de factores celulares, como la proteína NF-kB (factor presente de forma natural en el organismo), que sólo es inducido en procesos de activación inmunológica. Tras dicha activación, el fenómeno de reactivación del estado de latencia es rápido y agresivo (Abdulghania N., y col 2020; Codina C., y col 2022).
- **Síntesis y proceso del ARN:** en la siguiente etapa el provirus mimetiza un gen. Al tratarse de un retrovirus complejo, en su regulación se implican tanto proteínas celulares, como proteínas reguladoras codificadas por el virus. Existe una expresión genética temprana (transcripción de los genes reguladores *tat*, *rev* y *nef*) y una tardía (transcripción de los genes estructurales y enzimáticos codificados por *gag*, *pol* y *env*; así como los accesorios *vif*, *vpr* y *vpu*) (Abdulghania N., y col 2020; Codina C., y col 2022). Dos proteínas virales son esenciales en la síntesis y el procesamiento del ARN viral:
 - **Tat:** activador potente de la transcripción, que permite la síntesis de la totalidad del ARN viral.
 - **Rev:** regulador de la expresión del virión, que codifica una proteína que facilita el transporte de los ARNm del núcleo al retículo endoplasmático, donde son traducidos en proteínas por los ribosomas celulares. El ARNm del VIH se sintetiza como un único transcrito, que se transporta al

citoplasma, donde es procesado en ARN de distintos tamaños (Boza C., 2017; Abdulghania N., y col 2020; Codina C., y col 2022).

- **Traducción y maduración:** una vez sintetizadas las proteínas virales, deben ser procesadas de forma postraducciona antes de ensamblarse en partículas virales maduras. En este proceso participan las proteínas virales *Vif*; *Vpu*; una proteasa celular en el procesamiento de la gp160 en gp41 y gp120; y la proteasa viral, que procesa la poliproteína precursora *gag-pol* (que produce proteínas del virus, como la proteína de la matriz, de la cápside). El procesamiento por la proteasa viral es esencial en la maduración del VIH, por lo que supone una diana importante en el desarrollo de fármacos. Finalmente, una vez han madurado los viriones y se han ensamblado correctamente las proteínas virales, el nucleoide se desplaza a la membrana celular donde se recubre de la membrana lipídica y de glucoproteínas de superficie adheridas a ella y es liberado por gemación (Abdulghania N., y col 2020; Codina C., y col 2022).

Figura 2. Ciclo de replicación del VIH.



Se pueden ver las fases correspondientes al ciclo de replicación del VIH: 1)Enlace: el VIH se une a la molécula CD4 a través de la gp120, produciendo un cambio conformacional que permite su interacción con un correceptor de la familia de las quimiocinas. 2)Fusión: la interacción anterior provoca un cambio en la gp41 que induce la fusión de la envoltura viral con la membrana celular hospedera. 3)Transcripción inversa: se produce la liberación del genoma viral y se inicia la transcripción a través de la transcriptasa inversa que cataliza la formación de la primera cadena de ADN a partir de ARN viral, en la síntesis de la segunda cadena interviene la ribonucleasa H, generando un ADN de doble cadena. 4)Integración: una vez sintetizado el ADN proviral, se acopla a distintos factores celulares y virales formando un “complejo de preintegración”, el cual se desplaza al núcleo para integrarse en el genoma de la célula con la ayuda de la integrasa. 5)Multiplicación: mediante una expresión genética temprana (transcripción de los genes reguladores *tat*, *rev* y *nef*) y una tardía (transcripción de los genes estructurales y enzimáticos codificados por *gag*, *pol* y *env*; así como los accesorios *vif*, *vpr* y *vpu*), donde 2 proteínas virales son esenciales en la síntesis y procesamiento del ARN viral (*Tat* y *Rev*), para que el ARNm del VIH se sintetice como un único transcrito, que se transporta al citoplasma, donde es procesado en ARN de distintos tamaños. Una vez sintetizadas las proteínas virales, deben ser procesadas de forma postraducciona antes de ensamblarse en partículas virales maduras 6)Ensamblaje: en este proceso participan las proteínas virales *Vif*, *Vpu*; una proteasa celular y la proteasa viral. 7)Gemación: una vez madurado los viriones y que se hayan ensamblado correctamente las proteínas virales, el nucleocápside se desplaza a la membrana celular donde se recubre de la membrana lipídica y de glucoproteínas de superficie adheridas a ella y es liberado por gemación. Modificado de [hivinfo.nih.gov/es](https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/el-ciclo-de-vida-del-vih), disponible desde <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/el-ciclo-de-vida-del-vih>

2. ANTIRRETROVIRALES (ARV)

Como todos los virus, el VIH se replica utilizando la maquinaria genética de la célula que infecta, por lo general un linfocito CD4+. Tras unirse a la célula diana y penetrar en su citoplasma, el VIH libera su ARN, el código genético del virus. Para que el virus pueda replicarse, su ARN debe ser convertido en ADN, lo que consigue gracias a la transcriptasa inversa vírica. Posteriormente, dicho ADN penetra en el núcleo celular y finalmente con la ayuda de la integrasa de VIH se integra en el ADN celular. El ADN resultante producirá nuevo ARN vírico, así como las proteínas necesarias para ensamblar un nuevo VIH. Otra de las proteínas fundamentales para infectar nuevas células y completar el ciclo es la proteasa del VIH que facilita la maduración del virus al escindir algunas de sus proteínas estructurales que provocan su reordenación. Los fármacos utilizados para tratar la infección por VIH se han desarrollado basándose en este ciclo de vida del VIH. Estos fármacos inhiben las tres enzimas (transcriptasa inversa, integrasa y proteasa) que utiliza el virus para replicarse o para adherirse y penetrar en las células (Tratamiento Antirretroviral del Paciente Adulto con Infección por el VIH-IMSS, 2017).

Los medicamentos contra el VIH no pueden curar la infección, pero tomar a diario una combinación de esos medicamentos (llamada régimen de tratamiento contra el VIH) ayuda a las personas seropositivas a tener una vida más larga y sana y reducen el riesgo de transmisión del VIH (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV, 2024).

Los medicamentos para combatir esta enfermedad son llamados antirretrovirales (ARV) y se clasifican de acuerdo a como actúan en las fases fundamentales del ciclo replicativo del VIH-1. Encontrándose entre ellos los que inhiben la transcriptasa inversa (ITI) que pueden ser de dos subclases: los análogos de nucleótidos (ITIAN) y los no análogos de nucleótidos (ITINAN), y los que inhiben la integrasa (INI) (Bernal F., 2016) (Tabla 1). Si bien los ARV han hecho posible seguir luchando contra el VIH permitiendo una mayor esperanza de vida en las PVCV, también se ha estudiado que pueden llevar

a la presentación de diversos efectos secundarios entre los que se encuentran los de tipo neuropsiquiátrico, que conducen a ansiedad, depresión e intento de suicidio (Fumaz C., y col 2005; Santos-Corraliza E., y col 2006; Lanman T., y col 2021; Taramasso L., y col 2022; Fernández N., y col 2022; Tratamiento Antirretroviral del Paciente Adulto con Infección por el VIH-IMSS, 2017).

El uso combinado de diferentes fármacos antirretrovirales (ARV) ha permitido controlar la replicación viral, disminuir la activación inmune y preservar y/o restaurar el sistema inmune en gran parte de las PVCV. Pero debido a la imposibilidad de erradicar los reservorios del virus, es necesario mantener el tratamiento antirretroviral de por vida. Por otro lado, la complejidad de algunos esquemas y sus efectos adversos dificultan la adherencia, aumentando el riesgo de desarrollo de resistencias a fármacos en aquellos pacientes donde la adherencia es un problema (Bernal F., 2016).

Tabla 1. Clasificación de ARV: Presentación comercial, dosis y efectos secundarios de algunos ARV en donde se incluyen los fármacos correspondientes al protocolo de investigación del presente trabajo (EFV, Triumeq® y Biktarvy®). Modificado de Grupo de trabajo sobre tratamientos del VIH, 2021, sidastudi.org, disponible desde <https://www.sidastudi.org/es/registro/a53b7fb37e6891ac017e6dfe8fd1003>

NOMBRE COMERCIAL	PRINCIPIO ACTIVO	FORMULACIÓN	DOSIS PARA ADULTO	PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS (ITIAN)				
Emtriva® 	Emtricitabina (FTC)	Cápsula de 200 mg	200 mg una vez al día	Habituales: náuseas, diarrea, vómitos, indigestión, dolor de cabeza, mareo, debilidad, fatiga, aumento de los niveles de enzimas hepáticas, amilasa o creatinina quinasa, aumento de los niveles de azúcar y triglicéridos en sangre, erupción cutánea, picor, oscurecimiento de la piel, insomnio, sueños anómalos. Raros: acidosis láctica, daño hepático.

Lamivudina  Medicamento genérico, su aspecto puede variar	Lamivudina (3TC)	Comprimidos de 150 y 300 mg	150 mg dos veces al día O 300 mg una vez al día	Habituales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, sensación general de malestar, tos, secreción nasal, dolor abdominal, pérdida de cabello, fiebre, insomnio, erupción cutánea, cansancio, dolor muscular y articular. Raros: acidosis láctica, daño hepático.
Ziagen® 	Abacavir (ABC)	Comprimido de 300 mg	300 mg dos veces al día O 600 mg una vez al día	Habituales: náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, dolor de cabeza, dolor abdominal, cansancio, pérdida del apetito. Raros: reacción de hipersensibilidad, acidosis láctica.
Tenofovir  Medicamento genérico, su aspecto puede variar	Tenofovir disoproxil fumarato / Tenofovir alafenamida (TAF)	Comprimido de 245 mg	245 mg una vez al día	Habituales: náuseas, vómito, diarrea, flatulencia, mareo, niveles bajos de fosfato en la sangre, elevación de las enzimas hepáticas, debilidad, erupción cutánea, dolor de cabeza, dolor abdominal, abotargamiento. Raros: problemas renales, adelgazamiento óseo.
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS (ITINAN)				
Efavirenz  Medicamento genérico, su aspecto puede variar	Efavirenz (EFV)	Comprimido de 600 mg o capsula de 200 mg	600 mg una vez al día	Habituales: erupción cutánea, picor, mareo, dolor de cabeza, sueños anómalos, ansiedad, depresión, dificultad para dormir, problemas de concentración, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio, niveles elevados de triglicéridos y enzimas hepáticas. Raros: erupción cutánea grave (Síndrome de Stevens Johnson), intento de suicidio.

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INI)				
Tivicay® 	Dolutegravir (DTG)	Comprimido de 50 mg	50 mg una vez al día O Dos veces al día si es junto con EFV o si el VIH es resistente a los INI	Habituales: náuseas, diarrea, dolor de cabeza, erupción cutánea, picor, vómitos, dolor o malestar abdominal, dificultad para dormir, mareo, sueños anómalos, fatiga, flatulencia, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la creatina fosfoquinasa (enzimas producidas en los músculos). Raros: reacción alérgica-hipersensibilidad (erupción cutánea grave, fiebre, dolor muscular, formación de ampollas), pensamientos y conductas suicidas, fallo hepático, fallo renal.
REGÍMENES DE UN SOLO COMPRIMIDO				
Triumeq® 	Dolutegravir Abacavir Lamivudina	Comprimido que contiene: 50 mg de dolutegravir 600 mg de abacavir 300 mg de lamivudina	Un comprimido al día	Habituales: dificultad para dormir, somnolencia, sueños anómalos, depresión, dolor de cabeza, diarrea, náuseas, fatiga, erupción cutánea, picor, vómitos, dolor estomacal, mareo, pérdida de cabello, flatulencia, dolor abdominal, abotargamiento, dolor y molestias musculares, dolor articular, nariz irritada o secreción nasal, tos, indigestión, reflujo gástrico y pérdida de apetito. Raros: reacción alérgica (hipersensibilidad), acidosis láctica, pensamientos suicidas.
Biktarvy® 	Bictegravir Emitricitabina Tenofovir alafenamida	Comprimido que contiene: 50 mg de bictegravir 200 mg de emtricitabina 25 mg de tenofovir alafenamida	Un comprimido al día	Habituales: depresión, sueños anómalos, dolor de cabeza, mareo, cansancio. Raros: conducta suicida (sin confirmar)

2.1. Causas de citotoxicidad

Para poder comprender mejor la relación que guarda el uso de los ARV y la presentación de los desórdenes neuropsiquiátricos es necesario conocer aspectos fundamentales como la forma en que actúan y su posible mecanismo de toxicidad. Los ITIAN se incorporan a la cadena de DNA viral, interrumpiendo la elongación de la misma y como consecuencia inhiben la replicación viral; requiriendo tres fosforilaciones en el interior de la célula para activarse (Bernal F., 2016). La forma en que propicia los efectos secundarios es por un mecanismo de toxicidad mitocondrial (Santos-Corraliza E., y *col* 2006; Lanman T., y *col* 2021). Los ITINAN actúan a través de un mecanismo no competitivo y en términos moleculares se unen directamente al centro catalítico de la transcriptasa reversa provocando cambios conformacionales en la enzima que inhibe la DNA polimerasa (Bernal F., 2016). La mayoría de los estudios muestran un efecto dependiente de la concentración plasmática sobre los efectos secundarios en el Sistema Nervioso Central (SNC) (Santos-Corraliza E., y *col* 2006; Lanman T., y *col* 2021). Con Efavirenz (que pertenece a los ITINAN) se encontró un efecto neurotóxico que afecta las dendritas, además de un efecto perjudicial en la barrera hematoencefálica y en los umbrales de potencial de acción neuronal (Ciavatta V., y *col* 2017; Lanman T., y *col* 2021.). Los INI bloquean el paso de transferencia de hebra del proceso de integración (Santos-Corraliza E., y *col* 2006; Lanman T., y *col* 2021). Se piensa que el efecto citotóxico esta mediado por la respuesta integrada al estrés (ISR) en lugar del estrés estrictamente oxidativo. La ISR es una respuesta adaptativa a los estresores celulares que restaura la homeostasis, pero, con una exposición prolongada a ciertos estímulos, esta respuesta activa vías que conducen a la muerte celular. Aunque los mecanismos subyacentes de toxicidad no se conocen por completo (Lanman T., y *col* 2021).

Lochet y *col.*, (2003) determinaron la necesidad de ampliar los estudios sobre los efectos secundarios del EFV, al identificar un aumento en el reporte de reacciones

neuropsiquiátricas adversas con el inicio del antirretroviral. La sintomatología incluía trastornos del ánimo en un 19.3 % e ideación suicida en un 9.2% durante un período de seguimiento de tres meses. La alarma de efectos secundarios en el EFV y el impacto sobre la adherencia a la terapia combinada propiciaron nuevos ensayos clínicos para identificar la cronicidad de la sintomatología adversa.

Hawkins *y col.*, (2005) realizaron un estudio observacional de cohorte en pacientes tratados con EFV, y en este informe se determinó que los efectos adversos neuropsiquiátricos podrían durar hasta 200 días luego de iniciado el fármaco. Sin embargo, la sintomatología parecía disminuir con el tiempo.

Arendt G., *y col* (2007) revisan la literatura disponible a la fecha y logran sintetizar los efectos depresivos relacionados con EFV (Arendt G., *y col* 2007; Antinori A., *y col* 2007; Pino M., *y col* 2015).

En general los medicamentos ARV están asociados con una variedad de efectos adversos en los sistemas nerviosos central y periférico, donde la frecuencia y gravedad de los eventos adversos neuropsiquiátricos es muy variable, con diferencias entre los fármacos individuales de cada clase de antirretrovirales. Además, existe una variabilidad considerable en el nivel de evidencia que respalda una asociación entre cada fármaco y un evento adverso determinado (Santos-Corraliza E., *y col* 2006).

2.2. Clasificación de antirretrovirales

2.2.1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (ITIAN)

Los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (TI) fueron el primer grupo de fármacos antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección por el VIH con la introducción de la zidovudina (AZT) en 1987. Todos ellos necesitan

para su activación sufrir tres fosforilaciones mediadas enzimáticamente por cinasas intracelulares (Blanco J., y col 2016). En el presente trabajo nos enfocaremos en lamivudina (3TC) y abacavir (ABC) que forman parte del coformulado de Triumeq®; así como en emtricitabina y tenofovir alafenamida que forman parte del coformulado de Biktarvy® (Tabla 1).

I. Lamivudina (3TC)

La 3TC es un enantiómero negativo de la 2'-deoxi-3'-tiacitidina. Necesita, para su activación, sufrir tres fosforilaciones. Es un análogo de la citosina (Rodríguez R., 2015; Blanco J., y col 2016).

Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción es doble: por un lado, inhiben la TI viral de forma competitiva al unirse a la enzima de una forma más natural que los sustratos nucleósidos naturales y, por otro lado, actúan finalizando la síntesis de la cadena de ADN proviral. 3TC presenta una actividad más intensa en células mononucleares en reposo y es activo frente al Virus de la Hepatitis B (VHB) (Henríquez C., y col 2023).

Farmacocinética:

Los análogos de nucleósidos presentan una vida media plasmática corta; sin embargo, su vida media intracelular es más prolongada, especialmente en el caso de 3TC. Se elimina en un elevado porcentaje inalterado por vía renal (Blanco J., y col 2016). Presenta una biodisponibilidad oral del 86% y no se modifica con los alimentos. Difunde escasamente a través de la barrera hematoencefálica y se elimina principalmente por la orina (5-10% por metabolismo hepático). Ya que se elimina principalmente por vía renal (70% inalterado) su dosis debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal (Bernal F., 2016).

Resistencias:

La rápida aparición de resistencia que se genera frente a 3TC –unas 12 semanas– contrasta con el tiempo más prolongado que requieren el resto de análogos para que se generen cepas resistentes a los mismos –entre 6 y 12 meses–. Las mutaciones E44D y V118I parecen conferir una disminución moderada (en torno a 10 veces) de la sensibilidad a la 3TC (Blanco J., y col 2016).

La barrera genética del fármaco es muy baja y la mayoría de pacientes en los que se produce un fallo virológico con una combinación que incluye 3TC desarrollan la mutación M184V/I que confiere resistencia completa a la misma (Sachdeva RK., y col 2016; Scott L., 2020).

Efectos secundarios:

3TC presenta escasa toxicidad. Raramente se han descrito casos de esteatosis hepática y acidosis láctica (Nelson M., y col 2008; Madhav V., y col 2022), que clínicamente se manifiesta por malestar general, dolor y distensión abdominal, náuseas y vómitos y, desde el punto de vista analítico, por una alteración de la bioquímica hepática, así como una elevación del anión gap y de los valores de lactato. Recientemente, ha sido implicando al grupo de los análogos de nucleósidos un fenómeno de alteración en la distribución de la grasa del organismo conocido como lipodistrofia (Blanco J., y col 2016).

Interacciones:

Al asociar 3TC con cotrimoxazol a altas dosis puede reducirse su eliminación, ya que ambos fármacos se eliminan por vía renal y, por ello, debe evitarse esta combinación. No hay problema si el cotrimoxazol se administra a dosis profilácticas (Blanco J., y col 2016).

II. Abacavir (ABC)

Abacavir es un análogo nucleósido de estructura carbocíclica. Necesita, para su activación, sufrir tres fosforilaciones mediadas enzimáticamente por cinasas intracelulares (Blanco J., y col 2016). Corresponde a un análogo de purina, derivado carbocíclico de la desoxiguanosina (Bernal F., 2016).

El principio activo de ABC es el sulfato de ABC cuyo nombre químico es (1S,4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purina-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol sulfato. Presenta un peso molecular de 67 074 312 g/mol, su apariencia en estado sólido es de color blanquecino, ligeramente soluble en agua (77,0 mg/mL a 25 °C), tiene liposolubilidad baja (Log P es de 1,2 a 25 °C) y se comporta como un ácido débil (Pka de 5,01) (Rabeiro C., y col 2015)

Mecanismo de acción:

Este fármaco presenta un mecanismo de fosforilación enzimática único, por lo que es poco probable que compita con la fosforilación de otros análogos, debe transformarse en carbovir trifosfato, el cual es el metabolito activo (Bernal F., 2016; Dean L., y col 2018; Fernández JV., y col 2024).

Farmacocinética:

Su biodisponibilidad por vía oral es del 83% y presenta una buena difusión a tejidos, con altas concentraciones en líquido céfaloraquídeo (LCR) (alrededor del 30- 40%). Su vía de metabolización es a través de la glucuronidación y a través de la enzima alcohol deshidrogenasa. Puede tomarse con o sin alimentos. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal (Bernal F., 2016; Fernández JV., y col 2024).

Resistencias:

Se han seleccionado in vitro aislados de VIH-1 resistentes a abacavir y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en los codones M184V, K65R, L74V y Y115F de la transcriptasa inversa (TI). La resistencia viral a ABC se desarrolla relativamente despacio in vitro, precisando múltiples mutaciones para un incremento clínicamente significativo en la CE50 sobre el virus “wild type” (Ficha técnica Ziagen 300 mg, 2024).

Se ha demostrado una reducción de la susceptibilidad a ABC clínicamente significativa en aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada que han sido pretratados y son resistentes a otros inhibidores de nucleósido. Se han presentado mutaciones M184V/I, T215Y/F, M41L, K70R y D67N. K65R no apareció y L74V e Y115F fueron poco frecuentes. La inserción de un complejo en la posición 69 o la mutación Q151M, frecuentemente encontrada en combinación con A62V, V75I, F77L y F116Y, causa un alto nivel de resistencia y requiere a M184V con al menos otra mutación seleccionada con ABC, o M184V con múltiples metionina adenosiltransferasas (MATs). La resistencia cruzada fenotípica a otros ITI con la mutación M184V ó M184I sola es limitada. La presencia de M184V con K65R provoca aumento de la resistencia cruzada entre ABC, tenofovir, didanosina y 3TC, mientras que M184V con L74V provoca aumento de la resistencia cruzada entre ABC, didanosina y 3TC. La presencia de M184V con Y115F provoca aumento de la resistencia cruzada entre ABC y 3TC. No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre ABC y otras clases de fármacos antirretrovirales, por ej. IP o ITINAN (Ficha técnica Ziagen 300 mg, 2024).

Efectos secundarios:

El consumo de ABC está relacionado con hipersensibilidad en el 3% de los pacientes que se caracteriza por un exantema cutáneo, fiebre y afección del estado general;

aunque aparece en sólo un 2-3% de los casos, en caso de padecerlo obliga a suspender de forma definitiva el ABC ya que su reintroducción

podría provocar un cuadro grave e incluso la muerte del paciente. Existe una clara predisposición genética para la hipersensibilidad asociada principalmente al haplotipo HLA-B*5701, presentándose en más de la mitad de pacientes con este alelo y siendo absolutamente excepcional sin el mismo (Dando TM., y col 2005; Dean L., y col 2018; Fernández JV., y col 2024).

ABC es un fármaco generalmente bien tolerado, los efectos adversos más frecuentes son náuseas, dolor abdominal, malestar general y cefaleas, descritos en alrededor del 7% de los pacientes que han participado en los estudios de desarrollo clínico. Por otro lado, algunos estudios han sugerido que ABC incrementa el riesgo cardiovascular, pero dicha evidencia sigue siendo controversial (Sabin C., y col 2016; Bernal F., 2016; Llibre J., y col 2016).

Interacciones:

La posibilidad de que tengan lugar interacciones con otros medicamentos mediadas por el citocromo P450, es baja. Se ha demostrado in vitro que no inhibe las enzimas CYP 3A4, CYP2C9 o CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. Actualmente debe determinarse el HLA B*5701 a todos los pacientes antes de comenzar tratamiento con ABC. Si el resultado es positivo, no se debe utilizar (Ficha técnica Ziagen 300 mg, 2024; Fernández JV., y col 2024).

Inductores enzimáticos como rifampicina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de ABC por su acción sobre las UDP-glucuroniltransferasas. Su metabolismo se ve alterado por la administración concomitante de etanol originándose un incremento de alrededor de un 41%. En un estudio farmacocinético, la administración conjunta de 600 mg de ABC dos veces al día con metadona mostró una reducción del 35% en su concentración máxima (Cmax),

y un retraso de una hora en el tiempo máximo (t_{max}) en que alcanza la C_{max} en el organismo. En los pacientes tratados con metadona y ABC debería controlarse la evidencia de síntomas de abandono que indican una infra-

dosificación, ya que ocasionalmente puede requerirse un reajuste en la dosis de metadona (Ficha técnica Ziagen 300 mg, 2024).

