

32. Dragsted UB, Gerstoff J, Youle M, et al. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antivir Ther*, 2005. 10(6):735-43. 228

33. Dubé MPL, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003 37:613-627.

34. 28. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2006. 368(9534):476-82.

35. Gallant JE, De Jesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006. 354(3):251-60.

36. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIVinfected antiretroviral-naïve subjects. *J Infect Dis*, 2005. 192(11):1921-30. 229

37. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352:48-62.

38. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, et al. Potent antiretroviral effect of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 5-8, 2006; Denver, CO. Abstract 159LB.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE CUBA.  
PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS ITS/VIH/sida.

Dirección Nacional de Asistencia Médica.

**LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO  
ANTIRRETROVIRAL EN PERSONAS CON VIH  
INFORMACIÓN PARA EL EQUIPO DE SALUD**

Junio de 2009

weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multidrug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an 231 analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*. 2006 Aug 5;368 (9534):466-75.

26. International AIDS Society-USA Resistance Mutations Project Panel. Update of the drug resistance mutations in HIV-1. Available at: [http://www.iasusa.org/resistance\\_mutations](http://www.iasusa.org/resistance_mutations). February 3, 2006.

27. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS*, 2006. 20(5):711-8.

28. Delgado J, Harris M, Tesiorowski A, Montaner J. Symptomatic Elevations of Lactic Acid and Their Response to Treatment Manipulation in Human Immunodeficiency Virus Infected Persons: a case series. *CID* 2001;33:2072-2074.

29. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS*, 1999. 13(18):F123-7.

30. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. October 10, 2006. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

31. Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis*, 2003. 188(5):635-42.

#### Autores

Dra. Isis Cancio Enrique.

Dra. Tania Massip Nicot.

Dra. Niurka Rocha Fraga.

Dr. Jorge Rodríguez Casas.

18. D'arminio A, Sabin Ca, Phillips An et. al. Cardio and cerebrovascular events in HIV infected persons. *AIDS* 2004;18:1811-1817.
19. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIVinfected antiretroviral- naïve subjects. *J Infect Dis*, 2005. 192(11):1921-30. 229
20. Grinspoon S. CarrA. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352:48-62.
21. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, et al. Potent antiretroviralç effect of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 5-8, 2006; Denver, CO. Abstract 159LB.
22. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 1997. 337(11):734-9.
23. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006. 296(7):769-81. 230
24. Hammer, SM, Saag, MS, Schechter, M, et al. Treatment for Adult HIV Infection. 2006 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel. *JAMA*. 2006;296:827- 843
25. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatmentexperienced HIV-1 -infected patients at 48

## Introducción.

Actualmente la *adherencia* y/o la no adherencia al Tratamiento Antirretroviral (TARV) en la infección por el VIH constituyen una preocupación constante en el actuar tanto de los profesionales de la salud como de los pacientes, lo que ha generado debates y discusiones en diversos medios y foros científicos así como numerosas actuaciones socio sanitarias.

El grado de cumplimiento de las indicaciones terapéuticas es habitualmente interpretado por el personal médico que prescribe la medicación percibiendo las dificultades que el mismo ocasiona de forma muy diferente a *como la percibe el paciente*.

Se plantea que, en todo caso, cualquier valoración en relación al cumplimiento o no de una indicación médica debería de realizarse de forma individualizada por parte del equipo médico, de conjunto con el paciente.

Diversos factores han sido asociados al grado de adherencia al Tratamiento Antirretroviral, entre ellos específicamente, lo relacionado a la complejidad o simplicidad del esquema terapéutico, si tenemos en cuenta que de por sí, el mismo pudiera convertirse en un factor favorecedor de no adherencia.

Uno de los puntos básicos a considerar en el momento de la implementación del esquema de Antirretrovirales, sobre todo en aquéllos pacientes que comienzan por primera vez, incluye el número de

fármacos y/o tabletas que lo componen, la frecuencia, el sabor, el tamaño y su coincidencia con ayunos o ingestión de alimentos a lo que se le sumaría la ocurrencia, no poco frecuente con mayor o menor intensidad, de los efectos adversos y tóxicos asociados a los mismos, independientemente del carácter indefinido de la prescripción.