III. Emtricitabina (FTC)

Una vez fosforilado en el interior de la célula, se incorpora al ADN viral mediante la TI e inhibe la replicación del VIH interrumpiendo la cadena del ADN. Es análogo fluorado de citosina (Al-Majed A., y col 2020), con actividad frente al virus de la hepatitis B (Informe de Posicionamiento Terapéutico de Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida (Biktarvy®) en Infección por VIH, 2019).

Mecanismo de acción:

Es un análogo nucleósido de citidina, se fosforila por medio de enzimas celulares a la forma 5'-trifosfato de emtricitabina, que es un inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo una interrupción de la cadena de ADN. FTC es un inhibidor débil de las polimerasas α , β y ϵ del ADN de los mamíferos y de la polimerasa γ del ADN mitocondrial. FTC no mostró citotoxicidad para las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, "peripheral blood mononuclear cells"), las líneas establecidas de linfocitos y monocitos-macrófagos y las células precursoras de la médula ósea in vitro. No hubo ninguna evidencia de toxicidad mitocondrial in vitro o in vivo (Ficha técnica del Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (Teva®) 200 mg/245 mg, 2024; Al-Majed A., y col 2020).

FTC puede tener una semivida más larga que 3TC. Hay datos in vitro que sugieren que FTC interactúa favorablemente con el tenofovir (TDF), lo que prolonga su semivida. Las consecuencias clínicas de la mutación M184V no son evidentes, aunque causa alto nivel de resistencia a 3TC y bajo nivel de resistencia a la didanosina (ddI) y

a ABC (Actualización técnica sobre la optimización del tratamiento: equivalencia farmacológica e intercambiabilidad clínica de la lamivudina con la Emtricitabina).

Farmacocinética:

Su biodisponibilidad varía de acuerdo a su forma farmacéutica, siendo un 93% para su presentación en cápsulas y de un 75% para la solución oral. Puede administrarse con o sin alimentos. Se elimina mayoritariamente por vía renal mediante filtración glomerular y secreción tubular activa (86% inalterado) y se recomienda ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, por lo que no deben usarse coformulados en pacientes con un nivel de creatinina menor de 50ml/min (Ficha técnica del Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (Teva®) 200 mg/245 mg, 2024).

Resistencias:

La resistencia del VIH-1 a FTC surge como consecuencia de cambios del codón 184 que determinan la sustitución de la metionina por valina (se ha observado, también, isoleucina como producto intermedio) en la TI del VIH. Los virus resistentes a FTC manifestaron resistencia cruzada a 3TC, pero conservaron la sensibilidad frente a otros ITIAN, todos los ITINAN y todos los IP (Ficha técnica del Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (Teva®) 200 mg/245 mg, 2024).

Efectos secundarios:

Es un fármaco muy bien tolerado y no suele asociarse a efectos adversos serios (Saag M., 2006; Bernal F., 2016).

Las reacciones adversas para FTC que ocurrieron más frecuentemente fueron diarrea, dolor de cabeza, elevación de la creatinquinasa, náuseas, anemia y discromía (hiperpigmentación de la piel). La interrupción del tratamiento en pacientes coinfectados con VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de

la hepatitis (Ficha técnica del Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (Teva®) 200 mg/245 mg, 2024).

Interacciones:

No inhibe in vitro el metabolismo mediado por cualquiera de las siguientes isoformas del CYP450 humanas: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Tampoco inhibe la enzima responsable de la glucuronización. No hay interacciones clínicamente relevantes cuando se coadministra FTC con indinavir, zidovudina, estavudina, famciclovir o tenofovir disoproxil fumarato. Se debe tener precaución cuando se coadministra FTC con otros medicamentos que son eliminados por secreción tubular activa dado que la coadministración puede aumentar sus concentraciones séricas debido a la competición que se establece por esta vía de eliminación (Ficha técnica del Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (Teva®) 200 mg/245 mg, 2024).

IV. Tenofovir alafenamida (TAF)

El TAF es un profármaco denominado fosfonamidato de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). Ingresa pasivamente a la célula y, debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis por la catepsina A, es más eficaz que tenofovir disoproxilo para concentrar tenofovir en las células mononucleares de la sangre periférica, como linfocitos y otras células diana del VIH (Salvi R., y col 2018; Corado K., y col 2017; Mayer K., y col 2020).

Tenofovir es un análogo de nucleótidos acíclicos monofosfato que al no requerir la fosforación inicial dependiente de la nucleósido-cinasa celular para ejercer su acción puede, a diferencia de los nucleósidos análogos que sí la requieren, ampliar su acción sobre distintos grupos celulares como monocitos, macrófagos y células T, tanto en reposo como activados (Blanco J., y col 2016; Corado K., y col 2017).

Mecanismo de acción:

Actúan al inhibir de forma selectiva la polimerasa viral, compitiendo con la desoxiadenosina trifosfato en su incorporación a la molécula de ADN e interrumpiendo el crecimiento de la misma (Blanco J., y *col* 2016). Es actualmente el ITIAN más ampliamente utilizado en la práctica clínica, junto con FTC o 3TC. Posee actividad frente a VIH y VHB, siendo fármaco de elección en pacientes co-infectados con VHB. El mecanismo de acción de TAF no deja de ser el mismo que el de tenofovir disoproxil fumarato, ya que la parte de la molécula activa es la misma. No obstante, TAF presenta una especial afinidad por los linfocitos que hace que sus concentraciones intracelulares lleguen a ser cinco veces las observadas en sangre y permite dosis mucho más reducidas sin reducir su eficacia contra el virus, eso sí, con un menor impacto a nivel renal y óseo (Ribera E., y *col* 2008; Cooper R., y *col* 2010; De Clerq E., y *col* 2016; Antela A., y *col* 2016; Bernal F., 2016; Corado K., y *col* 2017).

Dentro del hepatocito el TAF se hidroliza a tenofovir y posteriormente se difosforila a tenofovir difosfato que es la forma activa. Se incorpora al ADN viral, inhibiendo de manera competitiva la transcriptasa inversa del VHB, dando como resultado la terminación de la cadena. Es más estable en plasma que tenofovir disoproxil fumarato lo que proporciona mayores niveles intracelulares de tenofovir difosforilado (metabolito activo) (Informe de Posicionamiento Terapéutico de tenofovir alafenamida (Vemlidy®) en infección por hepatitis B crónica; Corado K., y *col* 2017).

Farmacocinética:

Se administra por vía oral y con alimentos para mejorar su biodisponibilidad (biodisponibilidad de 25% en ayunas y 40% con alimentos). Requiere ser bifosforilado dentro de la célula para ser una molécula activa. Su vida media intracelular es mayor de 30 horas, lo cual permite su administración en una sola toma diaria. Tras una dosis única de 300 mg de TAF se alcanzó una concentración plasmática máxima de 362 ng/ml (Blanco J., y *col* 2016; Bernal F., 2016).

La mayor parte del fármaco se excreta inalterado en orina (70-80%), tanto por filtración, como por un sistema de transporte tubular activo, por lo que la dosis debe ajustarse en caso de insuficiencia renal (Blanco J., y col 2016; Bernal F., 2016; Corado K., y col 2017).

Resistencias:

Una mutación en la posición 65 disminuye entre 3 y 4 veces la sensibilidad frente al mismo; la mutación en el codón 215 (resistencia a AZT) disminuye algo menos de 2 veces la sensibilidad a TAF, mientras que la 184 (asociada con resistencia a 3TC) aumenta la sensibilidad a TAF unas 2 veces (Blanco J., y col 2016).

Efectos secundarios:

No se han descrito efectos adversos graves con el TAF, siendo los efectos adversos menores descritos la cefalea, el mareo y la astenia, además de efectos de tipo gastrointestinal (vómitos, sensación de malestar abdominal y diarrea). La afección renal es excepcional (Blanco J., y col 2016). Es un fármaco generalmente muy bien tolerado, con un excelente perfil metabólico y sin potencial toxicidad mitocondrial. La toxicidad renal es su efecto adverso más característico, potenciándose si se coadministra con otros fármacos nefrotóxicos. También se ha descrito una mayor pérdida de la densidad mineral ósea tanto en columna como en cadera, asociado a un mayor riesgo de fractura (Bernal F., 2016; Corado k., y col 2017).

Interacciones:

No se recomienda la administración con fármacos inductores de la glicoproteína P (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan), porque disminuye su eficacia al disminuir sus niveles plasmáticos, tampoco se recomienda su interacción con itraconazol, ya que podrían aumentar los niveles plasmáticos de este (Informe Posicionamiento Terapéutico de tenofovir alafenamida (Vemlidy®) en infección por hepatitis B crónica).

2.2.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos (ITINAN)

Los no análogos de nucleósidos son compuestos de estructura química compleja y heterogénea. Dentro de este grupo, aprobados por la FDA y la EMEA, tenemos al efavirenz (EFV) (Carretero M., 2002; Blanco J., y *col* 2016; Ambhore JP., y *col* 2022).

V. Efavirenz (EFV)

Desde el punto de vista molecular, EFV es (S)-6-cloro-4-(ciclopentanil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxacin2-ona (Blanco J., y *col* 2016; Costa B., y *col* 2022).

Mecanismo de acción:

A diferencia de los análogos de los nucleósidos, los no análogos de nucleósidos no requieren ser fosforilizados para ejercer su acción. Son activos frente al VIH-1 pero no frente al VIH-2 ni frente a hepadnavirus ni virus del grupo herpes. Actúan a través de un bloqueo de la actividad de la ADN polimerasa viral dependiente del ARN y del ADN, uniéndose de forma directa a la TI por un sitio distinto del que se une al sustrato dNTP, a diferencia de los análogos de los nucleósidos que se unen a ésta de forma competitiva. A pesar de actuar al mismo nivel que los análogos de nucleósidos, ambos actúan inhibiendo la TI viral, su combinación es generalmente sinérgica o al menos aditiva (Carretero M., 2002; Blanco J., y *col* 2016; Costa B., y *col* 2022).

Farmacocinética:

Los no análogos presentan una buena biodisponibilidad oral y, a diferencia de los análogos, tienen una semivida plasmática muy larga, lo que permite su administración una vez al día. EFV presenta una buena penetración en LCR. La metabolización de todos los no análogos de los nucleósidos es hepática y a través del CYP3A4, sistema enzimático del citocromo P450 (Carretero M., 2002; Blanco J., y *col* 2016; Costa B., y *col* 2022). El citocromo P450 2B6 (CYP2B6) es la principal enzima que cataliza la

formación de S-8-hidroxiefavirenz. La genética del CYP2B6 y las interacciones farmacológicas son determinantes importantes de la disposición clínica de efavirenz y el ajuste de la dosis. Además, como sustrato prototípico de CYP2B6, el S-efavirenz y sus análogos pueden informar sobre la estructura, actividad, mecanismos catalíticos y selectividad de CYP2B6 (Wang PF., y col 2019).

Resistencias:

La resistencia cruzada entre los distintos no análogos de los nucleósidos es muy frecuente; además, estos fármacos tienen una barrera genética muy baja, por lo que las resistencias aparecen con extremada rapidez. Mutaciones únicas confieren un alto nivel de resistencia. Las mutaciones que confieren resistencia a los no análogos de los nucleósidos se encuentran entre las posiciones 100-108 y 179-190. La mutación más frecuente que aparece cuando se desarrolla resistencia a EFV se localiza en la posición 103, y por sí sola confiere un aumento de la resistencia al mismo de unas 20 veces. Otras mutaciones que se asocian a un alto nivel de resistencias a los no análogos de los nucleósidos son la 188 y 190 para EFV (Blanco J., y col 2016; Costa B., y col 2022).

Efectos secundarios:

El exantema es un efecto adverso común a todos los no análogos de los nucleósidos, su aparición no siempre obliga a la suspensión definitiva del fármaco.

Otro efecto común es la elevación de las transaminasas, que ocasionalmente puede obligar a suspender el fármaco (si la elevación de las transaminasas supera más de 5 veces el límite alto de la normalidad). El EFV se asocia en un 20-40% a alteraciones neuropsiquiátricas en forma de mareos, inestabilidad, sueños intensamente vívidos y, más raramente, cuadros depresivos e ideaciones suicidas (Wang PF., y col 2022; Fernández N., y col 2022; Costa B., y col 2022). Se ha detectado teratogenicidad en

monos, por lo que es un fármaco no recomendado en el embarazo (Carretero M., 2002; Blanco J., y col/ 2016; Le Roux SM., y col/ 2020).

Interacciones:

Los no análogos de los nucleósidos actúan de forma diversa sobre la isoenzima CYP3A4: EFV puede actuar de forma indistinta (inhibiendo o induciendo), aunque predomina el efecto inductor (Blanco J., y col/ 2016; Costa B., y col/ 2022).

EFV, por su efecto inhibidor del metabolismo, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de algunos fármacos aumentando su toxicidad y, por ello, está contraindicada su asociación con algunos antihistamínicos H1 (terfenadina, astemizol), benzodiacepinas (midazolam, triazolam), derivados de la ergotamina, pimozida, cisaprida y estatinas (sí puede administrarse pravastatina, porque se elimina fundamentalmente por vía renal). Por otro lado, los fármacos que inducen el metabolismo hepático (carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, rifabutina o rifampicina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de delavirdina hasta valores subterapéuticos y no deben administrarse conjuntamente (Blanco J., y col/ 2016).

En algunos casos será necesario ajustar las dosis, como ocurre con frecuencia al combinar no nucleósidos con antimicobacterianos, por ejemplo, con rifampicina puede administrarse EFV (se debe valorar el aumento de dosis a 800 mg al día). Rifabutina puede asociarse con EFV (aumentando rifabutina a 450 mg/día) (Blanco J., y col/ 2016).

Otra interacción con relevancia clínica es la que se produce con metadona. EFV puede reducir su concentración plasmática e inducir un síndrome de abstinencia (habitualmente a los 8-10 días), por lo que se deberá aumentar la dosis de metadona hasta obtener el efecto deseado. En pacientes que reciban anticoagulantes, deberá monitorizarse estrictamente el tiempo de protrombina, sobre todo al iniciar o finalizar un tratamiento antirretroviral con no análogos (Blanco J., y col/ 2016).

2.2.3. Inhibidores de la integrasa (INI)

Son una familia de fármaco habitualmente muy bien tolerado, con un excelente perfil metabólico y de tolerabilidad digestiva. En general es un fármaco bien tolerado. Los INI actúan en un paso replicativo del VIH diferente del resto de familias de fármacos ARV (Bernal F., 2016; Kourtis A., y *col* 2023).

Actúan bloqueando el paso de transferencia de hebra del proceso de integración. El sitio activo de la integrasa se une al ADN de la célula del huésped e incluye 2 cationes de metal divalentes, que sirven como objetivos de quelación. Como resultado, cuando está presente, el sitio activo de la enzima es ocupado y el proceso de integración se detiene. Aunque la mayoría del ADN no integrado debe ser degradado por enzimas celulares, una vía metabólica alternativa que implica recombinación y reparación da lugar a productos de ADN circular: 1 y 2 repetición terminal larga (LTR-“long terminal repeat”). El resultado de estos procesos es un bloqueo irreversible de la replicación. Los círculos de LTR se han convertido en un marcador característico de la actividad de los INI (Ribera E., y *col* 2015).

VI. Dolutegravir (DTG)

Dolutegravir (DTG) es actualmente la tercera droga recomendada a nivel internacional como de primera línea, dado su administración en una toma diaria, bajo perfil de toxicidad e interacciones, además de contar con una barrera genética alta (McCormack P., 2014; Rathbun R., y *col* 2014; Bernal F., 2016; Cahn P., y *col* 2021).

Mecanismo de acción:

Inhibe la integrasa del VIH mediante la unión al sitio activo de la integrasa, bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ADN retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH (Informe Posicionamiento Terapéutico de Dolutegravir (Tivicay®).

Farmacocinética:

Puede tomarse con o sin alimentos, aunque en pacientes con resistencia a INI (sobre todo para mutación Q148) se recomienda administrarlo con alimentos. Es metabolizado por UGT1A1 y en menor grado por CYP3A4, sin que sea inductor ni inhibidor de los sistemas metabólicos habituales (Scott L., 2020). Su potencial de interacciones es muy escaso y puede administrarse a las dosis habituales con la mayoría de fármacos. La difusión de DTG al LCR es buena y también se alcanzan concentraciones eficaces en tracto genital femenino y masculino. En cuanto a sus concentraciones en LCR, se ha postulado que DTG podría alcanzar concentraciones en el sistema nervioso central capaces de inhibir la reproducción del VIH (Bernal F., 2016; Scott L., 2020). No es preciso ajustar la dosis ni en pacientes con insuficiencia renal ni con insuficiencia hepática leve o moderada (Osterholzer D., y col 2014; Kandel C., y col 2015; Bernal F., 2016).

Los estudios farmacocinéticos muestran que se absorbe rápidamente tras su administración, con una mediana de Tmax de 2 a 3 horas después de la dosis. La velocidad de absorción se enlentece en presencia de alimentos aumentando la biodisponibilidad, la Cmax y la Tmax con alimentos. Estos aumentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a los inhibidores de la integrasa. Por lo tanto, en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, DTG debe ser tomado preferiblemente con alimentos para mejorar la exposición (particularmente en los pacientes con mutaciones Q148). DTG se une en gran porcentaje (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a datos in vitro (Scott L, 2020). La fracción libre de DTG en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (<35 g/l), tal y como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Informe Posicionamiento Terapéutico de Dolutegravir (Tivicay®).

Resistencias:

No modifica significativamente las concentraciones de ningún otro fármaco, salvo por su efecto inhibidor de la Enzima Transportadora de cationes orgánicos 2 (OCT2). Fármacos con efecto inductor o inhibidor de UGT1A1 y, en menor medida, de CYP3A4 pueden modificar las concentraciones de DTG, pero difícilmente estas interacciones tendrán relevancia clínica teniendo en cuenta el amplio margen terapéutico de DTG (Informe Posicionamiento Terapéutico de Dolutegravir Tivicay®; Scott L., 2020).

Efectos secundarios:

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el tratamiento fueron náuseas, diarrea y cefalea. La reacción adversa más grave, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción y efectos hepáticos graves. Durante las primeras semanas se observaron ligeros aumentos en la creatinina sérica, no obstante, no se consideraron clínicamente relevantes. Recientemente se ha documentado alteraciones del sueño, problemas gastrointestinales y problemas neuropsiquiátricos (Bernal F., 2016). Posible vínculo entre uso de DTG y defectos del tubo neural en nacidos de mujeres embarazadas (Mohan H., y col/ 2021; Lê Pm., y col/ 2022; kourtis A., y col/ 2023).

Interacciones:

Los únicos fármacos con los que se recomienda aumentar la dosis de DTG (50mg/12h) son EFV, nevirapina, fosamprenavir/r, rifampicina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital. Debe administrarse 2 horas antes o 6 horas después de antiácidos o productos con cationes polivalentes. Puede disminuir la secreción tubular renal de sustancias que se excretan vía OCT2, con un ligero incremento inicial de creatinina, sin que ello suponga toxicidad renal. También podría aumentar las concentraciones de metformina recomendándose vigilancia por si se requiere ajuste de dosis. En definitiva, tiene un excelente perfil farmacocinético y de interacciones en comparación al resto

de las familias y con otros fármacos (Osterholzer D., y *col* 2014; Kandel C., y *col* 2015; Bernal F., 2016).

VII. Bictegravir (BIC)

Es importante destacar que BIC se diferencia estructuralmente de otros INI, caracterizándose por la presencia de un anillo bicíclico con puente y una cola de bencilo distinta que consiste en un 2,4,6-trifluorobencilo trisustituido (Deeks E., 2018; Spagnuolo V., y *col* 2018).

Mecanismo de acción:

La enzima integrasa del VIH es esencial para la infección viral, replicación y persistencia en células humanas y ejerce sus efectos catalizando dos reacciones: procesamiento y transferencia de hebras. En estudios preclínicos, se demostró que BIC es un potente inhibidor de la actividad de transferencia de hebras con una actividad comparable a la de Evoltegravir y DTG. Su estructura puede explicar su larga vida media de disociación del “wild type” y complejos de ADN-integrasa del VIH (G140S/Q148H). El largo tiempo de residencia del BIC en el complejo integrasa-ADN media su potente actividad antiviral y su alta barrera genética *in vitro*. Mostró una mejora del perfil de resistencias en comparación con Evoltegravir y Raltegravir y actividad retenida asociada con resistencia contra otros INI, incluido T66I, E92G/Q, T97A, Y143R, Q148H/K/R, N155H y R263K (Deeks E., 2018; Spagnuolo V., y *col* 2018).

Por otro lado, también mostró una mayor potencia antirretroviral contra subtipos no B, lo que podría hacerlo adecuado para su uso en países con una mayor prevalencia de no-B subtipos. Se absorbe bien (>70%), altamente unido a proteínas plasmáticas (>99%) y se metaboliza con una contribución similar de oxidación (CYP3A4) y glucuronidación (UGT1A1). El fármaco se excretó mínimamente en la orina (1%), por lo tanto, no tiene efecto significativo de la insuficiencia renal grave (Deeks E., 2018).

BIC es un sustrato de CYP3A4 y UGT1A1, y la inhibición de ambas enzimas es necesaria para un aumento sustancial de la exposición (341% cuando se coadministra con atazanavir), mientras que una potente inducción de CYP3A4 y UGT1A1 reduce significativamente la exposición (71% con la coadministración de rifampicina) (Deeks E., 2018).

Muestra actividad contra el VIH-1 de todos los grupos (M, N y O) y subtipos A – G (Tsiang M., y *col* 2016; Hassounah S., y *col* 2017; GILEAD 2022). Se observa una actividad altamente sinérgica contra el VIH-1 cuando se combina con ciertos antirretrovirales, incluidos FTC o TAF (Deeks E., 2018).

Farmacocinética:

Después de la administración oral con o sin alimentos, se absorbe fácilmente hasta alcanzar la concentración máxima en plasma de 2,0 a 4,0 h (Deeks E., 2018; GILEAD 2022). Las comidas grasas provocaron aumentos modestos, pero clínicamente irrelevantes (Deeks E., 2018).

En el plasma, la unión a proteínas es alta (>99% *in vitro*) y la relación sangre-plasma es de 0,64 (Deeks E., 2018; GILEAD 2022).

Se metaboliza predominantemente por CYP3A y UGT1A1, siendo eliminado principalmente a través de las heces (≈60%; como metabolitos oxidativos y farmacológicos) y, en menor grado, a través de la orina (35%; principalmente como glucurónido y otros oxidantes metabolitos/conjugados). La vida media plasmática terminal es de 17 h (Deeks E., 2018; GILEAD 2022).

Se puede utilizar sin ajuste de dosis en pacientes con un valor de creatinina estimado (CRCL) ≥30 l/min, aunque no se recomienda su uso en pacientes con CRCL <30 ml/min y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (GILEAD 2022).

Resistencias:

Tiene una alta barrera para el desarrollo de resistencia in vitro. Al menos dos vías de sustitución de aminoácidos pueden estar involucradas en conferir resistencia a BIC (R263K/M50I y S153F más T66I transitorio); sin embargo, las sustituciones parecen estar asociadas sólo con reducciones mínimas en la susceptibilidad al fármaco (Deeks E., 2018; Spagnuolo V., y col 2018).

Efectos secundarios:

Puede inhibir la secreción tubular de creatinina, aunque cualquier aumento no son indicativos de alteraciones glomerulares reales, ni de cambios en la tasa de filtración (TFG) y, por lo tanto, no se consideran de relevancia clínica (Deeks E., 2018; GILEAD 2022).

Interacciones:

Dado el papel de CYP3A y UGT1A1 en el metabolismo de BIC, las concentraciones plasmáticas del fármaco pueden disminuir o aumentar si se coadministra con potentes inductores o inhibidores de estas enzimas, respectivamente (Deeks E., 2018; Spagnuolo V., y col 2018; GILEAD 2022).