No obstante no siempre se cuenta con un arsenal de medicamentos que puedan hacer posible la simplicidad del mismo, lo que ocasiona disyuntivas y complejiza la elección del esquema y su mayor o menor grado de aceptación entre médicos y pacientes.

No menos importante sería considerar como la selección y conformación del esquema modificaría el estilo de vida de la persona, dificultando sus diferentes actividades y rutina cotidianas, a lo que especialistas en el tema han denominado intrusividad. Se plantea que a *mayor intrusividad* mayor es la probabilidad de incumplimiento y/o abandono del tratamiento.

Otro punto sería la presencia o ausencia de síntomas y signos debido a que en la mayoría de las ocasiones se hace imprescindible para la supervivencia del paciente implementar TARV antes de que estos se presenten y sólo el conteo de linfocitos CD 4 inferior o en cifras cercanas a 350 x mm<sup>3</sup> indica la necesidad del mismo.

Se ha comprobado que a pesar de estos factores, el proporcionar un mayor conocimiento e información acerca del pronóstico y las complicaciones de

10. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, patogénesis, diagnosis and management AIDS 2003; 17:S141-S148. Heath KV, Montaner JS, Bondy G, Singer J et al. Emerging Drug Toxicities of Highly Active Antiretroviral therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection. Current Drug Targets. 2003; 4:13-22.

11. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998; 12: F51-F58.

12. CDC. Public Health Service guidelines for the management of health care worker exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 1998; 47 (No. RR- 7):1-33.

13. CDC. Update: provisional Public Health Service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. MMWR 1996, 45:468-72.

14. CDC. Update U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendation for postexposure prophylaxis. MMWR 2001; 50 (no. RR-11)1-52. 227

15. Cervantes G M, Sala RM, Segura PF, Osteonecrosis en pacientes con HIV. AIDS 2003; 6(5):106-114.

16. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). AIDS, 2002. 16(3):369-79.

17. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. Clin Ther 2002;24:1502-14.

## Bibliografía.

1. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra: OMS; 2004.
2. Aplicaciones de la psicología en el proceso salud enfermedad. Rev Cubana Salud Pública. 2003; 29(3):275-81.
3. Basset IV, Freedberg KA, Walensky RP: Two drugs or three? Balancing efficacy, toxicity, and resistance in postexposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. Clin Infect dis 2004; 39:395-401.
4. Basterra Gabarró M. El cumplimiento terapéutico. Pharmaceutical Care. 1999; 1:97-106.
5. Perez J, et al. Pautas Cubanas para el tratamiento y manejo de los pacientes con VIH. Ministerio de Salud Pública, Cuba 2004
6. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. AIDS, 2000. 14(9):F83-93.
7. Bell DM, Shapiro C, Holmberg S. Surgical practice in hospital: HIV and the surgical team. ACS bulletin 1990; 75.
8. Cahn P, Villacian J, Lazzarin A, Katlama C, et al. Ritonavirboosted tipranavir demonstrates superior efficacy to ritonavirboosted protease inhibitors in treatment-experienced HIVinfected patients: 24-week results of the RESIST-2 trial. Clin Infect Dis. 2006 Nov 15;43 (10):1347-56. Epub 2006 Oct 17.

la infección por VIH en ausencia de la Terapia Antirretroviral, las reacciones adversas y la manera de combatirlas, constituirían factores que pueden optimizar considerablemente la adherencia, lo cual eleva a un rango importante la relación de confianza del equipo de salud con el paciente.

La adherencia debe de considerarse como un compromiso previamente establecido (incluso antes de que sea necesaria la implementación de la TARV) entre el médico y el paciente para el inicio y mantenimiento del tratamiento y alrededor del cual gira el resto de los involucrados del equipo de salud: personal de enfermería, farmacia, grupos de apoyo (PVs, amigos y familiares).

Otro punto de vista alude a que las consecuencias de la inadecuada o de la no adherencia no sólo repercuten negativamente en la evolución de la infección sino que también repercute negativamente en los profesionales y en el sistema de salud en general debido a el grado de frustración que ocasiona en los primeros y por las consecuencias económicas que acarrear los gastos que se producen debido al costo todavía elevado de no pocos Antirretrovirales.

## I. Adherencia.

Como concepto la adherencia ha sido definida por diferentes autores que transitan desde la implicación activa de la persona en escoger y mantener el régimen y la persona solamente asuma un papel protagónico en la toma de decisiones, hasta aquellos que añaden que la adherencia ocurre en el marco de una estrategia terapéutica en alianza, involucrando a todos los componentes del equipo de salud y redes de apoyo quienes de conjunto contribuyen a alcanzar y a mantener resultados exitosos.

### VENTAJAS

- Máxima supresión del VIH.
- Evita la resistencia.
- Previene el daño al sistema inmunológico.
- Aumento de la supervivencia.
- Evita la progresión hacia el sida (disminuye incidencia de Enfermedades Oportunistas).
- Mejoría de la calidad de vida.

### DESVENTAJAS

- Aparición de resistencias.
- Interacción con otras drogas.
- Cantidad de tabletas a tomar .
- Efectos en el embarazo.
- Restricciones dietéticas.
- Horarios estrictos de toma de las tabletas.
- Reacciones secundarias y adversas.
- El estigma.

- El mejor esquema, es el inicial.

El área de salud es considerada el marco principal para la atención y cuidados a personas seropositivas, el inicio y mantenimiento de la TARV. Ejecutar acciones que favorezcan la adecuada adherencia, así como desplegar estrategias encaminadas hacia la atención individualizada con una visión integral y con la participación de todos los sectores incluyendo a los EAM.

- Debe ser lo suficientemente potente como para conseguir que la carga viral sea no detectable a los 3-6 meses.
- Tener en cuenta que la medicación es de por vida y hasta la fecha ininterrumpidamente, por lo cual la decisión de un inicio de tratamiento debe de ser colegiada y bien fundamentada.
- Siempre que sea posible simplificar las dosis.
- No debe incluir fármacos de los tres grupos fundamentales en la actualidad (ITIAN, IP y ITINAN), con la finalidad de preservar opciones para el futuro, si son necesarias.
- Debe tenerse cuidado con las posibles incompatibilidades e interacciones medicamentosas.
- No se debe insistir en la prescripción de tratamientos teóricamente superiores, pero imposibles de tomar para los pacientes, por algún motivo.
- Todos los componentes de la TARV deben comenzar a tomarse el mismo día.
- Evitar la mono o la biterapia.
- Se discutirán con el paciente las ventajas y los inconvenientes de la TARV.
- Incorporar esquemas de TARV que mejor se adapten a los hábitos del paciente.

## II. FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA ADHERENCIA:

1. Factores relacionados con el individuo.
2. Factores relacionados con la enfermedad.
3. Factores relacionados con los regímenes terapéuticos.
4. Factores relacionados con el equipo asistencial.

### II.1. Factores relacionados con el individuo

Algunos estudios han relacionado la adherencia con la edad, el sexo, la raza, el nivel cultural y la situación económica, a pesar que de manera general las características sociodemográficas parecen no influir en cuan adherente o no sea una persona al TARV. Por otra parte el hecho de disponer de domicilio fijo y soporte social se ha visiblemente relacionado con una mejor adherencia. Los factores psicológicos desempeñan un papel fundamental; la ansiedad, la depresión y el estrés dificultan el logro de una adherencia adecuada por lo que la intervención psicológica se toma como parte importante del equipo de asistencia.

Es necesario tener en cuenta la manera en que el paciente percibe la necesidad de recibir Tratamiento Antirretroviral ya que muchas veces lo consideran como una acción que favorece el estigma hacia las PVs, o lo consideran como una responsabilidad única, además de un factor de culpabilidad porque favorece el juicio de valores entre adherentes y no adherentes, muchas veces presentan temor a los posibles cambios corporales que se manifestaran dentro del resto de

las reacciones adversas y como consecuencia de un adecuado cumplimiento del TARV, o la posibilidad de que puedan ponerse al corriente en su familia, grupo de amigos o en su vecindad de su estatus de seropositivo al recoger medicamentos en los establecimientos destinados para ello.