Además, es sustrato de glicoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de Mama (BCRP), aunque aún no se conoce la relevancia clínica de esta propiedad, la coadministración de fármacos que afectan a estos transportadores pueden alterar la absorción y, en consecuencia, las concentraciones plasmáticas (Deeks E., 2018; GILEAD 2022).

Algunos fármacos que inducen CYP3A, UGT1A1 y/o P-gp están contraindicados, incluida rifampicina y la hierba de San Juan. Algunos otros inductores (por ejemplo, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína) o inhibidores (atazanavir, cobicistat, azitromicina, claritromicina, ciclosporina) de estas

enzimas no se recomiendan usar en combinación o pueden requerir precauciones (Deeks E., 2018; GILEAD 2022).

BIC es un inhibidor de OCT2 y Proteína 1 de Extrusión de Fármacos y Toxinas (MATE1); por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de fármacos que son sustratos de estos transportadores pueden aumentar como es el caso de dofetilida, que está contraindicado, otro ejemplo es la metformina, que requiere una consideración de riesgo/beneficio antes de ser coadministrado, además de un ajuste de dosis si se coadministra en pacientes con insuficiencia renal (Deeks E., 2018; GILEAD 2022).

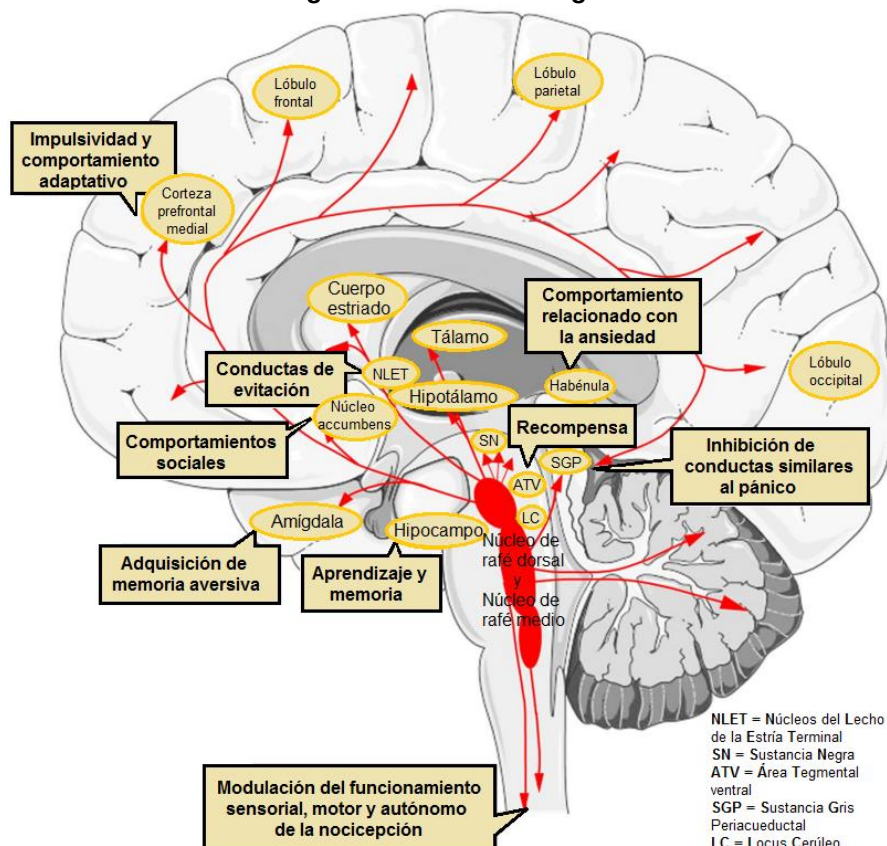
Para evitar quelación, se debe hacer ajustes en el tiempo de administración y/o alimentación, sobretodo en pacientes que toman suplementos orales que contienen cationes polivalentes (como magnesio, aluminio, hierro o calcio) (Deeks E., 2018; GILEAD 2022).

3. SEROTONINA Y SISTEMA SEROTONÉRGICO

La organización de los sistemas de serotonina (5-HT) es completamente diferente entre especies, desde un número limitado de células en *Aplysia* spp. o *Drosophila* spp. (100 células inmunorreactivas 5-HT) hasta varios miles de neuronas en los vertebrados. Los sistemas de 5-HT en animales comprenden neuronas serotoninérgicas que comparten una forma particular formada por varicosidades y varios receptores de 5-HT (5-HTR) (Bacqué-Cazenave J., y col 2020).

En los vertebrados, el sistema serotoninérgico se encuentra a lo largo del sistema nervioso central (SNC) y, también, en el tracto gastrointestinal (TGI). Dentro del SNC, la síntesis de 5-HT se da en las neuronas serotoninérgicas que están ubicadas en dos núcleos relativamente pequeños: el rafe dorsal y medio, que forman parte de la formación del tallo del encéfalo (Abela A., y col 2020; Pourhamzeh M., y col 2022) (Figura 3). El núcleo dorsal del rafe contiene el mayor número de neuronas serotoninérgicas (Bacqué-Cazenave J., y col 2020). En el SNC estas neuronas regulan una amplia variedad de funciones, que incluyen el estado de ánimo, el apetito, la agresión, la ansiedad y el procesamiento de recompensa (Polter A., y col 2011; Xia Wang X., y col 2024).

Figura 3. Vía serotoninérgica



Se pueden observar las estructuras de esta vía correspondientes a: amígdala, hipotálamo, tálamo, corteza prefrontal y núcleos de rafe (dorsal y medio), siendo estos últimos de mayor importancia pues es donde se sintetiza la serotonina y la porción caudal de estos desciende por la médula espinal en donde la innervación participa en la modulación de respuestas sensoriales, motoras y autónomas de nocicepción. La señalización serotoninérgica regula la impulsividad y la adaptación conductual a través de la corteza prefrontal, el núcleo accumbens está relacionado con los comportamientos sociales, las fibras serotoninérgicas que innervan la amígdala mejoran la adquisición de la memoria aversiva, la señalización de 5-HT en la SGP participa en la inhibición de conductas similares al pánico, la innervación de los núcleos del lecho de la estría terminal puede promover las conductas de evitación, la expresión de respuestas conductuales defensivas relacionadas con el miedo y la ansiedad están reguladas por proyecciones serotoninérgicas en la habénula y la presencia de 5-HT en hipotálamo ayuda al aprendizaje y memoria. Modificado de "The Roles of Serotonin in Neuropsychiatric Disorders", publicado en Cellular and Molecular Neurobiology por Pourhamzeh M., y col en 2022.

La 5-HT actúa como un neuromodulador monoamina en el SNC y sistema nervioso periférico (SNP) de los mamíferos (Bacqué-Cazenave J., y col 2020; Pourhamzeh M., y col 2022) y se ha relacionado con la cognición, la memoria, el aprendizaje, la sexualidad, la atención (Cohen J., y col 2015; Abela A., y col 2020; Bacqué-Cazenave J., y col 2020; He J., y col 2020; Pourhamzeh M., y col 2022), la estabilidad respiratoria,

los ciclos de sueño-vigilia y los ritmos circadianos (Abela A., y col 2020; Pourhamzeh M., y col 2022). También es conocida como la “hormona de la felicidad”, debido a los efectos positivos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en pacientes con trastornos depresivos (Bacqué-Cazenave J., y col 2020; Xia Wang X., y col 2024). Para poder llevar a cabo estos procesos se necesita la unión de 5-HT a sus receptores (5-HTR), los cuales, en los mamíferos, se organizan en siete familias (5-HT1-7R) y se han descrito más de 16 subtipos (Polter A., y col 2011; Bacqué-Cazenave J., y col 2020; Pourhamzeh M., y col 2022; Xia Wang X., y col 2024). En el SNP, la 5-HT es sintetizada tanto por neuronas intestinales como por células enterocromáticas, ubicadas en el TGI y cumple varias funciones como factor hormonal, autocrino o paracrino. Debido a que la 5-HT no puede cruzar la barrera hematoencefálica (BHE), los dos sistemas (central y periférico) son completamente independientes entre sí (Sahu A., y col 2018; Pourhamzeh M., y col 2022). En general, los sistemas de 5-HT pueden ajustar los comportamientos en diversas situaciones, por ejemplo, inhibiendo respuestas conductuales aprendidas que serían inapropiadas o ajustando el momento de presentación de las respuestas para garantizar un comportamiento más adaptado (Bacqué-Cazenave J., y col 2020).

La especificidad de la transmisión de 5-HT también puede provenir de los sitios de recaptación, que pueden ser altamente específicos a través del transportador de serotonina (SERT), o menos específicos, incluidos los transportadores catecolaminérgicos. Por lo tanto, se han informado varias modalidades de neurotransmisión de 5-HT, incluidas las sinapsis clásicas, las influencias neurohumorales y/o las paracrinas (Bacqué-Cazenave J., y col 2020; Xia Wang X., y col 2024).

Las vías metabólicas de 5-HT también comparten características similares entre especies. El aminoácido precursor triptófano es hidroxilado por la triptófano hidroxilasa (TPH), que presenta dos isoformas en varias especies. El producto 5-hidroxitriptófano (5-HTP) es descarboxilado por la descarboxilasa del aminoácido aromático en 5-HT. La 5-HT puede llegar a los compartimentos vesiculares a través del transportador

vesicular de monoaminas (Moreno J., y col 2006; Polter A., y col 2011; Bacqué-Cazenave J., y col 2020; Tesoro E., y col 2021;). Las neuronas serotoninérgicas contienen la enzima TPH, que, junto con el cofactor tetrahidrobiopterina y el oxígeno convierte el triptófano en 5-hidroxitriptofano (5HTP). La TPH es la enzima limitadora de la síntesis de serotonina. Existen dos variantes de la enzima codificadas por dos genes distintos: la TPH1 y la TPH2 (Moreno J., y col 2006; Polter A., y col 2011). Ambos genes se expresan en el cerebro, pero el gen TPH2 se expresa predominantemente en las neuronas productoras de serotonina localizadas en el núcleo del Rafe en el tallo cerebral y la TPH1 se expresa en glándula pineal (Moreno J., y col 2006), además de tejidos periféricos como: corazón, riñones, pulmones, glándula adrenal, hígado y duodeno (Martínez A., y col 2017).

Los déficits en el sistema serotoninérgico pueden provocar diversas afecciones patológicas, en particular depresión, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo y autismo. Los SERT son los responsables del clareamiento de la 5-HT libre mediante procesos activos de recaptación y reciclaje, que controlan el alcance y la duración de la activación del 5-HTR. Cuando las bombas SERT activan más de lo normal, los niveles sinápticos de 5-HT disminuyen. Se sabe que los polimorfismos en el gen SERT están relacionados con la depresión, los trastornos de ansiedad, el autismo y las tendencias suicidas (Pourhamzeh M., y col 2022; Xia Wang X., y col 2024).

4. PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA SEROTONINÉRGICO EN LA ALIMENTACIÓN Y PROCESOS DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

4.1. Alimentación

Los múltiples mecanismos mediante los cuales la 5-HT modula el comportamiento alimentario está dada por la variedad de 5-HTR implicados (5-HT1AR, 5-HT1BR, 5-HT2CR, 5-HT4R) y por la diversidad de áreas del cerebro involucradas, por ejemplo, subregiones del hipotálamo, el área tegmental ventral o el núcleo del tracto solitario. La 5-HT inhibe la conducta alimentaria mediante el refuerzo de las señales de saciedad y la extensión de su duración, probablemente a través de una diversidad de 5-HTR. Algunos efectos de la 5-HT también son indirectos y actúan sobre los sistemas de dopamina a través del 5-HT2CR en áreas corticales y subcorticales para impedir el comportamiento impulsivo dirigido a los alimentos. La estimulación de 5-HT4R también puede inhibir el comportamiento alimentario en roedores, probablemente a través de su acción a nivel del núcleo accumbens. Su mayor expresión en el núcleo accumbens y el pálido ventral se ha asociado con un mayor índice de masa corporal en humanos (Bacqué-Cazenave J., y *col* 2020).

Por ejemplo, en ratones, la d-fenfluramina (fármaco utilizado en humanos para tratar las convulsiones, pero que ha sido utilizado para controlar el peso) mejora la liberación de 5-HT, lo que podría activar secundariamente los 5-HT2CR y provocar sus efectos anorexigénicos (Bacqué-Cazenave J., y *col* 2020).

4.2. Ansiedad

Una de las primeras respuestas al estrés es un incremento de la 5-HT en la amígdala desde los núcleos dorsales del Rafé. De hecho, la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica en la amígdala se modulan por la activación de receptores de 5-HT durante las experiencias estresantes (González I., y *col* 2018).

Diversos estudios han demostrado que los trastornos de ansiedad están asociados con alteraciones de la 5-HT (Abela A., y col 2020; Ohmura Y., y col 2020; Pourhamzeh M., y col 2022). La ansiedad es una respuesta compleja al estrés en el comportamiento, es decir, la ansiedad ocurre cuando el factor estresante está ausente o no está claramente identificado (Bacqué-Cazenave J., y col 2020).

La expresión de conductas similares a la ansiedad se da por la interacción entre los núcleos de rafe medio y dorsal con el hipocampo (Abela A., y col 2020; Pourhamzeh M., y col 2022).

En roedores, varios 5-HTR, incluidos 5-HT_{1A}R, 5-HT_{1B}R, 5-HT_{2A}R, 5-HT_{2B}R, 5-HT_{2C}R, 5-HT₃R, 5-HT₄R y 5-HT₇R, participan en respuestas similares a la ansiedad (Bacqué-Cazenave J., y col 2020; Pourhamzeh M., y col 2022). Se han detectado menos 5-HT_{1A}R en el prosencéfalo y los núcleos del rafe de pacientes con trastorno de pánico y en la amígdala de pacientes con trastorno de ansiedad social (Pourhamzeh M., y col 2022). La variedad de 5-HTR que modulan la ansiedad es amplia ya que los estados de ansiedad involucran múltiples regiones cerebrales organizadas en numerosas redes neurobiológicas entremezcladas. Algunos de los 5-HTR pueden alterar, de manera opuesta, los estados de ansiedad y es más difícil determinar si un aumento o una disminución en la transmisión de 5-HT promueve la ansiedad (Bacqué-Cazenave J., y col 2020).

La activación de 5-HT_{2C}R en el núcleo del lecho de la estría terminal (estructura del cerebro que consiste en una banda de fibras a lo largo del margen lateral de la superficie ventricular del tálamo) conduce a la liberación de 5-HT en los núcleos dorsales de rafe aumentando el miedo y la ansiedad (Marcinkiewicz C., y col 2016; Pourhamzeh M., y col 2022). Los 5-HT₃R participan en la activación de signos antipsicóticos (Ohno Y., y col 2015; Pourhamzeh M., y col 2022). El papel de los 5-HT₄R y 5-HT₅R, en los trastornos de ansiedad, no se comprende claramente y los 5-HT₆R tienen un papel terapéutico en la depresión debido a una alta afinidad por los fármacos antidepresivos (Żmudzka E., y col 2018; Pourhamzeh M., y col 2022).

El aumento del nivel de SERT también desempeña un papel en los trastornos de ansiedad y se ha detectado en pacientes con trastorno de ansiedad generalizado. El bloqueo de los SERT mediante un tratamiento crónico produce efectos ansiolíticos que pueden reflejar alteraciones de la plasticidad a largo plazo en los mecanismos de ansiedad (Pourhamzeh M., *y col* 2022).

Curiosamente, la dopamina no tendría ningún papel en la respuesta al estrés y en el comportamiento similar a la ansiedad, destacando un papel específico de la 5-HT en la promoción de este tipo de comportamiento (Bacqué-Cazenave J., *y col* 2020).

4.3. Depresión

Los trastornos del estado de ánimo suelen referirse a las diversas formas de depresión y trastornos bipolares. En humanos que presentan trastornos depresivos mayores (TDM) asociados con tentativas de suicidio, ocasionalmente se han encontrado reducciones de los niveles de 5-HT en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o en el cerebro. Además, una dieta sin triptófano podría promover un estado depresivo en individuos vulnerables a trastornos del estado de ánimo (Bacqué-Cazenave J., *y col* 2020). La aparición de estados emocionales tales como la ansiedad o el estrés está relacionada con la probabilidad de padecer sintomatología depresiva (Rodkjaer L., *y col* 2010; Restrepo M., *y col* 2017; Valle-Soto H., 2019).

Se ha propuesto que existen variaciones polimórficas en algunos de los genes que contienen la información para la síntesis de varios componentes del sistema serotoninérgico y que podrían conferir predisposición a sufrir trastornos depresivos y llevar, incluso, al intento de suicidio (Moreno J., *y col* 2006). De entre estos genes destaca el receptor serotoninérgico tipo 2a (5-HTR2A), el cual codifica para la síntesis de uno de los receptores que se une a la 5-HT en el cerebro, así como el gen SLC6A4 (transportador de serotonina sodio dependiente de la familia de transportadores de solutos 6 miembro 4), que codifica para SERT (Moreno J., *y col* 2006; Polter A., *y col* 2011; Xia Wang X., *y col* 2024).

El papel de la 5-HT en la depresión se debe a una hipofunción de las neuronas serotoninérgicas, así como a la reducción de los niveles de triptófano en pacientes (Pourhamzeh M., y col/ 2022). Los receptores presinápticos y postsinápticos de 5-HT_{1A} desempeñan un papel importante en la mediación de conductas similares a la depresión (Samuels B., y col/ 2015; Pourhamzeh M., y col/ 2022) y tanto el bloqueo de 5-HT_{2A}R, de 5-HT_{2C}R, de 5-HT₃R y 5-HT₇R como la actividad excesiva de los autoreceptores presinapticos puede dar un efecto antidepresivo (Pourhamzeh M., y col/ 2022). El potencial de unión de SERT difiere según la región del cerebro en la depresión. Se han informado niveles más bajos de disponibilidad de SERT en la amígdala y el mesencéfalo (Hsieh P., y col/ 2014; Pourhamzeh M., y col/ 2022), pero hay evidencia de una mayor disponibilidad de SERT en el cuerpo estriado y el tálamo de pacientes con TDM (Pourhamzeh M., y col/ 2022; Xia Wang X., y col/ 2024).

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente una de las prioridades mundiales en salud pública es la atención y respuesta a la infección por VIH, condición que afecta la salud de millones de personas en el mundo y que demanda esfuerzos intersectoriales para ser abordada (Cardona D., y col 2016; OMS-VIH; 2022).

Se sabe que actualmente 38.4 millones de personas viven con VIH en el mundo y de ellas 75% tienen acceso al tratamiento farmacológico (CENSISA 2023). En México se estiman 360 mil personas viviendo con VIH, de las cuales se registraron 121, 835 personas en terapia antirretroviral (TAR) (INEGI 2023). Por lo que las PVCV cuyo esquema de tratamiento incluya EFV, Triumeq® y Biktarvy® podrían estar expuestas a los efectos secundarios de estos fármacos.

La TAR ha sido una respuesta efectiva ante el VIH lo cual ha hecho que disminuyan las muertes relacionadas con el SIDA en 24% y las nuevas infecciones en 35% y se espera que en 2030 se eviten más de 20 millones de muertes y nuevos casos, promoviendo bienestar a las PVCV a través de ésta (Cardona D., y col 2016; OMS-VIH; 2022). Sin embargo, el abordaje durante el tratamiento del VIH, requiere una perspectiva amplia que incluya intervenciones dirigidas a aquellos factores psicológicos y sociales involucrados con su implementación (Cardona D., y col 2016), sobre todo en aquellos que reciban EFV, Triumeq® y Biktarvy® por los posibles efectos neuropsiquiátricos a los que podrían estar expuestos; es necesario conocer e interpretar los síntomas que acompañan a la TAR con estos fármacos para así poder ofrecer un abordaje multidisciplinario a las PVCV.

6. JUSTIFICACIÓN

Se estima que 15,8 millones de PVCV se benefician de la TAR, lo cual ha hecho que disminuyan las muertes relacionadas con el SIDA, pero pueden aumentar los efectos adversos en ellos.

Por lo que el presente estudio pretende evaluar si EFV, Triumeq® y Biktarvy® alteran el sistema serotoninérgico, a partir de la medición de los niveles de serotonina cerebral de ratones sometidos a tratamiento ARV, además de realizar pruebas conductuales para evaluar CTD y CTA. Esto podría generar información nueva para un mejor entendimiento del mecanismo de acción por el que se presenta depresión, que se ha reportado con EFV y algunos componentes de Triumeq®, así como conocer si Biktarvy® causa alguna alteración en este sistema.

7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La administración a dosis terapéutica por vía oral de los fármacos antirretrovirales EFV, Biktarvy® y Triumeq® a ratones puede afectar el consumo de alimento, peso corporal y niveles de serotonina cerebral en hipotálamo, amígdala y tallo cerebral, causando una modificación conductual durante el desarrollo de pruebas para medir conductas tipo ansiedad y conductas tipo depresivas?

8. HIPÓTESIS

La administración a dosis terapéutica por vía oral de los fármacos antirretrovirales EFV, Biktarvy® y Triumeq® a ratones afecta el consumo de alimento, peso corporal y niveles de serotonina cerebral en hipotálamo, amígdala y tallo cerebral, causando una modificación conductual durante el desarrollo de pruebas para medir conductas tipo ansiedad y conductas tipo depresivas.

9. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de los fármacos antirretrovirales: EFV, Biktarvy® y Triumeq®, sobre los niveles de serotonina cerebral, en hipotálamo, amígdala y tallo cerebral, de ratones.

10. OBJETIVOS PARTICULARES

1.- Evaluar los niveles de serotonina en estructuras cerebrales (hipotálamo, tallo cerebral y amígdala) de ratones tratados con los fármacos antirretrovirales EFV, Triumeq® y Biktarvy®.

2.- Conocer si los fármacos antirretrovirales modifican la conducta tipo ansiedad y tipo depresiva, mediante tres pruebas:

- nado forzado (para medir desesperanza o CTD).
- prueba de laberinto elevado en cruz y campo abierto (para medir CTA).

3.- Evaluar si el efecto de estos fármacos, administrados oralmente a ratones, impactan en el consumo de alimento y la ganancia de peso.

11. ANTECEDENTES DEL GRUPO DE TRABAJO

Este trabajo forma parte de una línea de investigación relacionada con el uso de ARV y alteraciones en el sistema serotoninérgico. Se ha reportado que algunos de estos ARV causan depresión como efecto secundario y en algunas ocasiones ideación suicida, así como alteraciones de índole neurocognitivo y alteraciones metabólicas. Recientemente Rojas-Osornio SA., y col (2024) han encontrado alteración del sistema serotoninérgico, específicamente, la desregulación del gen Triptófano Hidroxilasa tipo 2 (TPH2) con la administración de EFV. Por lo que el presente trabajo de investigación intenta dilucidar si también pudiera haber alteración en los niveles de serotonina cerebral administrando EFV, Triumeq® y Biktarvy®.

12. SUJETOS DE ESTUDIO

El presente protocolo se realizó bajo las normativas de la National Research Council y la NOM-062-ZOO-1999 para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. Cuenta con la aprobación del Comité Nacional de Investigación Científica (CNIC) del IMSS registro R-2021-785-057, así como del CICUAL No. MPM206-22 del Instituto de Fisiología Celular (IFC). Los centros de investigación en donde se llevaron a cabo las actividades para la realización del protocolo fueron: la Unidad de Investigación Biomédica en Inmunología e Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” y el Instituto de Fisiología Celular (IFC) división de Neurociencias de la UNAM.

12.1. Número y características de los animales

Se utilizaron un total de 96 ratones de la estirpe CD1, de tipo libres de patógenos específicos (SPF), machos, de entre 12 – 14 semanas de edad, los cuales fueron proporcionados por el Bioterio del IFC-UNAM.

12.2. Parámetros de mantenimiento

Debido a que la respuesta de los animales sometidos a experimentación es influenciada por una gran variedad de factores, tanto genéticos como ambientales, al minimizar las variables no experimentales los resultados de un procedimiento ofrecerán una mejor validez, lo que permite la posibilidad de reproducir y comparar las condiciones en las que fue realizado el procedimiento (Villanueva S., 2004; Navarro H., y col/ 2012). Por ello los ratones fueron alojados en cuartos con condiciones ambientales controladas por la duración del protocolo, siguiendo las especificaciones mencionadas en la NOM-062-ZOO-1999 de la siguiente forma (Tabla 2):

Tabla 2. Condiciones ambientales.

PARÁMETRO	RATÓN
Rango de temperatura	18 – 26°
Humedad relativa	40 – 70%
Ruido	85 Db
Iluminación	Ciclos de 12 horas luz/12 horas oscuridad
Intensidad lumínica	300 lúmenes
Ventilación	15 a 18 recambios por hora durante 24 horas al día

Estas son las condiciones que se buscó mantener a lo largo del protocolo, las cuales se encuentran en la NOM-062-ZOO-1999. El cuadro de elaboración con el contenido del Capítulo 6. Instalaciones-6.1. Instalaciones interiores bajo techo-6.1.4. Control del Medio Ambiente-Cuadro No 8: Rangos de temperatura y Humedad Relativa, Capítulo 6.1.4.4. Iluminación y Capítulo 6.1.4.5. Ruido.

Los ratones se alojaron en cajas de policarbonato de dimensiones recomendadas (Tabla 3), de pisos y paredes continuas, sólidas y traslúcidas para poder observar el comportamiento y estado físico de los animales, además eran resistentes al lavado y desinfección frecuente. Cada caja contaba con tapas removibles de rejilla, y una cubierta con filtro de alta eficiencia (HEPA), por lo tanto, se consideraban cajas cerradas.

Tabla 3. Espacio Recomendado para ratones.

NOM-062	PESO EN GRAMOS	ÁREA DE PISO POR ANIMAL EN cm ²	ALTURA EN cm DE PISO A TECHO
Ratón	<10	39	12
	10 – 15	52	12
	15 – 25	78	12
	>25	97	12

Estos son los espacios recomendados en la NOM-062-ZOO-1999 para el intervalo de peso de los ratones del protocolo. El cuadro fue elaborado con las especificaciones del Capítulo 5. Animales que comprende esta norma-5.1. Roedores: rata, ratón, cobayo, hámster y jerbo-5.1.1. Confinamiento o encierro primario-Cuadro No 2: Espacio mínimo para roedores de laboratorio mantenidos en jaula o caja.

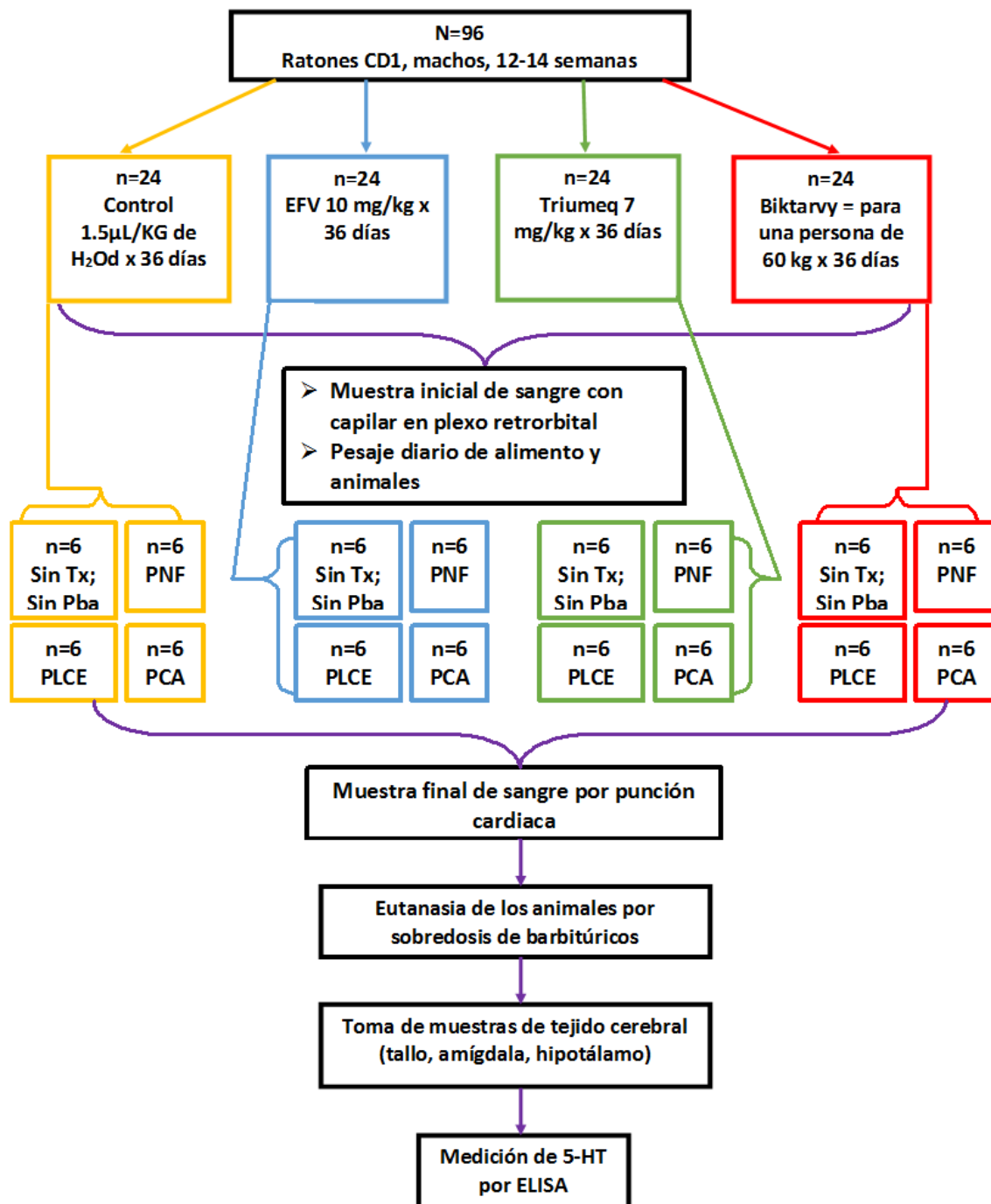
Los animales alojados en las cajas se encontraban sobre un material de cama (Aspen Shaving®, USA) con las siguientes características: absorbente, exenta de polvo, no

permite el crecimiento bacteriano, no palatable, no ocasiona traumatismos, se puede esterilizar y no es desecante.

El agua que se proporcionó era de tipo potable, es decir, que no contiene propiedades objetables o contaminantes en concentraciones superiores a los límites máximos permisibles que se sometió a un conjunto de operaciones y procesos, físico-químicos a fin de hacerla apta para su consumo. Esta estuvo siempre disponible (*Ad libitum*). El alimento que se ofreció consistió en una dieta balanceada en forma de pellet (Labdiet 5001®, USA) que fue palatable, de fórmula nutricional constante, libre de aditivos, antibióticos, hormonas, pesticidas, contaminantes y dentro del periodo de caducidad.

13. MATERIALES Y MÉTODOS

Figura 4. Flujograma de actividades.



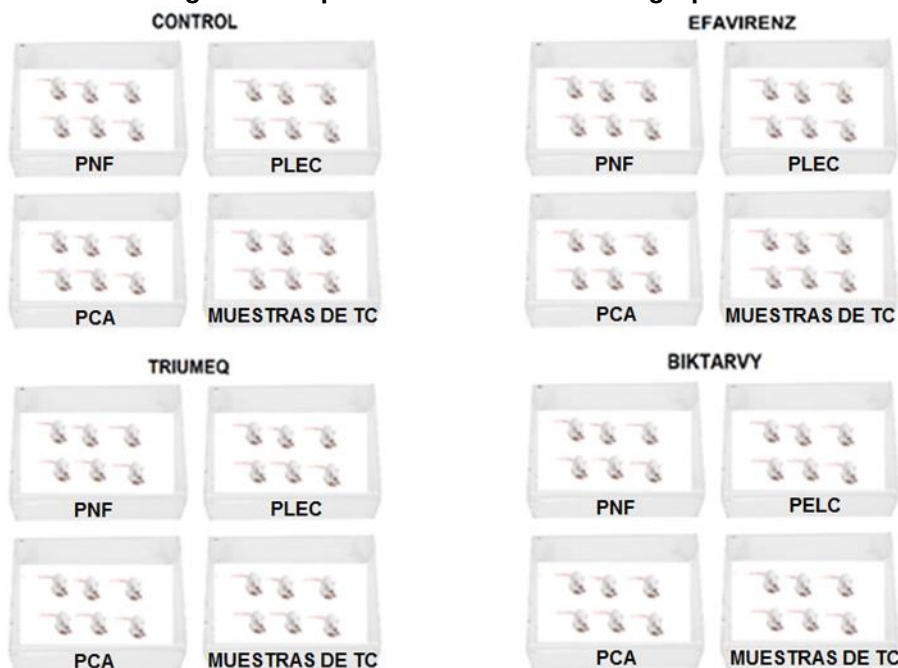
Un esquema con los puntos más importantes de las actividades que se realizaron a lo largo del protocolo de investigación de forma cronológica descendente. Cada actividad se explica en los siguientes incisos del protocolo. Siglas: H₂Od (agua destilada), PNF (Prueba de Nado Forzado), PLEC (Prueba de Laberinto Elevado en Cruz, PCA (prueba de Campo Abierto).

13.1. Formación de grupos

Del total de ratones (n=96) se formaron 4 grupos con 24 animales cada uno: EFV (n=24), Triumeq® (n=24), Biktarvy® (n=24), y un grupo Control (n=24), teniendo 4 cajas individuales con 6 ratones por cada grupo. Posteriormente, se realizaron tres pruebas conductuales para las cuales se tomaron 6 ratones de cada grupo inicial de la siguiente forma (Figura 4 y 5):

- Se tomaron 6 ratones del grupo Control, 6 ratones del grupo tratado con EFV, 6 ratones del grupo tratado con Triumeq® y 6 ratones del grupo tratado con Biktarvy® para llevar a cabo la Prueba de Nado Forzado (PNF) (n=24).
- Se tomaron 6 ratones del grupo Control, 6 ratones del grupo tratado con EFV, 6 ratones del grupo tratado con Triumeq® y 6 ratones del grupo tratado con Biktarvy® para llevar a cabo la Prueba de Laberinto Elevado en Cruz (PLEC) (n=24).
- Se tomaron 6 ratones del grupo Control, 6 ratones del grupo tratado con EFV, 6 ratones del grupo tratado con Triumeq® y 6 ratones del grupo tratado con Biktarvy® para llevar a cabo la Prueba de Campo Abierto (PCA) (n=24).
- Por último, se tomaron 6 ratones del grupo Control, 6 ratones del grupo tratado con EFV, 6 ratones del grupo tratado con Triumeq® y 6 ratones del grupo tratado con Biktarvy® para poder tomar muestras de tejido cerebral (tallo cerebral, amígdala e hipotálamo) para la cuantificación de 5-HT (n=24).

Figura 5. Esquema de la formación de grupos.



Se muestra un ejemplo de cómo se realizaron los grupos de estudio, del total de los ratones ($n=96$) se formaron 4 grupos: grupo Control ($n=24$), grupo tratado con EFV ($n=24$), grupo tratado con Triumeq® ($n=24$) y grupo Tratado con Biktarvy® ($n=24$). Se tomaron, a su vez, 6 ratones de cada grupo inicial a los que se les realizaron las pruebas conductuales: Prueba de Nado Forzado (PNF) ($n=24$), Prueba de Laberinto Elevado en Cruz (PLEC) ($n=24$) y Prueba de Campo Abierto (PCA) ($n=24$). También se formó un grupo tomando 6 ratones de cada grupo inicial para tomar las muestras de Tejido Cerebral (TC) ($n=24$).

13.2. Manejo y pesaje de los animales y pesaje de alimento

Para transportar al ratón de un lugar a otro cercano (por ejemplo, de una caja a otra) se sujetó al animal por la parte media de la cola y se colocó sobre el brazo. Para la administración de los fármacos, primero se tomó al ratón de la parte media de la cola con los dedos pulgar e índice y se colocó en una superficie donde se pudiera agarrar (como la reja de la jaula), después, con los dedos medio, anular y meñique se tomó el resto de la cola lo más cercano posible a la base; a fin de poder utilizar los dedos pulgar e índice para tomar la piel del dorso para que no pueda mover la cabeza y quede lo más vertical posible (Danneman P., y *col* 2013).

Diariamente se cuantificó el consumo de alimento mediante el pesaje de los pellets en una báscula electrónica (Velab® VE-CB5000, México) haciendo una diferencia entre el peso al cual se llenó el comedero el día anterior (200 gr) y el peso del alimento en el día siguiente. Los datos obtenidos fueron anotados en una bitácora diariamente durante 36 días para su posterior análisis.

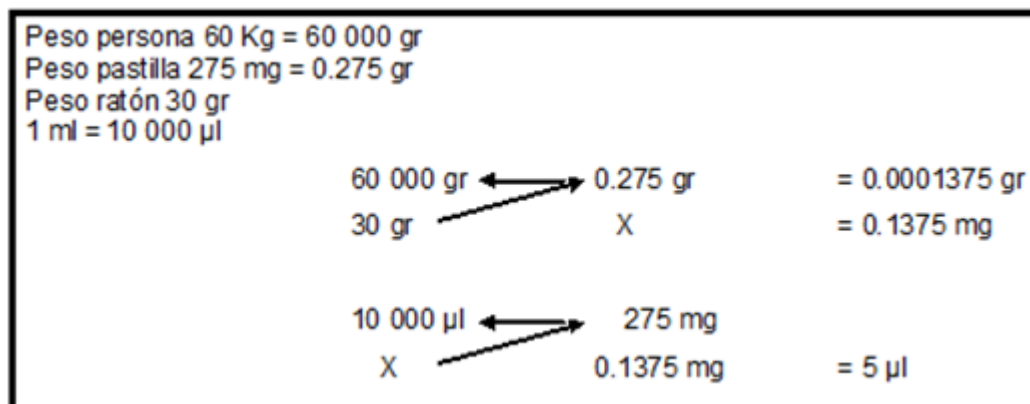
La cuantificación del peso corporal de los ratones se realizó diariamente durante los 36 días del tratamiento. Para ello se utilizó una báscula electrónica (Velab® VE-CB5000, México) colocando a los ratones en un cepo de contención para evitar variaciones en el peso. Los datos obtenidos fueron anotados en una bitácora para su posterior análisis.

13.3. Dosificación de fármacos

Los fármacos que se emplearon fueron EFV (Sustiva® 600 mg de Bristol Myers Squibb Pharma, Canadá), Triumeq® (Dolutegravir 50 mg, Abacavina 600 mg y Lamivudina 300 mg; de ViiV Healthcare BV, Países Bajos) y Biktarvy® (Bictegravir 50 mg, Emtricitabina 200 mg y Tenofovir Alafenamida 25 mg; de Gilead Sciences Inc., Irlanda). La presentación de los tres fármacos fue en tabletas, las cuales fueron maceradas en un mortero con el cuidado y fuerza necesaria para lograr pulverizar el producto, posteriormente se diluyó en 100 ml de agua destilada y se realizaron alícuotas de 2ml en microtubos.

Para conocer las dosis con las que se trabajó fue necesario recopilar una variedad de artículos científicos en donde hayan utilizado EFV y Triumeq®, tomando de referencia lo publicado por Romão P., y col (2011); Apostolova N., y col (2015); Hu S., y col (2017). Debido a que es poca la información que se encuentra disponible sobre la dosificación para Biktarvy® en modelos murinos (ratones), se optó por transpolar las dosis que se utilizan para humanos equivalente a una tableta para una persona de 60 Kg haciendo la conversión de la siguiente forma (Figura 6):

Figura 6. Ejercicio para dosificación de Biktarvy®.



Esquema aritmético para la obtención de las dosis para ratón con Biktarvy, tomando como base la dosis equivalente para una persona de 60 kg.

Así se llegó a la determinación de trabajar con las siguientes dosificaciones: EFV 10 mg/kg (Ramão P., y col 2011; Apostolova N., y col 2015), Triumeq® 7 mg/kg (Hu S., y col 2017) y Biktarvy® dosis equivalente para una persona de 60 kg (Figura 6). Al grupo control se le administró 1.5 µL de agua destilada.

Estos fármacos fueron administrados por vía oral cada día (cada 24 horas) durante el tiempo que duró el protocolo de investigación (36 días). La vía de administración fue oral mediante una sonda (cánula) esofágica de 18G x 1.5 cm con punta en bola (cánula 7912, Cadence Science®, USA) con el activo previamente pulverizado y disuelto en agua destilada.

Para la administración de los fármacos se sujetó al ratón de modo que su cabeza y el cuerpo estén en una línea vertical, para que el esófago quede lo más recto posible y pueda permitir el paso de la cánula con más facilidad. Se Insertó la punta en la cavidad bucal sobre la lengua, deslizando la cánula lentamente hacia adentro hasta que se active el reflejo de deglución. Finalmente, se administró la solución del fármaco, la cual debe fluir sin resistencia hacia el estómago. Si hay resistencia, jadeos o se ahoga se debe suspender la administración y retirar la sonda.

13.4. Obtención de muestras de tejido cerebral

Los ratones fueron previamente llevados a punto final (eutanasia) por sobredosis de Pentobarbital sódico 120-210mg/Kg (Sedalpharma®-Pet's Pharma, México) vía intraperitoneal de acuerdo a lo especificado en la NOM-062-ZOO-1999, una vez que se verificó la ausencia de reflejo palpebral e interdigital se procedió a realizar la decapitación del ratón, ya que únicamente se trabajó con el cráneo por lo que el cuerpo fue depositado en bolsas de color amarillo conforme a lo especificado en la NOM-087-ECOL/SSA1-2002.

Utilizando unas tijeras iris rectas de 12cm (Hergom Medical®, México) se desbridó el tejido epidérmico para tener mejor acceso al cráneo. Después se incidió por el canal medular para ir rompiendo el cráneo de caudal a rostral por la parte superior tratando de evitar lesionar la integridad del cerebro. Con un alicate quirúrgico para contornos de 120mm (Medesy®, Italia) se desprendió la porción retrorbital y frontal del cráneo, para tener una abertura en forma de "Y". Con unas pinzas Brown Adson sin dientes ultrafina de 12cm (Hergom Medical®, México) se fue desprendiendo suavemente desde el canal medular hacia la región frontal evitando hacer excesiva fuerza ya que la duramadre pudiera desprenderse con porciones de masa encefálica. Una vez que se abrió la ventana de acceso, el cerebro se fue desprendiendo por la parte ventral, con las pinzas de disección, desgarrando el plexo orbital y nervio óptico, de rostral a caudal hasta el tallo cerebral.

El cerebro se colocó en una caja de Petri de 100x20mm (VelaQuin®, México) previamente colocada en un contenedor con hielo para preservar la integridad del tejido hasta su estudio, y con unas pinzas de relojero de punta fina (Hergom Medical®, México) se retiró el hipotálamo y tallo cerebral. El cerebro se colocó en una matriz cerebral de acero inoxidable ST-2175 (Shanghai TOW Intelligent Technology®, China), también refrigerada, la cual sirve para realizar los cortes de forma precisa para la visualización y obtención de estructuras como la amígdala. Todas las estructuras se colocaron en microtubos para centrifuga de 2.0ml transparentes PD1009 (VelaQuin®,

México) y en un contenedor con hielo, para almacenarse y conservarse a -80°C (congelador de alto rendimiento-Revco, Thermo Fisher Scientific®, USA) hasta su posterior análisis mediante la prueba de ELISA.

13.5. Pruebas conductuales

Las pruebas conductuales en modelos murinos tienen por objetivo imitar tanto procesos psicológicos/conductuales normales como síntomas o síndromes psicopatológicos, de forma que sea posible el estudio y manipulación de los mecanismos psicológicos y neurobiológicos que intervienen en tales procesos, así como la evaluación de los efectos de tratamientos en los mismos (Escorihuela R., y *col* 1998). Las pruebas conductuales que se realizaron fueron:

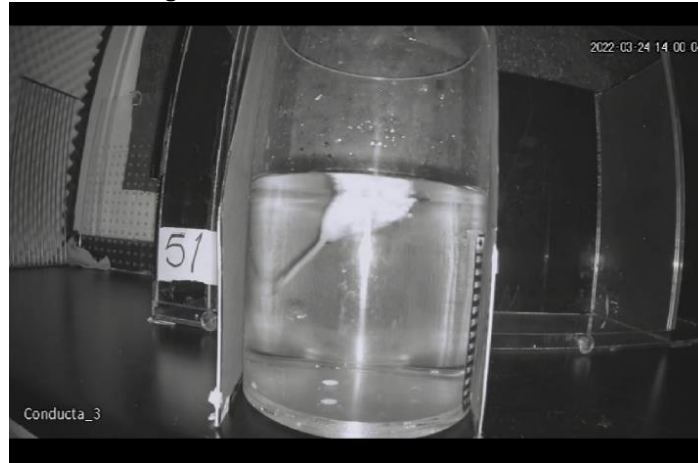
13.5.1. Prueba de nado forzado (PNF)

La Prueba de Nado Forzado (PNF) en ratón, fue descrita por Porsolt y *col* en 1977. Se basa en la observación de los movimientos de escape de los animales, si desarrollan una postura inmóvil cuando se colocan en un recipiente con agua, se considera que reflejan un fracaso de la conducta dirigida de escape (es decir desesperanza o depresión) como una respuesta a una situación de estrés/riesgo. (Vieyra P., y *col* 2012).

Para el diseño de la prueba se contó con un recipiente cilíndrico de acrílico (20 cm diámetro y 50 cm altura), el cual se llenó hasta la mitad con agua común a temperatura ambiente o templada (Figura 7). Para llevar a cabo la prueba, la estructura se colocó en una habitación aislada, insonora e iluminada con luz roja para llevar a cabo el procedimiento en un ambiente tranquilo (Figura 7). La prueba tuvo una duración de 6 minutos siendo los 4 últimos los que se videograbaron y analizaron. Se consideró el tiempo de inmovilidad cuando había ausencia de movimiento, es decir, solo flotación. El tiempo de inmovilidad sirve como indicativo de desesperanza o depresión (Romão P., y *col* 2011; Vieyra P., y *col* 2012). Al final de cada sesión, el animal fue retirado del

cilindro, secado con toallas de papel y colocado en una jaula individual hasta terminar con todos los ratones para llevarlos, posteriormente, a punto final.

Figura 7. Prueba de Nado Forzado.



Se puede observar el desarrollo de la prueba que duró 6min en total siendo los 4 últimos los que se evaluaron. Se aprecia el diseño del cilindro de 20cm diámetro y 50cm altura ubicado en un cuarto oscuro y asilado para conducir la prueba en un ambiente tranquilo y así evitar variables indeseadas. El parámetro que se tomó en cuenta para determinar si hubo depresión fue el tiempo de inmovilidad, que es la ausencia de movimiento (solo flotación).

13.5.2. Prueba de laberinto elevado en cruz (PLEC)

Sus inicios los podemos encontrar en las investigaciones de Montgomery (1955a, 1995b, 1952), sobre conducta exploratorio en callejones abiertos y cerrados (Montgomery K., 1952; Montgomery K., y col 1955; Polanco L., y col 2012). Posteriormente, Handley S., y col en 1984 hicieron un laberinto elevado con forma de X, el cual tenía dos brazos abiertos y dos brazos opuestos con paredes, el cual actualmente se conoce como Laberinto elevado en cruz (Handley S., y col 1984; Polanco L., y col 2012). En esta prueba el animal tiene el conflicto entre la evitación y el acercamiento, ya que el animal evita espacios abiertos donde, de acuerdo con su etología, hay mayor posibilidad de depredación, sin embargo, su conducta exploratoria lo motiva a recorrer los espacios abiertos. Se considera una prueba para medir el comportamiento incondicionado, creando un ambiente de aproximación y evitación. La disminución de la actividad exploratoria puede ser causada por miedo o ansiedad a los espacios abiertos (Mora A., y col 2014).

Para el diseño de la prueba se contó con una plataforma compuesta por dos brazos abiertos, dos brazos cerrados y un área central, la cual esta elevada a 50 cm por encima del suelo (Figura 8). El ratón se colocó en el centro del aparato y se permitió que explorara por un periodo de 5 min los cuales se videograbaron y analizaron. Una entrada se calificó como tal, únicamente cuando el ratón cruzó las cuatro extremidades en un brazo determinado. La plataforma se colocó en una habitación aislada, insonora e iluminada con luz roja para llevar a cabo el procedimiento en un ambiente tranquilo (Figura 8). Una vez terminada la prueba el ratón se retiró a una caja individual para llevarlos a punto final.

Se determinaron como indicativos de ansiedad la menor entrada a los brazos abiertos, así como el menor tiempo de exploración en estos brazos (conducta ansiogénica), de igual forma que consideramos una conducta ansiolítica el mayor tiempo y/o la frecuencia de entradas en los brazos abiertos (Romão P., y col/ 2011; Polanco L., y col/ 2012). También consideramos como un comportamiento indeciso el que permanecieran mayor tiempo en el centro.

Figura 8. Prueba de Laberinto Elevado en Cruz.



Se puede observar el desarrollo de la prueba que duró 5min en total. Se aprecia el diseño de la estructura en forma de “+”, elevada a 50cm del piso, formada por 2 brazos abiertos y 2 brazos cerrados y ubicada en un cuarto oscuro y asilado para conducir la prueba en un ambiente tranquilo y así evitar variables indeseadas. Los parámetros que se tomaron en cuenta para determinar si hubo ansiedad fueron el mayor tiempo de permanencia y el número de veces que se entró a los brazos cerrados (factor de protección) frente a los brazos abiertos (factor estresante).

13.5.3. Prueba de campo abierto (PCA)

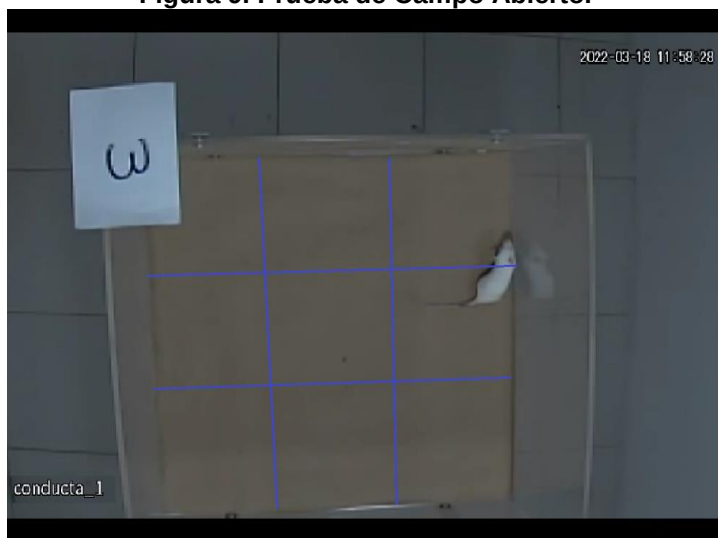
Otro instrumento dentro de los modelos de respuesta incondicionada es el Campo abierto, que busca evaluar la reacción de los sujetos a un acontecimiento estresante (Belzung C., y col/ 2001; Polanco L., y col/ 2011). Fue creada por Hall C., en 1934 quien la utilizó para evaluar las emociones de ratas midiendo la defecación y la orina al igual que evaluar su desenvolvimiento en el campo (Hall C., 1934; Polanco L., y col/ 2011). La prueba consiste en la medición de conductas que se producen al colocar un sujeto en un espacio abierto nuevo, en donde escapar está impedido por un muro que lo rodea. El comportamiento de ansiedad que se provoca está dado por factores como la exposición a zonas abiertas que desencadena ansiedad en especies gregarias y/o muestran miedo a espacios abiertos en los que se ven obligados a estar más cerca de las paredes (Polanco L., y col/ 2011).

El diseño de la estructura consta de una caja de acrílico transparente de 50cm x 50cm x 50cm, en donde se colocó un estímulo estresor correspondiente a un haz de luz que apunta hacia el centro del campo, estiman, así, dos áreas una externa y una central (Figura 9). El ratón se colocó en el centro del aparato y se le permitió que explorara por un periodo de 5 min los cuales se videograbaron y analizaron. Para poder diferenciar las distintas zonas se trazó una cuadrícula 9 espacios, y una entrada se calificó como tal, únicamente cuando el ratón cruzó las cuatro extremidades a una de las cuadrículas (Figura 9). La plataforma se colocó en una habitación aislada, insonora e iluminada con luz roja para llevar a cabo el procedimiento en un ambiente tranquilo (Figura 9). Una vez terminada la prueba el ratón se retiró a una caja individual para llevarlos a punto final.

Si bien, se han tomado en consideración distintas conductas para ser evaluadas, para fines del protocolo de investigación solo se contabilizó el tiempo que pasa por la zona externa (cerca de las paredes) y la zona central. El tiempo mayor dedicado a explorar zona central se consideró como un indicativo de menos ansiedad (conducta

ansiolítica), por el contrario, el tiempo de estancia en zona externa se consideró como un indicativo de mayor ansiedad (conducta asiogénica).

Figura 9. Prueba de Campo Abierto.



Se puede observar el desarrollo de la prueba que duró 5min en total. Se aprecia el diseño de la caja de acrílico transparente de 50cm x 50cm x 50cm, además se observa el trazo de la cuadrícula de 9 espacios para poder delimitar las dos zonas a evaluar (zona externa y zona central), esta fue ubicada en un cuarto oscuro y asilado para conducir la prueba en un ambiente tranquilo y así evitar variables indeseadas. El parámetro que se tomó en cuenta para determinar si hubo ansiedad fue el mayor tiempo de permanencia en la zona externa (factor de protección) frente a la zona central (factor estresante).

13.6. Técnica de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA)

El principio básico es el que un anticuerpo (Ac) específico se unirá con un antígeno (Ag) específico, para dar un complejo Ag-Ac exclusivo (Ochoa R., 2012; Arias A., 2022). La reacción Ag-Ac se detecta generalmente mediante un cambio de color o la emisión de luz, producidos por la interacción de la enzima y su substrato. Ambos efectos son cuantificables y proporcionales a la intensidad de la interacción (Mathieu 2017).

La técnica de ELISA que se utilizó es de tipo “SANDWICH”, la cual nos permite observar el antígeno de interés, en este caso (serotonina “neurotransmisor”) aun cuando esté presente en concentraciones muy bajas en la mezcla inicial teniendo

mayor especificidad. El kit que se utilizó fue “Mouse Serotonin (ST) ELISA Kit” (Cat No. MBS2611552, MyBiosource®, USA)

Este producto es adecuado para la detección cuantitativa in vitro de suero de ratón, plasma o sobrenadante de cultivo celular y la concentración de serotonina natural y recombinante.

El proceso es el siguiente:

1. Recubrir previamente la placa con anticuerpos y luego, mediante lavado, eliminar todos los anticuerpos e impurezas que no se adhirieron a la placa. Los sitios restantes en la placa están bloqueados con proteínas irrelevantes.

2. Una vez que se han bloqueado los sitios restantes de la placa, se puede agregar la muestra que contiene el analito objetivo, lo que hará que el analito objetivo quede inmovilizado por los anticuerpos de captura específicos del analito, formando un complejo antígeno-anticuerpo. A continuación, los pocillos se lavan para eliminar todas las partículas e impurezas no unidas.

3. Se añade a los pocillos un anticuerpo marcado con biotina que también es específico para el analito objetivo, lo que da como resultado un complejo

anticuerpo-antígeno-anticuerpo. La placa se lava de nuevo para eliminar los anticuerpos y las impurezas no unidos.

4. A continuación, se añade peroxidasa de rábano + avidina a los pocillos y se une a los anticuerpos marcados con biotina. La cantidad de enzima informadora ahora se correlaciona positivamente con la cantidad de analito objetivo en la muestra. Los pocillos se lavan de nuevo para eliminar las impurezas.

5. Finalmente, se agregan los sustratos para la reacción y las concentraciones de la muestra se pueden computar/calcular a partir de los cambios de coloración resultantes.

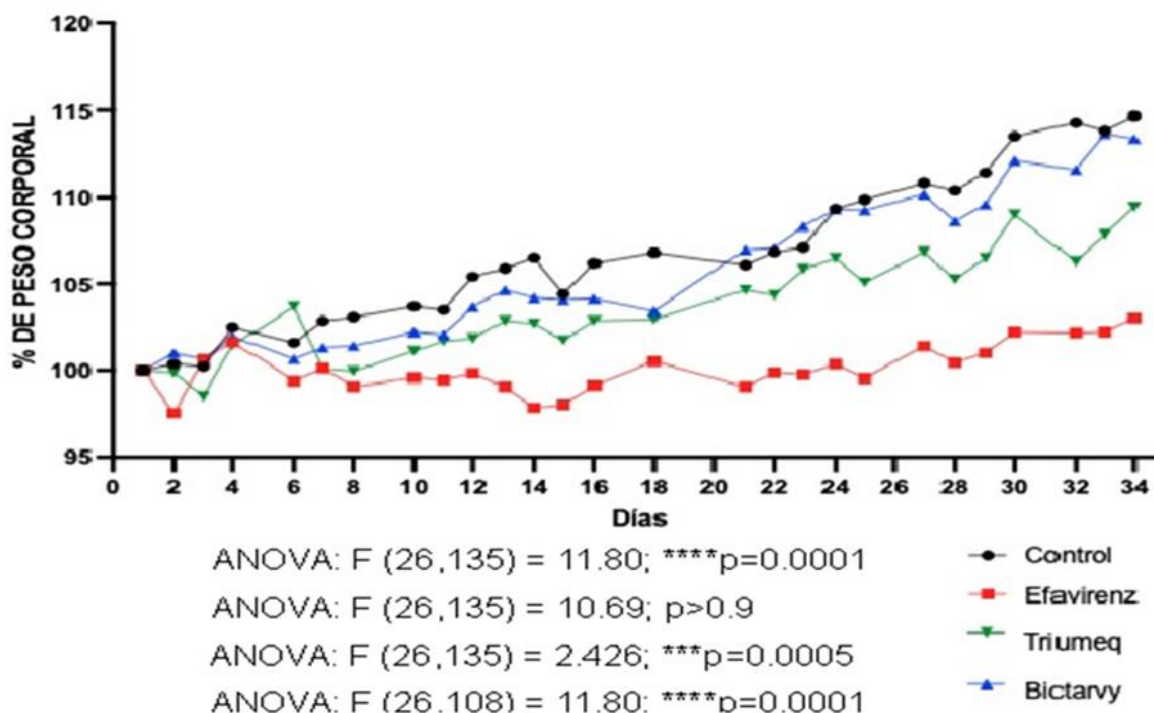
El anticuerpo recubierto previamente es un anticuerpo monoclonal anti-serotonina de ratón, mientras que el anticuerpo de detección es un anticuerpo policlonal biotinilado. Las muestras y los anticuerpos biotinilados se añaden a los pocillos de las placas ELISA y se lavan con Buffer de fosfatos (PBS) o disolución salina tamponada con Tris (TBS), después de sus respectivas adiciones. Luego, los conjugados de avidina-peroxidasa se agregan a los pocillos. El sustrato tetrametilbencidina (TMB, sustrato de color) se utiliza para la coloración después de que el conjugado enzimático ya se haya lavado completamente de los pocillos con PBS o TBS. El TMB reacciona para formar un producto azul a partir de la actividad de la peroxidasa, y finalmente se vuelve amarillo después de agregar la solución de parada. La intensidad del color y la cantidad del analito objetivo en la muestra se lee a 490 nm con un espectrofotómetro VE-8000A Velab® (VelaQuin®, México).

14. RESULTADOS

14.1. Ganancia de peso

Con la finalidad de conocer la variación del peso corporal en los diferentes grupos durante el estudio, se realizó el pesaje diario de los ratones y el resultado fue expresado en porcentaje. A los resultados que se obtuvieron se les realizó ANOVA de medidas repetidas, en donde se mostró una diferencia significativa en el aumento de peso corporal en los grupos Control ($F_{26,135} = 11.80$; $p = 0.0001$), grupo tratado con Triumeq® ($F_{26,135} = 2.426$; $p = 0.0005$) y el grupo tratado con Biktarvy® ($F_{26,108} = 11.80$; $p = 0.0001$), pero no hubo una diferencia significativa en el aumento de peso corporal en el grupo tratado con EFV ($F_{26,135} = 10.69$; $p = 0.9$) (Figura 10).

Figura 10. Gráfica de ganancia de peso.



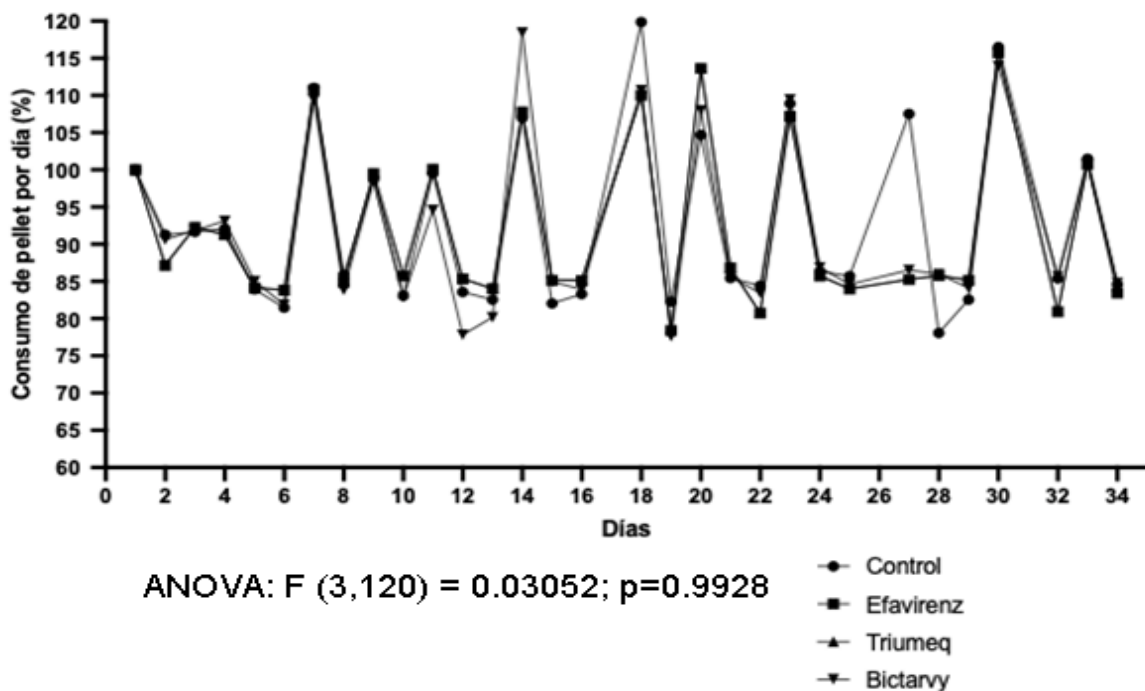
Se muestra como fue evolucionando la ganancia de peso a lo largo de la duración del protocolo (36 días), en donde se puede observar que existe una ganancia de peso con Biktarvy® y Triumeq® (estadísticamente significativa) con respecto al grupo control, aunque siendo mayor en el grupo tratado con Biktarvy®, sin embargo, aunque en apariencia también hay ganancia de peso con EFV esta no fue estadísticamente significativa.

14.2. Consumo de alimento

Igual que con el análisis de la ganancia de peso, los datos de la medición diaria del consumo de alimento de cada grupo de ratones realizada durante el estudio fueron expresados en porcentaje.

Al resultado obtenido de consumo de alimento se le realizó ANOVA de medidas repetidas, en donde no se mostró una diferencia significativa en el consumo de alimento comparando a cada grupo de estudio ($F_{3,120} = 0.03052$; $p = 0.9928$) (Figura 11).

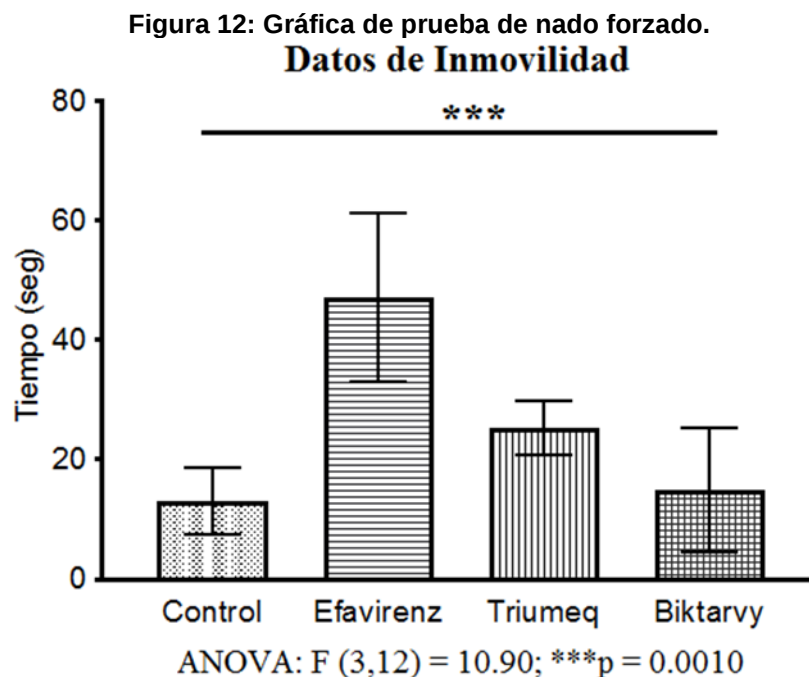
Figura 11: Gráfica de consumo de alimento.



Se muestra la evolución del consumo de alimento a lo largo de la duración del protocolo (36 días); se puede observar que el comportamiento de los 3 grupos experimentales y grupo control fue similar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

14.3. Prueba de nado forzado (PNF)

Para poder determinar las alteraciones conductuales en los grupos tratados con los diferentes fármacos de estudio, se realizó la PNF, tomando en consideración el tiempo de inmovilidad como indicativo de depresión o “desesperanza”. Los datos que se obtuvieron fueron expresados en segundos, siendo el grupo tratado con EFV el que muestra mayor tiempo de inmovilidad, seguido por Triumeq®. En el caso del grupo tratado con Biktarvy® el comportamiento fue similar al grupo control ($F_{3,12} = 10.90$; $p = 0.0010$) (Figura 12).



Se muestran los resultados de tiempo de inmovilidad como indicativo de depresión-desesperanza. Se aprecia que el grupo de EFV presenta mayor tiempo de inmovilidad, seguido por Triumeq®. El grupo de Biktarvy® presentó menor tiempo de inmovilidad lo que indica que no se está presentando CTD.

Las diferencias específicas entre los grupos tratados con los diferentes fármacos con respecto al grupo control fueron revisadas mediante la prueba de Dunnet y la prueba de ANOVA como pruebas post-hoc, en donde se observó que hay diferencia significativa entre el grupo tratado con EFV y el grupo Control, también en el grupo

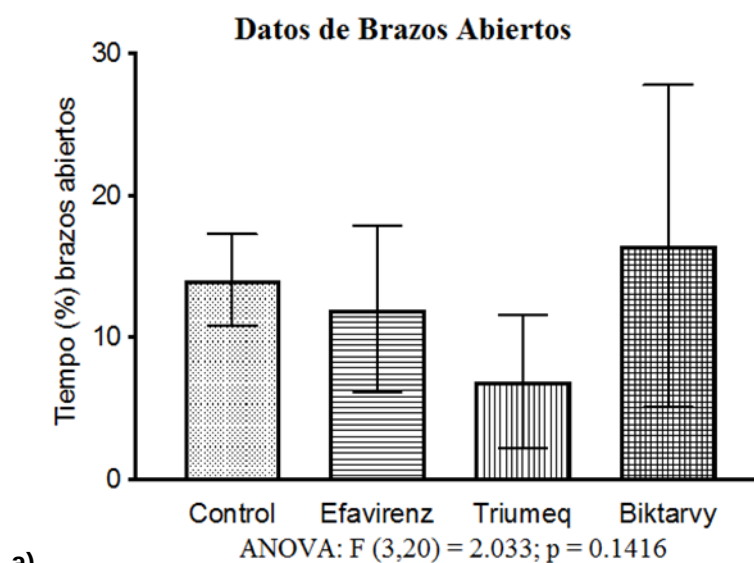
tratado con Triumeq® y el grupo Control, es decir, que el desarrollo de CTD es evidente en estos grupos, sin embargo, la diferencia no fue significativa entre el grupo tratado con Biktarvy® y el grupo Control, es decir, que el comportamiento de este grupo experimental fue similar al grupo control por lo que no se concluye el desarrollo de CTD.

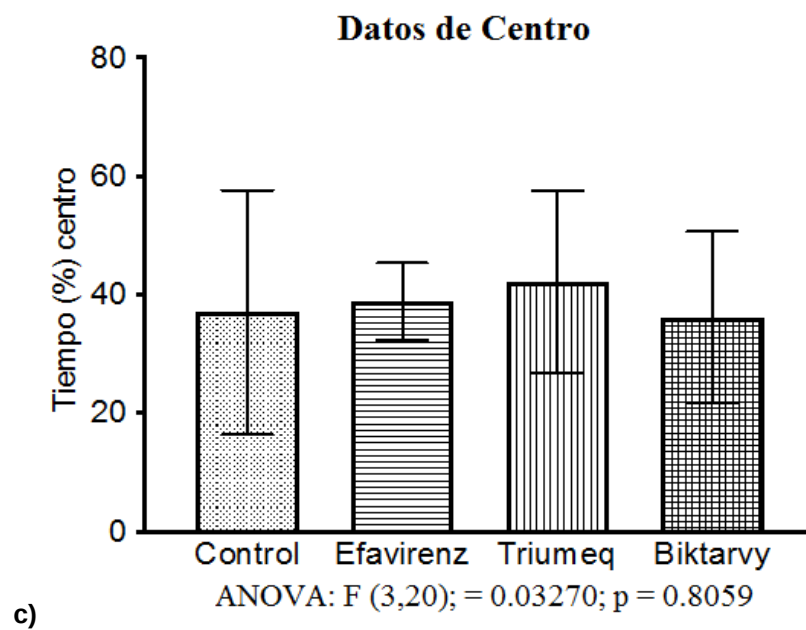
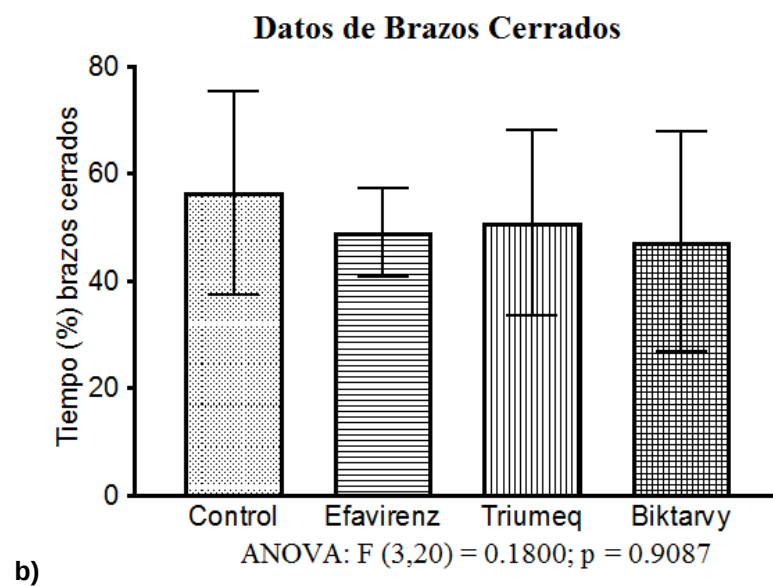
14.4. Prueba de laberinto elevado en cruz (PLEC)

Para poder determinar la alteración conductual correspondiente a ansiedad, en los grupos tratados con los diferentes fármacos de estudio, se realizaron 2 pruebas, una de ellas es la PLEC que tomó en consideración el tiempo de permanencia y el número de entradas en cada área. Los datos obtenidos durante la prueba conductual se expresaron en porcentaje y el resultado del ANOVA mostró que no hubo un efecto en los grupos experimentales en cuanto a la preferencia por los brazos abiertos ($F_{3,20} = 2.033$; $p = 0.1416$), brazos cerrados ($F_{3,20} = 0.1800$; $p = 0.9087$) y centro ($F_{3,20} = 0.3270$; $p = 0.8059$). Así como tampoco hubo diferencias significativas en el número de entradas a los brazos cerrados ($F_{3,20} = 1.883$; $p = 0.1650$), brazos abiertos ($F_{3,20} = 0.7562$; $p = 0.5318$) y centro ($F_{3,20} = 1.246$; $p = 0.3196$) (Figura 13).

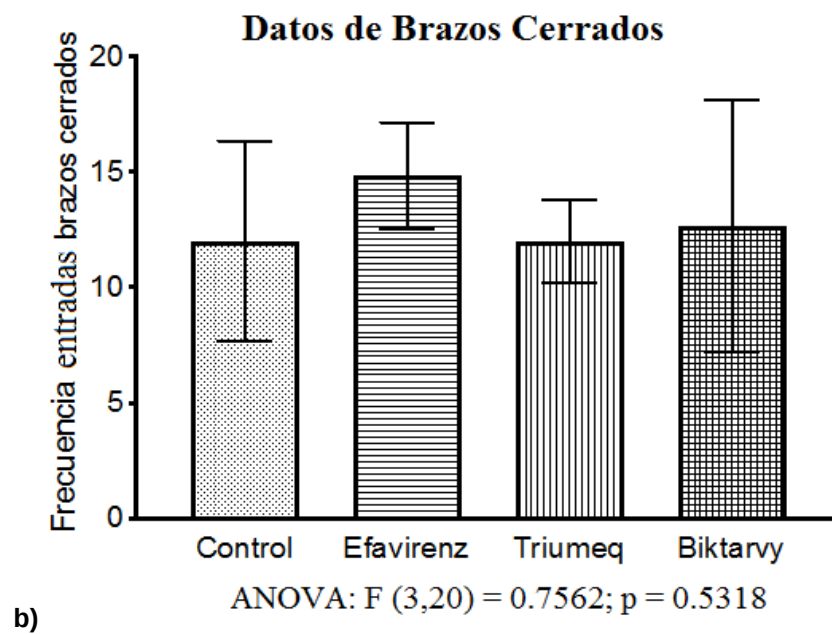
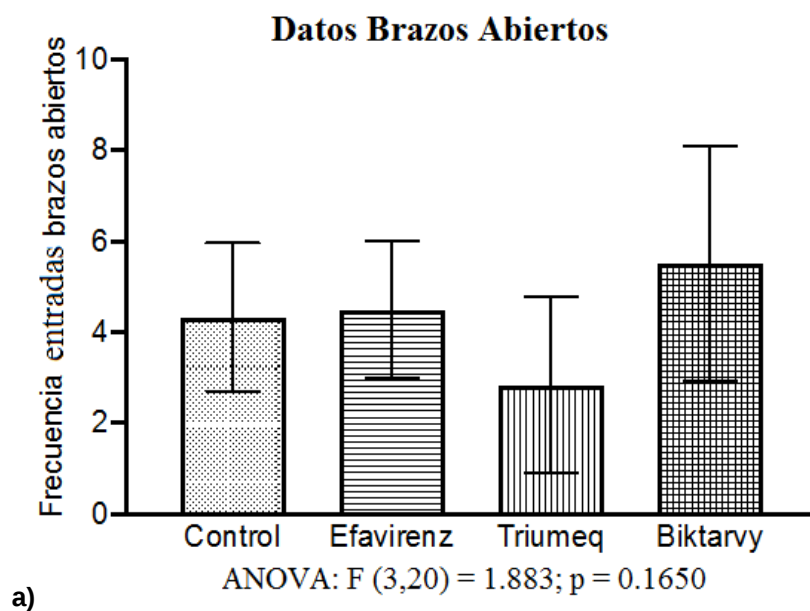
Figura 13: Gráfica de prueba de laberinto elevado en cruz.

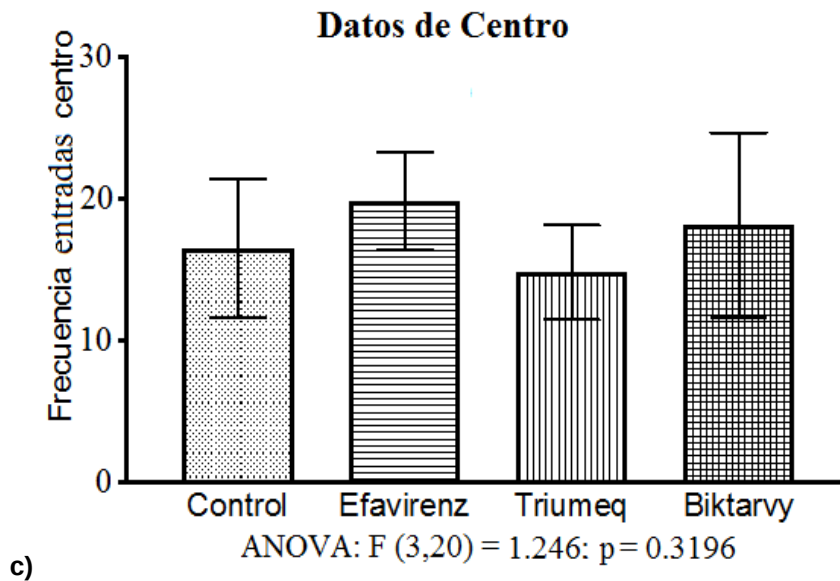
1) Datos de tiempo de permanencia:





2) Datos de frecuencia de entradas:



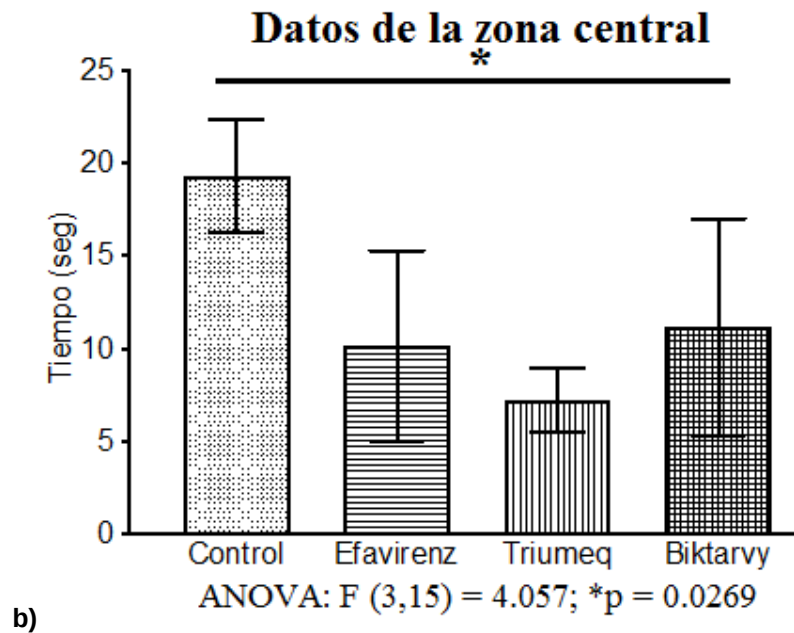
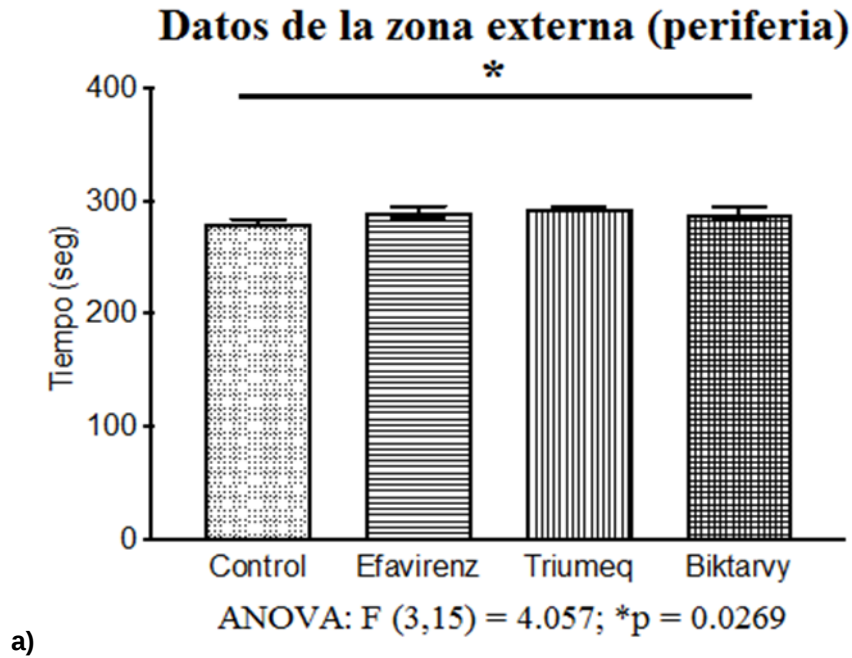


1) se muestran los resultados de tiempo de permanencia en: a)brazos cerrados, b)brazos abiertos y c)centro, en donde el comportamiento de los 4 grupos fue similar sin diferencias estadísticamente significativas. 2) se muestran los resultados de número de entradas: a)brazos abiertos, b)brazos cerrados y c)centro, en donde se podría interpretar de primera impresión que hubo diferencia en cada grupo, sin embargo, esta no fue estadísticamente significativa, por lo que solo con esta prueba no se puede determinar si existe la presentación de CTA.

14.5. Prueba de campo abierto (PCA)

La PCA determina la alteración conductual correspondiente a ansiedad tomando en consideración el tiempo de permanencia y el número de entradas a cada zona. Los datos obtenidos durante la prueba conductual se expresaron en tiempo (segundos) y el resultado del ANOVA mostró que la preferencia por la zona externa fue similar en los 4 grupos ($F_{3,15} = 4.057$; $p = 0.0269$). En caso de la zona central hubo diferencia significativa en los 4 grupos ($F_{3,15} = 4.057$; $p = 0.0269$) (Figura 14).

Figura 14: Gráfica de prueba de campo abierto.



Se muestran los resultados de tiempo de permanencia (segundos) en: a) la zona centro y b) zona externa como indicativo de ansiedad. Se aprecia que, aunque hubo mayor tiempo en la zona externa en los 4 grupos, es con el grupo control y el grupo tratado con Biktarvy® donde hay mayor tiempo de permanencia en el centro, lo que indica que en estos grupos se presenta menos CTA, a diferencia del grupo de EFV y Triumeq® en donde la permanencia en el centro es menor.

Las diferencias específicas entre los grupos tratados con los diferentes fármacos con respecto al grupo control fueron revisadas mediante la prueba de Dunnet y la prueba de ANOVA como pruebas post-hoc, en donde se observó que no hay diferencia significativa entre el grupo tratado con EFV y el grupo Control, también en el grupo tratado con Biktarvy® y el grupo Control, es decir, que no existe desarrollo de CTA en estos grupos al comportarse de forma similar al grupo control, sin embargo la diferencia fue significativa entre el grupo tratado con Triumeq® y el grupo Control, es decir, que existe desarrollo de CTA en este grupo experimental.

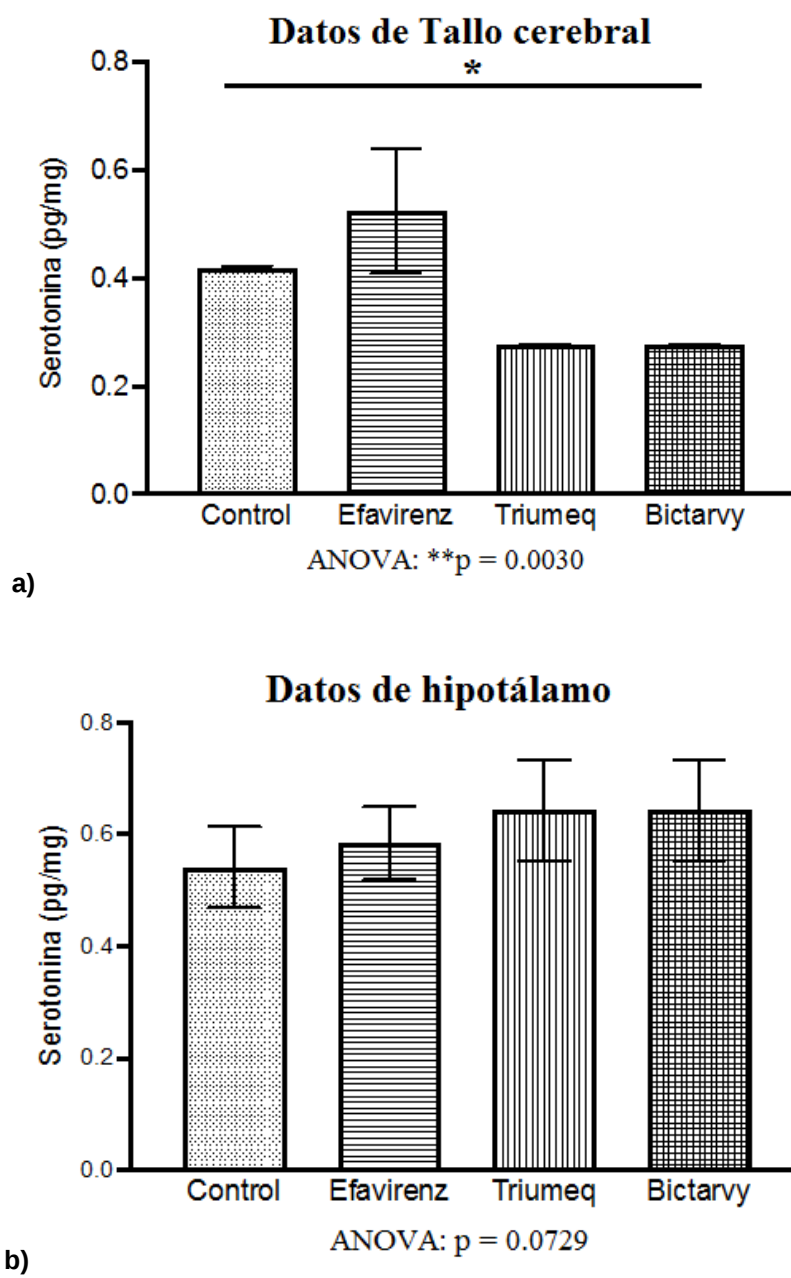
14.6. Niveles de serotonina (5-HT)

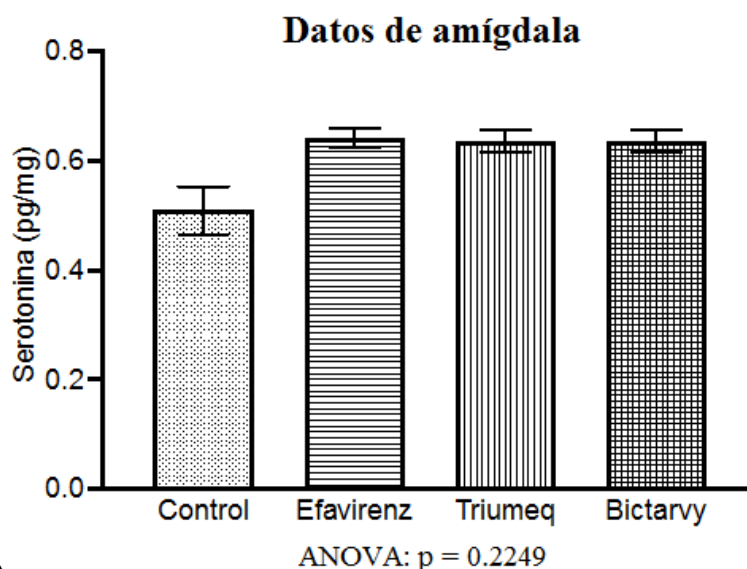
Para poder hacer la correlación que existe entre las pruebas conductuales y los niveles de 5-HT en algunas las áreas del sistema serotoninérgico, se realizó su medición en el tallo cerebral, amígdala e hipotálamo, en cada uno de los grupos de estudio mediante la técnica de ELISA.

En el tallo cerebral se observó diferencia significativa en los 4 grupos (ANOVA; $p = 0.0030$) donde el grupo de EFV mostró niveles de 5-HT más altos que en el grupo control, y los grupos de Biktarvy® y Triumeq® ambos se observan por debajo del grupo control (Figura 15).

En hipotálamo y amígdala no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de 5-HT entre los grupos (ANOVA hipotálamo, $p = 0.0729$; ANOVA amígdala, $p = 0.2249$) (Figura 15).

Figura 15: Gráfica de niveles de 5-HT en áreas cerebrales.





c)

Gráficas en donde se muestran los resultados obtenidos en la medición de serotonina por la técnica de ELISA de las diferentes áreas cerebrales: a) Tallo cerebral, b) Hipotálamo y c) Amígdala; donde se puede observar que con EFV en el tallo cerebral los niveles de serotonina son estadística y significativamente altos en comparación con Triumeq® y Bictarvy® lo que resulta un hallazgo importante ya que los niveles bajos son los que están relacionados con la presentación de desórdenes conductuales. En cuanto a los niveles de serotonina en hipotálamo y amígdala se observan más altos respecto al grupo control, sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo. Para las áreas del hipotálamo y amígdala los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 4: Resumen de los resultados obtenidos para cada fármaco.

FÁRMACOS EVALUACIÓN	GANANCIA DE PESO	CONSUMO DE ALIMENTO	PRUEBA DE NADO FORZADO	PRUEBA DE LABERINTO ELEVADO EN CRUZ	PRUEBA DE CAMPO ABIERTO	SEROTONINA CEREBRAL
EFAVIRENZ	Sin significancia	Sin significancia	↑↑↑ Inmovilidad ***	Sin significancia	↑ Zona central *	↑↑ tallo cerebral (**) S/S amígdala S/S hipotálamo
TRIUMEQ®	↑↑ ***	Sin significancia	↑↑ Inmovilidad ***	Sin significancia	↑↑ Zona central *	↓↓ tallo (**) cerebral S/S amígdala S/S hipotálamo
BIKTARVY®	↑↑↑ ****	Sin significancia	↑ Inmovilidad ***	Sin significancia	↑↑↑ Zona central *	↓↓ tallo (**) cerebral S/S amígdala S/S hipotálamo

Se observa que no hay diferencia en el consumo de alimento y, a excepción de EFV, hubo ganancia de peso en los animales, lo que indica que existió una alteración que impidió que hubiera una adecuada conversión alimenticia con este fármaco. Con la administración de EFV en la PNF se presentó CTD y en la PCA se presentó CTA. Con la administración de Triumeq® hubo una adecuada conversión

alimenticia y ganancia de peso y en la PCA se presentó cierto grado de CTA. Con la administración de Biktarvy® hubo una buena conversión alimenticia para una ganancia de peso, en la PCA la CTA que se presentó fue menor y no se presentó CTD en la PNF. Con la PLEC no se pudo determinar el desarrollo de CTA en ningún grupo experimental.

S/S = Sin significancia

Un asterisco (*) indica que el valor $p \leq 0.05$

Dos asteriscos (**) indican que el valor $p \leq 0.01$

Tres asteriscos (***) indican que el valor $p \leq 0.001$

Cuatro asteriscos (****) indican que el valor $p \leq 0.0001$

15. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Con base en los resultados obtenidos respecto a la ganancia de peso, pudimos observar que, con excepción de EFV, los grupos presentaron una tendencia a aumentar de peso estadísticamente significativa hacia el final del estudio, siendo más marcado en el grupo Control y el grupo tratado con Biktarvy®. De acuerdo a la edad de los ratones (12-14 semanas), lo esperado era que aumentaran de peso, ya que se encontraban en fase de crecimiento, lo que corresponde a lo observado en el grupo Control. Sin embargo, solo los ratones del grupo tratado con Biktarvy® mostraron un aumento de peso, estadísticamente significativo, similar al grupo Control comparado con los otros dos fármacos.

Para poder dar una explicación a esta observación, es necesario tratar de forma independiente a cada fármaco de los coformulados, para lo cual nos apoyamos en lo reportado por Hill A., *y col* (2019); Domingo P., *y col* (2020); Sax P., *y col* (2020); Scévola S., *y col* (2020); Sahini S., *y col* (2021); Perna A., *y col* (2023), quienes han propuesto que los regímenes de tratamiento que incluyan un inhibidor de la integrasa, se asocian con una mayor ganancia de peso, y es con DTG (elemento de Triumeq®) y BIC (elemento de Biktarvy®) donde se puede observar esto.

Algunos de los mecanismos por los que se da ganancia de peso los encontramos en un estudio de Gorwood J., *y col* (2019) basado en un modelo animal, en donde se informó que DTG podría estar asociado con la adipogénesis, lipogénesis, estrés oxidativo, el desarrollo de fibrosis y la inducción de resistencia a la insulina, mecanismos asociados a la ganancia de peso (Gorwood J., *y col* 2019; Scévola S., *y col* 2020; Sahini S., *y col* 2021). También se encontró que DTG inhibe el sistema de melanocortina MCS (Hormona estimuladora de melanocitos) que desempeña un papel crucial en el control del apetito y el equilibrio energético metabólico, es decir, si se interfiere el sistema de señalización de MCS, provocan una respuesta orexigénica

(estimulante del apetito). El sistema POMC/MC4R (hormona estimulante de alfa-melanocitos radiomarcada al receptor humano de melanocortina 4 recombinante) es el mecanismo de control fisiológico más potente del comportamiento de ingesta de alimentos y el equilibrio energético metabólico en los mamíferos y se sabe que las alteraciones en su funcionamiento promueven la deposición de grasa y causan obesidad (Domingo P., *y col* 2020; Eckard A., *y col* 2020; Martín L., 2020; Scévola S., *y col* 2020; Sahini S., *y col* 2021; Perna A., *y col* 2023; Huei-Kuo S., *y col* 2023). Sin embargo, McMahon C., *y col* (2020) reportaron que se requieren concentraciones del fármaco mayores que la exposición clínica para que se produzca el antagonismo del receptor de melanocortina refutando así esta hipótesis.

A pesar de la información precedente, aún no se conoce totalmente el mecanismo del aumento de peso asociado con los INI (Martín L., 2020; Sahini S., *y col* 2021; Wood B., *y col* 2024), por lo que se requieren más estudios para corroborar estos hallazgos, pues es necesario determinar si el aumento en el peso corporal es un hallazgo general de todos los INI o si es exclusivo de los fármacos más nuevos (como BIC). Si bien, autores como Wohl D., *y col* (2019); Eckard A., *y col* (2019); Sax P., *y col* (2020), han llegado a proponer que los mecanismos del aumento de peso parecen ser similares con BIC y DTG, en nuestros resultados observamos que la ganancia de peso es mayor cuando se administró Biktarvy® (que incluye BIC) comparado con la administración de Triumeq® (que incluye DTG), esta diferencia podría estar dada por los otros fármacos presentes en estos coformulados, ya que cuando está presente Tenofovir alafenamida (en el caso de Biktarvy®) el aumento de peso es más significativo que cuando está presente Tenofovir-disoproxil fumarato o abacavir (en el caso de Triumeq®) (Venter W., *y col* 2019; Hill A., *y col* 2019; Sax P., *y col* 2020; Martín L., 2020; Scévola S., *y col* 2020; Koethe J., *y col* 2020; Shahini S., *y col* 2021; Perna A., *y col* 2023). También se sabe que el tratamiento con tenofovir/emtricitabina (coformulación de Biktarvy®) reduce los niveles de colesterol total, lo que podría contribuir a cambios en el peso corporal (Di Bagio A., *y col* 2018; Hill A., *y col* 2019; Taramasso L., *y col* 2022).

En el grupo tratado con Efavirenz no se observó ganancia de peso. La inducción de una conducta tipo depresiva, que se presentó en los ratones de este grupo, puede impactar directamente en el consumo de alimento, pues se considera que un animal que deprimido no tendrá el deseo de alimentarse y por ende influirá directamente en la ganancia de peso. Sin embargo, consideramos necesario indagar otros posibles mecanismos por los que se presenta la alteración del consumo de alimento, por ejemplo, esto puede basarse en el polimorfismo de pérdida de función genética del CYP2B6 que puede darse en algunas personas, lo que conduce a concentraciones más altas de EFV suprimiendo el aumento de peso, pues a más altos niveles del fármaco menor será el peso (Shahini S., *y col* 2021; Wood B., *y col* 2024). Los ITINAN, se dirigen predominantemente al ADN mitocondrial, lo que induce estrés oxidativo y muerte de adipocitos, por lo que no se han asociado con un aumento de peso diferencial (Koethe J., 2017; Perna A. *y col* 2023). Por otro lado, Scévola S., *y col* (2020) también mencionan que cuando se toma EFV se tiene menor aumento de peso, pero puede alterarse la glucosa y el colesterol.

Con respecto al consumo de alimento, se observó un patrón de comportamiento similar en todos los grupos, tendiendo a disminuir hacia el final de la prueba, aunque esta variación no fue estadísticamente significativa. Cabe señalar que el consumo de alimento puede verse alterado por factores medioambientales, conductuales y propios de cada individuo, por ello los resultados muestran un patrón diverso a lo largo del periodo de tratamiento. Aun así, si correlacionamos estos resultados con la ganancia de peso, podemos deducir que el grupo Control y Biktarvy®, a pesar de comer poco, lograron una adecuada conversión alimenticia propiciando un aumento de peso, no así en el grupo de Efavirenz en donde no hubo aumento de peso. Por ello resulta difícil teorizar sobre si estuvo presente alguna alteración relacionada con el consumo de los fármacos de estudio, aunque autores como Hill A., *y col* (2019), Eckard A., *y col* (2019); Martín L., (2020); Shahini S., *y col* (2021), mencionan que el tratamiento con ARV puede ser benéfico en la resolución de infecciones oportunistas y disfunciones gastrointestinales lo que podría afectar negativamente al apetito y la absorción de

nutrientes (Hill A., y col 2019; Eckard A., y col 2019; Martín L., 2020; Shahini S., y col 2021). También Martín L., (2020) menciona que la administración de INI podría influir en el comportamiento de ingesta de alimentos y el equilibrio energético metabólico.

De igual forma, para poder explicar lo observado en el desarrollo de las pruebas conductuales en los ratones, nos apoyamos en la revisión de artículos en donde se sabe que existe una prevalencia significativa de los trastornos neurocognitivos asociada al TAR, una razón para esto es que puede haber variabilidad individual en las concentraciones plasmáticas de los fármacos en los distintos compartimentos del SNC. Esto se puede deber a factores individuales que afecten la variación del nivel plasmático, características químicas de los fármacos, así como su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) o la barrera del líquido cerebroespinal (BLCE) (Bickel M., y col 2005; Arendt G., y col. 2007; Romão P., y col 2011; Apostolova N., y col 2015).

Respecto a la PNF se entiende que el comportamiento normal de los ratones es estar continuamente en movimiento para evitar hundirse, por lo que se considera un comportamiento anormal aquel en donde el animal se “dé por vencido” y deje de intentar nadar o escalar las paredes del recipiente, lo que correspondería a la manifestación de una conducta de depresión o “desesperanza”. En los resultados tenemos que los grupos tratados con EFV y Triumeq® fueron los que mayor tiempo de inmovilidad presentaron, siendo el mayor de estos EFV. Por lo que se puede deducir que en este grupo de ratones la CTD o desesperanza está presente.

Lo que se conoce sobre cómo se producen los efectos neuropsiquiátricos y conductuales en animales de experimentación con la administración de EFV, aún es escaso y bastante irregular (Romão P., y col 2011; Apostolova N., y col 2015). Se ha descubierto que las concentraciones plasmáticas e intracelulares del fármaco, así como la pérdida del genotipo CYP2B6, predicen alteraciones neuropsicológicas tempranas en pacientes que inician regímenes de terapia antirretroviral que contienen

EFV (Sahini S., y *col* 2021; Wood B., y *col* 2024). Hay algunos informes que sugieren que las características neuropsiquiátricas como la ansiedad, la hostilidad y la depresión encontradas con uso prolongado de EFV se asociaron con una alta concentración sérica del fármaco (O'Mahony S., y *col* 2005; Gutiérrez F., y *col* 2005; Rihs T., y *col* 2006; Romão P., y *col* 2011). También EFV aumenta la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1b y TNF-a), lo cual se ha relacionado con el desarrollo de síntomas depresivos (O'Mahony S., y *col* 2005; Romão P., y *col* 2011).

Sin embargo, la presentación de CTD, también puede deberse a una regulación negativa de la síntesis o sensibilidad a la serotonina en el cerebro. Se ha mencionado que EFV mejora los niveles de serotonina en roedores de forma paralela a la reducción de la actividad de la triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO) (enzima hepática que metaboliza al triptófano que es el precursor de serotonina). Este hallazgo es importante, pues la depresión suele ser inducida por un aumento de la actividad de esta enzima produciendo una posterior disminución de los niveles de serotonina (Apostolova N., y *col* 2015). De esta forma EFV actúa como agonista inverso del receptor de serotonina (5-HT), antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT_{3A}, y bloqueador del transportador 5-HT (5-HTT) (Dalwadi D., y *col* 2016; Van de Wijer L., y *col* 2019). Esto también lo podemos observar en nuestros resultados en donde los niveles de 5-HT, en tallo cerebral están aumentados y con base en la revisión de artículos en donde ha sido mencionado por otros autores este fenómeno es que podemos dar una respuesta al hecho de que en nuestros resultados se hayan encontrado los niveles de 5-HT aumentados, aun cuando se han manifestado alteraciones como la depresión (en donde los niveles de 5-HT deberían de ser bajos con respecto a una medición normal del grupo control). También puede influir el perfil lipófilo del EFV, el cual perjudica su excreción, por lo que la concentración plasmática permanece elevada durante más tiempo (Bickel M., y *col* 2005; Romão P., y *col* 2011). También dado que es altamente lipófilo y el cerebro tiene un alto contenido de grasa, (aproximadamente 60%) se podría explicar que se encuentre en altas concentraciones en tejido cerebral (Curley P., y *col* 2017). Después de ingresar al torrente sanguíneo, tanto el EFV como su metabolito

principal, el 8-hidroxi-efavirenz (8-OH-EFV), penetran fácilmente en el líquido cefalorraquídeo y se dirigen a diversas vías celulares dentro del SNC, predominantemente el sistema serotoninérgico (Dalwadi D., y col/ 2016; Moller M., y col/ 2018; Van de Wijer L., y col/ 2019).

Con respecto a la PLEC hay un conflicto de comportamiento ya que por un lado el ratón busca resguardo en las zonas con paredes y por otro lado su carácter de exploración los hace tender a acercarse a las áreas de brazos abiertos, sin embargo se considera que un animal que pasa más tiempo en los brazos cerrados está presentando más ansiedad, también consideramos que el estar más tiempo en el centro se considera que el animal está teniendo indecisión por entrar a una de los dos zonas del laberinto. Los 4 grupos presentan una disposición a permanecer más tiempo y pasar más veces por los brazos cerrados, seguido por el centro y con menos disposición en los brazos abiertos, pero siendo el grupo de Biktarvy® el que presenta más entradas y un poco más de tiempo en los brazos abiertos con respecto a los 4 grupos, aun así, con el análisis estadístico se observó que esta diferencia no es estadísticamente significativa. Por lo que, solo con esta prueba, no podemos concluir si existen indicios de presentación de ansiedad en ninguno de los grupos.

Con respecto a la PCA, nuevamente se tiene el conflicto de resguardo-exploración, siendo la zona externa la que representa un área de mayor protección y en donde un ratón más ansioso preferiría estar y la zona central en donde un ratón con menos ansiedad pasaría más tiempo. Tenemos que el tiempo en la zona externa fue muy similar en todos los grupos, siendo los grupos de Efavirenz y Triumeq® los que presentan una ligera tendencia a permanecer en esta área y es en el tiempo en el centro en donde podemos observar más diferencias, pues el grupo control tiene mayor tiempo en esta área lo que consideraríamos normal y de los 3 grupos experimentales es Biktarvy® el que tiene más tiempo de permanencia en el centro similar al Control. Por lo que, podemos decir que con Biktarvy® hay una tendencia a presentar menos ansiedad con respecto a los grupos de Efavirenz y Triumeq®.

Tratando de dar una explicación a estos resultados, tenemos que Apostolova N. y *col* mencionan que la aplicación aguda de EFV (IP 10 a 30 mg/kg) redujo la deambulación en ratones durante la prueba de campo abierto similar a una conducta de neofobia (miedo a los espacios nuevos) (Apostolova N., y *col* 2015). También Romão P., y *col* mencionan que el tratamiento crónico con EFV, indujo un potente efecto ansiogénico, lo que puede conducir a que los ratones presenten más tiempo en la zona externa. además, no se han encontrado alteraciones en la locomoción espontánea en ratones (Romão P., y *col* 2011). Estos hallazgos señalan un verdadero efecto ansiogénico con la administración de EFV. Hay pruebas que respaldan una interferencia de EFV con la homeostasis energética en el SNC. Se ha estudiado la inhibición significativa de la actividad de la creatina quinasa (CK) en el cerebelo, el hipocampo, el cuerpo estriado y la corteza de ratones. Esta enzima cataliza la transferencia reversible del grupo fosforilo de la fosfocreatina al ADP (adenosin difosfato), regenerando así el ATP (adenosin trifosfato) y manteniendo el estado energético del cerebro y otros tejidos que consumen mucha energía (Streck E., y *col* 2008; Romão P., y *col* 2011; Apostolova N., y *col* 2015). Esto sugiere que EFV podría reducir la distribución de energía celular en el SNC del ratón que pudiera derivar en la presentación de estos desordenes conductuales (ansiedad).

Los medicamentos DTG y BIC son inhibidores de la enzima transportadora de cationes orgánicos 2 (OCT-2) con concentraciones inhibitoras similares del 50%. El transportador OCT-2 se expresa ampliamente en el SNC, además de las células tubulares renales. Esta enzima transportadora se ha localizado en los cuerpos celulares neuronales, las membranas presinápticas y el plexo coroideo. Puede estar involucrado en el transporte de monoamina, dopamina, serotonina, histamina, creatinina y colina. Se descubrió que el transportador OCT2 se expresa en el sistema límbico y está involucrado en comportamientos relacionados con la ansiedad y la depresión en animales de experimentación. Además, la eliminación genética de SLC22A2 (el gen que codifica OCT-2) se asoció con una reducción significativa en las

concentraciones de norepinefrina y serotonina en el tejido cerebral (Cusato J., y col 2022).

Una mayor penetración en el SNC contribuye potencialmente a la neurotoxicidad a través de la activación microglial y la apoptosis neuronal que conduce a la presentación de desórdenes neurológicos (Wu L., y col 2006; Ma Q., y col 2020; Huang C., y col 2023), es decir, una BHE intacta es esencial para mantener la función normal del SNC, por lo que su desregulación está asociada con varias enfermedades neurodegenerativas y del desarrollo neurológico, incluidas la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson (Huang C., y col 2023). DTG tiene mayor potencial para alterar las TJ (proteínas de unión estrecha) en cultivos primarios de células endoteliales microvasculares de cerebro de ratón, inducen la expresión de citocinas proinflamatorias (IL6, IL8, IL1 β) e inducen marcadores de estrés oxidativo (NOS2) (Ma Q., y col 2020; Huang C., y col 2023). En comparación BIC tiene un efecto menor en la alteración de TJ y expresión de citocinas proinflamatorias (Il6, Il1 β , Nos2) (Huang C., y col 2023).

Hablando de los otros fármacos de los coformulados, Tsai FJ., y col informaron que con abacavir/lamivudina se puede presentar desordenes cognitivos, motores y alteraciones metabólicas en ratones lo que puede contribuir a los efectos neuroconductuales de Triumeq (Tsai FJ., y col 2018).

Si bien, hemos podido dar una explicación a los hallazgos relacionados con el consumo de EFV, la patogénesis de las toxicidades del SNC por agentes ARV sigue siendo difícil de entender. Es necesario tomar en cuenta que uno de los puntos importantes de nuestros objetivos fue medir los niveles de 5-HT para ofrecer una posible relación con la presentación de ansiedad y depresión, por lo que otro mecanismo a considerar son las alteraciones en el metabolismo del triptófano, el cual actúa como sustrato de la triptófano 5-hidroxilasa, lo que lleva a la producción de 5-HTP y, posteriormente, 5-HT. En condiciones fisiológicas, el triptófano se puede degradar por metabolismo hepático mediante la triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO), que

se activa cuando la concentración de triptófano excede los requisitos de sus necesidades metabólicas. El triptófano también se cataboliza extrahepáticamente en los tejidos intestinal, pulmonar, placentario y cerebral mediante la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO-1), que es inducible por citoquinas proinflamatorias. En el SNC, se ha demostrado que la localización celular de IDO-1 es principalmente en macrófagos infiltrantes y células microgliales residentes. El aumento de la actividad de IDO-1 desvía el triptófano de la producción de serotonina y da como resultado la producción de quinurenina y una serie de catabolitos neuroactivos, la mayoría de los cuales son neurotóxicos o neuroprotectores. Aunque el mecanismo no está del todo claro, existe la posibilidad de que se produzca daño neuronal, lo que podría afectar la cognición y el estado de ánimo (Keegan M., y *col* 2019).

Una de las razones por las que se optó por llevar a cabo el tratamiento con los ARV (EFV, Triumeq® y Biktarvy®) durante 36 días, es que alrededor de los días 6-10 se alcanzan los mayores niveles de concentración plasmática y ha sido reportado que, entre los 30-36 días, es cuando se presentan con mayor frecuencia los efectos secundarios relacionados con los desórdenes conductuales de depresión y ansiedad (Romão P., y *col* 2011; Apostolova N., y *col* 2015, Hu S., y *col* 2017), por lo que elevar la duración del tratamiento podría repercutir negativamente en el desarrollo de estos desordenes, pues Hawkins T., y *col* en 2005 mencionaron que los efectos van disminuyendo una vez que se alcanza el punto máximo de presentación de los efectos secundarios, sin embargo, con Triumeq® y Biktarvy® es muy poca la información referente a este punto, como para saber qué efecto pudiera tener la exposición prolongada a estos fármacos en modelos murinos. Podría ser de interés hacer la medición de las concentraciones plasmáticas a diferentes días de tratamiento y correlacionar con el desarrollo de ansiedad y depresión para poder tener nuevos datos sobre esta relación de la duración del tratamiento y prevalencia de efectos secundarios.

16. CONCLUSIONES

Cabe señalar que la depresión es una enfermedad cuya etiología depende de diferentes factores entre los que figuran los sociales, ambientales y genéticos. El hecho de padecer una enfermedad como el VIH/SIDA puede ser suficiente motivo para presentar estos desórdenes psiquiátricos (ansiedad y depresión), sin embargo, para fines del trabajo de investigación, solo se buscó estudiar el efecto individual de los fármacos antirretrovirales. Por lo que, con base en los resultados del presente trabajo, se concluye que la hipótesis propuesta es verdadera ya que existe un desarrollo de las alteraciones planteadas de tipo neuropsiquiátrico asociadas principalmente con el consumo de Efavirenz y Triumeq®. Sin embargo, los resultados con Biktarvy® arrojan un aumento de peso en los animales y en las pruebas conductuales no se encontraron datos relacionados con CTD en la PNF, y una menor CTA en la PCA, además, los resultados obtenidos son concordantes con los hallazgos de distintas investigaciones que se revisaron. Si bien los resultados que se obtuvieron en cuanto a los niveles de serotonina no fueron estadísticamente significativos en las áreas del hipotálamo y la amígdala, es en las concentraciones en el tallo cerebral en donde se aprecian estas variaciones, sin embargo, la presentación fue diferente a lo que esperábamos ya que las concentraciones con EFV fueron mayores con respecto al grupo control y menores con Triumeq® y Biktarvy®, para lo cual se encontró una posible explicación a esto debido a diferentes acciones de enzimas reguladoras como la OCT-2, TDO e IDO-1, en donde se presenta una correlación inversa entre la presentación de los desórdenes neuropsiquiátricos y los niveles de 5-HT, es decir, que la presentación de CTA y CTD no son del todo directamente relacionadas a los niveles de 5-HT. Si bien, también la vía serotoninérgica parece estar involucrada en la presentación de estos desórdenes, principalmente asociado con EFV y Triumeq®, se sugiere seguir investigando para poder dilucidar sobre los mecanismos y su importancia en el desarrollo de estas alteraciones.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abela A., Browne C., Sargin D., Prevot T., Ji XD., Li Z., Lambe E., Fletcher P. Median raphe serotonin neurons promote anxiety-like behavior via inputs to the dorsal hippocampus. *Neuropharm*, 2020; 15(168):107985
- Abers M., Shandera W., Kass J. Neurological and Psychiatric Adverse Effects of Antiretroviral Drugs. *CNS Drug Rev*, 2014; 28:131-145
- Abdulghania N., González E., Manzardoa C., Casanova J., Pericása J. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *FMC*, 2020; 27(3):63-74
- Actualización técnica sobre la optimización del tratamiento: equivalencia farmacológica e intercambiabilidad clínica de la lamivudina con la emtricitabina: revisión de la bibliografía científica actual. Junio del 2012
- Al-Majed A., Bakheit A., Al-Qahtani BM., Al-Kahtani H., Abdelhameed A. Chapter Three-Emtricitabine. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2020; 45:55-91
- Ambhore JP., Chaudhari SR., Cheke RS., Kharkar PS. A Concise Analytical Profile of Efavirenz: Analytical Methodologies. *Crit Rev Anal Chem*, 2022; 52(7):1583-1592
- Antela A., Aguiar C., Compston J., Hendry B., Boffito M., Mallon P. The role of tenofovir alafenamide in future HIV management. *HIV Med*, 2016; 17(2):4-16
- Antinori A., Arendt G. Updated research nosology for HIV associated neurocognitive disorders. *Neurol*, 2007; 69(18):1789-1799
- Apostolova N., Funes H., Blas-Garcia A., Galindo M., Alvarez A., Esplugues J. Efavirenz and the CNS: what we already know and questions that need to be answered. *J Antimicrob Chemother*, 2015; 70(10):2693-2708
- Arendt G., Nocker D., Von Giesen H., Nolting T. Neuropsychiatric side effects of efavirenz therapy. *Expert Opin Drug Saf*, 2007; 6(2):147-154
- Arias A. Análisis comparativo de 2 pruebas rápidas comerciales con el ELISA basado en un péptido de la transmembrana TM/gp41 viral (6357) para el

diagnóstico del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (Tesis de Licenciatura). Estado de México (MEX): Universidad Nacional Autónoma de México; 2022

- Bacqué-Cazenave J., Bharatiya R., Barrière G., Delbecq J., Bouguiyoud N., Di Giovanni G., Cattaert D., De Deurwaerdère P. Serotonin in Animal Cognition and Behavior. *Int J Mol Sci*, 2020; 21(5):1649
- Belzung C., Griebel G. Measuring normal and pathological anxiety-like behavior in mice: a review. *Behav Brain Res*, 2001; 125(1-2):141-149
- Bernal F. Farmacología de los Antirretrovirales. *Rev Med Clin Condes*, 2016; 27(5):682-697
- Bickel M., Stephan C., Rottmann C., Carlebach A., Haberl A., Kurowski I., Staszewski S. Severe CNS side-effect and persistent high efavirenz plasma levels in a patient with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis. *Scand J Infect Dis*, 2005; 37(6-7):520-522
- Blanco J., Tuset M., Miró J., Martínez M., Del Cacho E., Codina C. Servicio de Enfermedades Infecciosas – Institut Clínic d’Infeccions i Immunologia (ICII). Servicio de Farmacia. Institut d’ Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic Universitari. Barcelona, 2016
- Boris-Lawrie K., Temin H. Replication cycle and safety considerations for retrovirus-mediated gene therapy. *Annals of the New York Academy of Science*, 2006; 716(1):59-71
- Boza C. Patogénesis del VIH/SIDA. *Rev Clin Esc Med*. 2017;7(5):28-46
- Cahn P., Sierra J., Arribas J., Antinori A., Ortiz R., Clarke A., Hung CC., Rockstroh J., Girard PM., Sievers J., Man C., Urbaityte R., Brandon D., Underwood M., Pappa K., Curtis L., Smith K., Gartland M., Aboud M., Van Wyk J., Wynne B. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy – naive adults with HIV-1 infection. *AIDS*, 2021; 36(1):39-48

- Cardona D., Medina O., Herrera S., Orozco P. Depresión y factores asociados en personas viviendo con VIH/Sida en Quindío – Colombia. *Rev Habanera de Cien Méd*, 2016; 15(6):941-954
- Carretero M. Efavirenz. *Offarm*, 2002; 19(1):120-126
- Castro J., Gutiérrez R., Villena J. Actualización para el médico no especialista en el tratamiento del VIH. *Act Méd Peruana*, 2001; 24(3):208-222
- Ciavatta V., Bichler E., Spiegel. In vitro and Ex vivo Neurotoxic Effects of Efavirenz are Greater than Those of Other Common Antiretrovirals. *Neurochem Res*, 2017; 42(11):3220-3232
- Codina C., Martín M., Ibarra O. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Farm hospit*, 2022; 26(21):1493-1516
- Cohen J., Amoroso M., Uchida N. Serotonergic neurons signal reward and punishment on multiple timescales. *Elife*, 2015; 4:e06346
- Committee for the Update of the: Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8ª Ed. Washington D.C., EUA. National Academic Press, 2011
- Cooper R., Wiebe N., Smith N., Keiser P., Naicker S., Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2010; 51:496-505
- Corado K., Daar E. Emtricitabine + tenofovir alafenamide for the treatment of HIV. *Expert Opin Pharmacother*, 2017; 18(4):427-432
- Costa B., Vale N. Efavirenz: History, Development and future. *Biomolecul*, 2022; 13(1):88
- Curley P., Rajoli R., Moss D., Liptrott N., Letendre S., Owen A., Siccardi M. Efavirenz Is Predicted To Accumulate in Brain Tissue: an In Silico, In Vitro, and In Vivo Investigation. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017; 61(1):e01841-16
- Cusato J., Borghetti A., Teti E., Milesi M., Tettoni M., Bonora S., Trunfio M., D'Avolio A., Compagno M., Di Giambenedetto S., Di Perri G., Calcagno A. Dolutegravir Discontinuation for Neuropsychiatric Symptoms in People Living

with HIV and Their Outcomes after Treatment Change: A Pharmacogen Stud. Metabol, 2022; 12:1202

- Dalwadi D., Kim S., Amdani S., Chen Z., Huang R., Schetz J. Molecular mechanisms of serotonergic action of the HIV-1 antiretroviral efavirenz. Pharmacol Res, 2016; 110:10-24
- Dando TM., Scott LJ. Abacavir plus lamivudine. A review of their combined use in the management of HIV infection. Drugs, 2005; 65:285-302
- Danneman P., Suckow M., Brayton C. The laboratory mouse. 2^a Ed. Florida, EUA. CRC Press, 2013
- De Clercq E. Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Biochem Pharmacol, 2016; 119:1-7
- De Clercq E., Zhang Z., Huang J., Zhang M., Li G. Biktarvy for the treatment of HIV infection: Progress and prospects. Biochem Pharmacol, 2023; 217:115862
- Dean L., Pratt V., Scott S., Pirmohamed M., Esquivel B., Kattman B., Malheiro A. Abacavir Therapy and HLA-B*57:01 Genotype. Medical Genetics Summaries, Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (USA), 2018
- Deeks E. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A review in HIV-1 Infection. Drugs, 2018; 78(17):1817-1828
- Di Biagio A., Riccardi N., Rusconi S., Guaraldi G., Borderi M., De Luca A. Una agenda integral de desarrollo sobre tenofovir alafenamida en la práctica clínica. SIDA Rev, 2018; 20:75-82
- Domingo P., Villarova F., Giralt M., Domingo J. Potential role of the melanocortin signaling system interference in the excess weight-gain associated to some antiretroviral drugs in people living with HIV. Int J Obes (Lond), 2020; 44(9): 1970-1973
- Eckard A., McComsey G. Weight Gain and Integrase Inhibitors. Curr Opin Infect Dis, 2020; 33(1):10-19

- Ernest D., Olfet E., Cross B., McWilliam A., Estol L., Dugas R. Manual sobre el cuidado y uso de los animales de experimentación. Ontario, Canadá. Canadian Council on Animal Care, 1998
- Escorihuela R., Fernández A. Modelos animales en Psicopatología y Psicofarmacología: del análisis experimental de la conducta a la neurogenética. *Psicol Conduc*, 1998; 6(1):165-191
- Fernández JV., Munir A. Abacavir. StatPearls. Treasure Island, Florida (USA); 2024
- Fernández N, Rotea S., Margusino L. Discontinuation due to neuropsychiatric adverse events with Efavirenz and dolutegravir based antiretroviral therapy: a comparative real life study. *Eur J Hosp Pharm*, 2022; 29(4):207-211
- Ficha técnica del Ziagen 300 mg. [acceso enero 2024]. Disponible desde: www.ema.europa.eu/docs/es_ES
- Ficha técnica del Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (Teva) 200 mg/245 mg. [acceso enero 2024]. Disponible desde: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80988/FichaTecnica_80988.html.pdf
- Fumaz C., Muñoz A., Moltó J., Negro E., Ferrer M., Sirera G., Pérez N., Gómez G., Burger D., Clotet B. Longterm neuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches: quality of life, psychologic issues, and adherence. *J Acquir Immun Defic Syndr*, 2005; 38:560-565
- GILEAD Sciences. Biktarvy® (bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide): US prescribing information. [acceso en enero 2024]. Disponible desde: <https://www.accessdata.fda.gov/>
- González I., Paz D., Galicia O., Sánchez H. Implicaciones del sistema serotoninérgico y la neuroglia en los mecanismos del estrés: Una breve revisión. *Psicol Iberoamer*, 2018; 26:22-30
- Gorwood J., Bourgeois C., Pourcher V. Los inhibidores de la integrasa dolutegravir y raltegravir ejercen efectos proadipogénicos y profibróticos e

inducen resistencia a la insulina en el tejido adiposo y los adipocitos. 17.^a Conferencia Europea sobre el SIDA, Basilea, resumen PS3/4, 2019

- Grossman Z., Meier-Schellersheim, Paul W. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat Med*, 2006; 12(3):289-295
- Gutiérrez F., Navarro A., Padilla S., Antón R., Masiá M., Borrás J., Martín-Hidalgo A. Prediction of neuropsychiatric adverse events associated with long-term efavirenz therapy, using plasma drug level monitoring. *Clin Infect Dis*, 2005; 41:1648-1653
- Hall C. Drive and emotionality: Factors associated with adjustment in the rat. *J Com Psychol*, 1934; 17(1):89-108
- Hammer S., Saag M., Schechter M., Montaner J., Schooley R., Jacobsen D., Thompson M., Carpenter C., Fischl M., Gazzard B., Gatell J., Hirsch M., Katzenstein D., Richman D., Vella S., Yeni P., Volberding P. *JAMA*, 2006; 296(7):827-843
- Handley S., Mithani S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1984; 327(1):1-5
- Hassounah S., Alikhani A., Oliveira M., Bharaj S., Ibanescu R., Osman N., Xu HT., Brenner B., Mesplède T., Wainberg M. Antiviral activity of bictegravir and cabotegravir against integrase inhibitor-resistant SIVmac239 and HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017; 61(12):1-9
- Hawkins T., Geist C., Young B. Comparison of neuropsychiatric side effects in a observational cohort of efavirenz- and protease inhibitor- treated patients. *HIV Clin Trials*, 2005; 6(4):187-196
- He J., Hommen F., Lauer N., Balmert S., Scholz H. Serotonin transporter dependent modulation of food-seeking behavior. *PLoS One*, 2020; 15(1):e0227554

- Henríquez C., Hijas A., Risco C., Ruíz MA., Escudero R., Moreno V. Lamivudine and Entecavir for Acute Hepatitis B: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*, 2023; 15(11):2241
- Hill A., Waters L., Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risk of clinical obesity?. *J Virus Erad*, 2019; 5(1):41-43
- Hsieh P., Chen K., Yeh T., Lee I., Chen P., Yao W., Chiu N., Chen C., Liao M., Yang Y. Lower availability of midbrain serotonin transporter between healthy subjects with and without a family history of major depressive disorder—a preliminary two-ligand SPECT study. *Eur Psychiatry*, 2014; 29:414-418
- Hu S., Preston C., Mohan D., Habu Y., Akkina S., Seki T., Akkina R. A humanized mouse model for HIV-2 infection and efficacy testing of a single-pill triple-drug combination anti-retroviral therapy. *Virology*, 2017; 501:115-118
- Huang C., Hoque T., Bendayan R. Antiretroviral drugs efavirenz, dolutegravir and bictegravir dysregulate blood-brain barrier integrity and function. *Front Pharmacol*, 2023; 14:1118580
- Huei-Kuo S., Li-Hsu W., Ying-Wu C., Chang-Lai Y., Chieh-Chen T. Dolutegravir induced growth and lifespan effects in *Caenorhabditis elegans*. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2023; 24:74
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida (Biktarvy®) en Infección por VIH. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. IPT, 2019
- Informe Posicionamiento Terapéutico de tenofovir alafenamida (Vemlidy®) en infección por hepatitis B crónica. AEMPS. IPT, 2019
- Informe Posicionamiento Terapéutico de Dolutegravir (Tivicay®). IPT, 2015
- INEGI. En la plataforma del Sistema de Administración, Logística y Vigilancia de Antirretrovirales (SALVAR) de la Secretaría de Salud, Hasta junio de 2022
- Kandel C., Walmsley S. Dolutegravir - a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. *Drug Des Devel Ther*, 2015; 9:3547-3555

- Keegan M., Winston A., Higgs C., Fuchs D., Boasso A., Nelson M. Tryptophan metabolism and its relationship with central nervous system toxicity in people living with HIV switching from efavirenz to Dolutegravir. *J Neurovirol*, 2019; 25:85-90
- Koethe J. Tejido adiposo en la infección por VIH. *Compr Physiol*, 2017; 7:1339-1357
- Kourtis A., Zhu W., Lampe MA., Huang YL., Hoover KW. Dolutegravir and pregnancy outcomes including neural tube defects in the USA during 2008–20: a national cohort study. *Lancet HIV*, 2023; 10(9):e588-e596
- Lake J., Wu K., Bares S., Debroy P., Godfrey C., Koethe J., McComsey G., Palella F., Tassiopoulos K., Erlandson K. Risk Factors for Weight Gain Following Switch to Integrase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*, 2020; 71(9):e471-e477
- Lanman T., Letendre S., Ma Q., Bang A., Ellis R. CNS Neurotoxicity of Antiretrovirals. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2021; 16(1):130-143
- Lê PM., Ferré VM., Mazy F., Bourgeois-Maine A., Damond F., Matheron S., Descamps D., Ghosn J., Peytavin G. Bictegravir pharmacokinetics in a late-presenting HIV-1-infected pregnant woman: a case report. *J Antimicrob Chemother*, 2022; 77:851-853
- Le Roux SM., Abrams EJ. Efavirenz in pregnancy. *Lancet HIV*, 2020; 7(1):e6-e8
- León J. El impacto del Efavirenz en la sintomatología depresiva de pacientes VIH positivos que fueron atendidos en la consulta externa del hospital Mexico. (TESIS POSGRADO) UNAM, México, 2012
- Llibre J., Hill A. Abacavir and cardiovascular disease: A critical look at the data. *Antiviral Res*, 2016;132:116-121
- Locht P., Peyriere H., Lotthé A. Long term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Medicine*, 2003; 4:62-66

- Longo D., Jameson J., Kasper D., Hauser S., Loscalzo J., Fauci A. Los retrovirus humanos. Harrison-Principios de Medicina Interna, 20ed. McGraw Hill, 2018
- Ma Q., Schifitto G., Venuto C., Ocque A., Dewhurst S., Morse G., Aalinkeel R., Schwartz S., Mahajan S. Effect of Dolutegravir and Sertraline on the Blood Brain Barrier (BBB). J Neuroimmune Pharmacol, 2020; 15(1):7-9
- Madhav V., Adapa S., Dinesh K., Agrawal N., Naramala S., Dhingra H., Aronow W. Lamivudine-Associated Lactic Acidosis. Am J Ther, 2022; 29(4):449-451
- Marcinkiewicz C., Mazzone CM., D'Agostino G., Halladay L., Hardaway J., DiBerto J., Navarro M., Burnham N., Cristiano C., Dorrier CE., Tipton G. Serotonin engages an anxiety and fearpromoting circuit in the extended amygdala. Nature, 2016; 537(7618):97–101
- Martin L. Weight gain in HIV-infected individuals using distinct antiretroviral drugs. AIDS Rev, 2020; 22:158-167
- Martínez A., Riveros I., Sánchez R., Jaramillo L., Calvo J., Yunis J. Caracterización de tres polimorfismos del gen de la triptófano hidroxilasa 2 en una muestra de población colombiana con trastorno depresivo mayor. Rev Colombiana de Psiqu, 2017; 46(1):22-30
- Mathieu. What are the differences between ELISA assay types?. Enzo Life Scie, 2017 (acceso en mayo 2023). Disponible en: <https://www.enzolifesciences.com/science-center/technotes/2017/april/what-are-the-differences-between-elisa-assay-types/>
- Mayer K., Molina JM., Thompson M., Anderson P., Mounzer K., De Wet JJ., De Jesus E., Jessen H., Grabt R., Ruane P., Wong P., Ebrahimi R., Zhong L., Mathias A., Callebaut C., Collins S., Das M., McCallister S., Brainard DM., Brinson C., Clarke A., Coll P., Post FA., Hare CB. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet, 2020; 396(10246):239-254

- McCormack PL. Dolutegravir: a review of its use in the management of HIV-1 infection in adolescents and adults. *Drugs*, 2014; 74:1241-1252
- McMahon C., Trevaskis J., Carter C., Holsapple K., White K., Das M. Lack of an association between clinical INSTI-related body weight gain and direct interference with MC4 receptor (MC4R), a key central regulator of body weight. *PLoS One*, 2020; 15:e0229617
- Medicamentos: Abacavir / Dolutegravir / Lamivudina. Clinical info HIVgov. Disponible desde: <https://clinicalinfo.hiv.gov/es/drugs/abacavir-dolutegravir-lamivudina/paciente>
- Mohan H., Guzman M., Laurette EY., Tejada O., Sanghvi T., Leung KY., Cahill LS., Sled JG., Delgado-Olguín P., Greene ND., Copp AJ., Serghides L. Dolutegravir in pregnant mice is associated with increased rates of fetal defects at therapeutic but not at supratherapeutic levels. *EBioMedicine*, 2021; 63:103167
- Moller M., Fourie J., Harvey B. Efavirenz exposure, alone and in combination with known drugs of abuse, engenders addictive-like bio-behavioural changes in rats. *Sci Rep*, 2018; 8:12837
- Montgomery K. Exploratory behavior and its relation to spontaneous alternation in a series of maze exposures. *J Comp Physiol Psychol*, 1952; 45(1):50-57
- Montgomery K., Monkman J. The relation between fear and exploratory behavior. *J Comp Physiol Psychol*, 1955; 48:132-136
- Mora A., Salas S. Modelos animales de miedo y ansiedad: descripciones neuro-conductuales. *Act en Psicol*, 2014; 28(117):1-12
- Moreno J., Campos M., Lara C., Torner C. El sistema Serotoninérgico en el paciente deprimido. 2º parte. *Salud mental*, 2006; 29:45
- Nájera R., Thomson M., Medrano L. Retrovirus humanos. Etiopatogenia. Guía práctica del SIDA: Clínica, diagnóstico y tratamiento. 6.ª ed, Barcelona, España, 2000

- Navarro H., Ramírez O., Villagrán V. Manual de procedimientos recomendables para la investigación con animales. México, D.F., 2012
- Nelson M., Azwa A., Sokwala A., Shah Harania R., Stebbing J. Fanconi syndrome and lactic acidosis associated with stavudine and lamivudine therapy. AIDS, 2008; 22(11):1374-1376
- Norma Oficial Mexicana NOM – 062 – ZOO – 1999: “Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio”. DOF 2001
- NOM-087-ECOL/SSA1-2002 “Protección ambiental – salud ambiental - residuos peligrosos biológico-infecciosos – clasificación y especificaciones de manejo”. DOF 2001
- O’ Mahony S., Myint A., Steinbusch H., Leonard B. Efavirenz induces depressive-like behaviour, increased stress response and changes in the immune response in rats. Neuroimmunomodul, 2005; 12(5):293-298
- Ochoa R. Técnicas Inmunoenzimáticas para ensayos clínicos de vacunas y estudios Inmunoepidemiológicos. La Habana (Cuba). Finlay Ediciones, 2012
- Ohmura Y., Tsutsui-Kimura I., Sasamori H., Nebuka M., Nishitani N., Tanaka KF., Yamanaka A., Yoshioka M. Different roles of distinct serotonergic pathways in anxiety-like behavior, antidepressant-like, and anti-impulsive effects. Neuropharmacol, 2020; 167:107703
- Ohno Y., Shimizu S., Tokudome K., Kunisawa N., Sasa M. New insight into the therapeutic role of the serotonergic system in Parkinson’s disease. Prog Neurobiol, 2015; 134:104-121
- Organización Mundial de la Salud (2023) VIH y SIDA. [acceso en enero 2024]. Disponible desde: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- Osterholzer D., Goldman M. Dolutegravir: a next-generation integrase inhibitor for treatment of HIV infection. Clin Infect Dis, 2014; 59(2): 265-271
- Panel de Expertos de GESIDA; Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso del Grupo de Estudio de Sida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la

Inmunodeficiencia humana, 2016. Disponible desde: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-quiasclinicas-2016-tar.pdf>

- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services, 2024. Disponible desde: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>
- Perna A., Carleo M., Mascolo S., Guida A., Contieri M., Sellitto C., Hay E., De Blasiis P., Lucariello A., Guerra G., Baldi A., De Luca A., Maggi P., Esposito V. Adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells under tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate, and integrase strand transfer inhibitors selective challenge: an in-vitro model. AIDS, 2023, 37:561-570
- Pino M. Rendimiento cognitivo de adolescentes con VIH en pruebas para la exploración de la flexibilidad mental. Psicogente, 2015; 18(33):157-165
- Polanco L., Vargas C., Góngora M. Animal Models: A review from three tests used in anxiety. Suma Psicol, 2011; 18(2):141-148
- Polter A., Li X. Glycogen Synthase Kinase-3 is an Intermediate Modulator of Serotonin Neurotransmission. Front Mol Neurosci, 2011; 4:31
- Porsolt RD., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature. 1977; 266:730–732
- Pourhamzeh M., Moravej FG., Arabi M., Shahriari E., Mehrabi S., Ward R., Ahadi R., Joghataei MT. The Role of serotonin in Neuropsychiatric Disorders. Cell Mol Neurobiol, 2022; 42(6):1671-1692
- Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Exposición Laboral al VIH en Trabajadores de la Salud – Evidencias y Recomendaciones. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-241-12, Secretaría de Salud. México, 2017
- Rabeiro C., Martínez A., Gravier R., Bermudez Y., Gil L. Abacavir: una revisión actualizada sobre sus propiedades y aplicaciones. Rev Cubana Farm, 2015; 49(4)

- Rathbun R., Lockhart S., Miller M., Liedtke M. Dolutegravir, a second generation integrase inhibitor for the treatment of HIV-1 infection. *Ann Pharmacother*, 2014; 48:395-403
- Rely K., Martínez S., Salinas G. Análisis de Minimización de Costo e Impacto Presupuestario del Tratamiento ARV con Abacavir/Lamivudina para el VIH/SIDA en México. *Value Heal Reg Issues*, 2013; 2(3):368-374
- Restrepo M., Sánchez E., Vélez M., Marín J., Martínez L., Gallego D. Trastorno depresivo mayor: una mirada genética. *Diversitas: Perspec en Psicol*, 2017; 13(2):279-294
- Ribera E., Curran A. Papel actual de tenofovir en la clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2008; 26(8):45-54
- Ribera E., Podzamczar D. Mecanismo de acción, farmacología e interacciones de Dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2015; 33(1):2-8
- Rihs T., Begley K., Smith D., Sarangapany J., Callaghan A., Kelly M., Post J., Gold J. Efavirenz and chronic neuropsychiatric symptoms: a cross-sectional case control study. *HIV Med*, 2006; 7:544-548
- Rodkjaer L., Laursen T., Balle N., Sodemann M. Depression in patients with HIV is under-diagnosed: a cross-sectional study in Denmark. *HIV Medicine*, 2010; 11(1): 46-53
- Rodríguez R. Lamivudina: Antivirales. *Vademécum Académico de Medicamentos*. McGraw-Hill Education, 2015
- Rojas-Osornio SA, Crespo-Ramírez M, Paredes-Cervantes V, Mata-Marín A, Martínez-Lara R, Pérez de la Mora M, Tesoro-Cruz E. Oral Administration of Efavirenz Dysregulates the Tph2 Gene in Brain Serotonergic Areas and Alters Weight and Mood in Mice. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024; 17(6):801
- Romão P., Lemos J., Moreira J., De Chaves G., Moretti M., Castro A., Andrade V., Boeck C., Quevedo J., Gavioli E. Anti-HIV drugs nevirapine and Efavirenz affect anxiety-related behavior and cognitive performance in mice. *Neurotox Res*, 2011; 19:73-80

- Saag M. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. *Clin Infect Dis*, 2006; 42:126-131
- Sabin C., Reiss P., Ryom L., Phillips A., Weber R., Law M. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. *BMC Med*, 2016; 14(1):61
- Sachdeva R., Sharma A., De D., Malhi J., Rewari B., Singh S. Lamivudine-Induced Skin Rash Remains an Underdiagnosed Entity in HIV: A Case Series from a Single Center. *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2016; 15(2):153-158
- Sahu A., Gopalakrishnan L., Gaur N., Chatterjee O., Mol P., Modi PK., Dagamajalu S., Advani J., Jain S., Prasad TK. The 5-Hydroxytryptamine signaling map: an overview of serotonin-serotonin receptor mediated signaling network. *J Cell Commun Signal*, 2018; 12:731-735
- Salvi R., Soto N., Pichon-Riviere A., Augustovski F., Garcia Marti S., Alcaraz A., Brdach A., Ciapponi A., Tenofovir alafenamida en pacientes con diagnóstico de VIH. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 692, 2018
- Samuels B., Anacker C., Hu A., Levinstein MR., Pickenhagen A., Tsetsenis T., Madroñal N., Donaldson ZR., Drew LJ., Dranovsky A., Gross CT. 5-HT1A receptors on mature dentate gyrus granule cells are critical for the antidepressant response. *Nat Neurosci*, 2015; 18(11):1606-1616
- Santos-Corraliza E., Fuertes A. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales: Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *An Med Interna*, 2006; 23(7):338-344
- Sax P., Erlandson K., Lake J., McComsey G., Orkin C., Esser S., Brown T., Rockstroh J., Wei X., Carter C., Zhong L., Brainard D., Melbourne K., Das M., Stellbrink H., Post F., Waters L., Koethe J. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: Risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clin Infect Dis*, 2020; 71(6):1379-1389
- Scévola S., Tiraboschi J., Podzamczek D. Nothing is perfect: the safety issues of integrase inhibitor regimens. *Expert Opin Drug Saf*, 2020; 19(6):683-694

- Scott L. Dolutegravir/Lamivudine Single-Tablet Regimen: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*, 2020; 80(1):61-72
- Shahini S., Hindley L., Hill A. Are new Antiretroviral Treatments Increasing the Risk of Weight Gain?. *Drugs*, 2021; 81:299-315
- Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH (2023). Informe Histórico VIH-SIDA, 2023. Disponible desde: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/909291/VIH_DVEET_4toTrim_2023.pdf
- Spagnuolo V., Castagna A., Lazzarin A. Bictegravir. *Curr Opin HIV AIDS*, 2018;13(4):326-333
- Streck E., Scaini G., Rezin G., Moreira J., Fochesato C., Romão P. Effects of the HIV treatment drugs nevirapine and efavirenz on brain creatine kinase activity. *Metab Brain Dis*, 2008; 23:485-492
- Taramasso L., Orofino G., Ricci E. Reversibility of Central Nervous System Adverse Events in Course of Art. *Viruses*, 2022; 14(5):1028
- Tesoro E., Rojas S., Bekker B.C. Serotonina, depresión y suicidio. *Rev Cien*. 2021; 72 (2);4-9
- Tratamiento Antirretroviral del Paciente Adulto con Infección por el VIH. Ciudad de México, Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017. Disponible desde: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/245GER.pdf>
- Tsai FJ., Ho MW., Lai CH., Chou CH., Li JP., Cheng CF., Wu YW., Liu X., Tsang H., Lin TH., Liao CC., Huang SM., Lin JC., Lin CC., Hsieh CL., Liang WM., Lin YJ. Evaluation of Oral Antiretroviral Drugs in Mice With Metabolic and Neurologic Complications. *Front Pharmacol*, 2018; 9:1004
- Tsiang M., Jones G., Goldsmith J. Antiviral activity of bictegravir (GS-9883), a novel potent HIV-1 integrase strand transfer inhibitor with an improved resistance profile. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016; 60(12):7086-7097
- Valle-Soto H. Depresión y adherencia a la medicación antirretroviral: efectos de una intervención conductual breve. *Psicología y Salud*. 2019; 29(1):139+

- Van de Wijer L., Garcia L., Hanswijk S., Rando J., Middelma A., Heine R., De Mast Q., Martens G., Van der Ven A., Kolk S., Schellekens A., Homberg J. Neurodevelopmental and behavioral consequences of perinatal exposure to the HIV drug efavirenz in a rodent model. *Transl Psychiatry*, 2019; 9:84
- Venter W., Moorhouse M., Sokhela S., Fairlie L., Mashabane N., Masenya M. Dolutegravir más dos profármacos diferentes de tenofovir para tratar el VIH. *N Engl J Med*, 2019; 381:803–815
- Vieyra P., Jiménez C., Hernández M., Hernández A. Bioingeniería aplicada a modelos conductuales en animales de experimentación. *Revista Ideas en Ciencia*, 2012; 38:46-54
- Villanueva S., Hernández G. Manual en Ciencias de los Animales de Laboratorio. México, D.F., INCMNSZ, 2004
- Wang PF., Neiner A., Kharasch ED. Efavirenz Metabolism: Influence of Polymorphic CYP2B6 Variants and Stereochemistry. *Drug Metab Dispos*, 2019; 47(10):1195-1205
- Wohl D., Yazdanpanah Y., Baumgarten A. Bictegravir combinado con emtricitabina y tenofovir alafenamida versus dolutegravir, abacavir y lamivudina para el tratamiento inicial de la infección por VIH-1: la semana 96 es el resultado de un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de no inferioridad. *Lanceta VIH*, 2019; 6(6):e355-e363
- Wood B., Huhn G. Excess Weight Gain With Integrase Inhibitors and Tenofovir Alafenamide: What Is the Mechanism and Does It Matter?. *Open Forum Infect Dis*, 2024; 8(12):ofab542
- Wu L., Kewal-Ramani V. Dendritic cell- interactions with HIV: infection and viral dissemination. *Nat Rev Immunol*, 2006; 6(11):859-868
- Xia Wang X., Ji X., Lin J., Nom Wong I., Hong Lo H., Wang J., Qu L., Wai Wong VK., Kim Chung S., Kwan Law BY. GPCR-mediated natural products and compounds: Potential therapeutic targets for the treatment of neurological diseases. *Pharmacol Res*, 2024; 208:107395

- Żmudzka E., Sałaciak K., Sapa J., Pytka K. Serotonin receptors in depression and anxiety: Insights from animal studies. *Life Sci*, 2018; 210:106-124