La adicción a drogas y/o alcohol también ha sido identificada como factor de riesgo relacionado con el mal cumplimiento.

Por último, las actitudes y creencias de los pacientes respecto a la medicación, la enfermedad unida a la percepción que se ha formado de la competencia del equipo asistencial son factores indiscutibles a la hora de aceptar el tratamiento propuesto y cumplirlo de forma correcta.

## II.2. Factores relacionados con la Enfermedad.

La infección por el VIH puede cursar de forma asintomática o sintomática y la aceptación y adherencia al tratamiento pueden ser diferentes en cada una de estas fases. De acuerdo a datos que han sido publicados los pacientes en estadio B o C presentan una mejor adherencia que los pacientes en estadio A.

## II.3. Factores relacionados con los regímenes terapéuticos:

En numerosos estudios se ha demostrado que la adherencia al tratamiento antirretroviral disminuye cuando aumenta la complejidad del mismo.

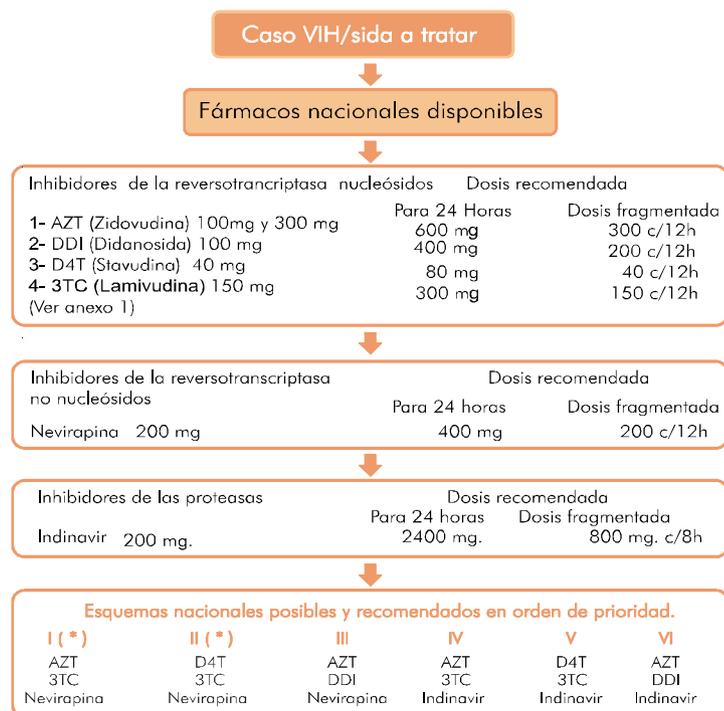
1. DDI - Dosis en base a  $>$  de 60 kg para persona  $<$  60 kg 125mg por dosis.
2. D4T - Dosis en base a  $>$  de 60 kg para personas  $<$  60 kg 30mg por dosis.
3. No usar AZT en pacientes con anemia  $Hb < 8gm/dl$ , ni en neutropenia con conteo de neutrófilos  $< 750/mm^3$ .
4. DDI - Dosis en base a  $>$  de 60 kg para persona  $<$  60 kg 125mg por dosis.
5. D4T - Dosis en base a  $>$  de 60 kg para personas  $<$  60 kg 30mg por dosis.
6. Los esquemas a base de d4t mas ddi en el momento actual no se recomiendan debido a la toxicidad mitocondrial que producen y la potenciación de la polineuritis en casos tratados con estos esquemas.
7. Las personas que usan indinavir deben de ingerir abundantes líquidos, no menos de 3 litros de agua al día.

**\* Preferentemente recomendados para los tres niveles de Atención.**

## Principios para escoger inicio de TARV:

- Contar con la disponibilidad del medicamento que se prescribirá.

## ALGORITMO DE TRATAMIENTO CON ANTIRRETROVIRALES DE PRODUCCION NACIONAL PARA PERSONAS CON LA INFECCION POR VIH/SIDA EN CUBA.



La interferencia con los hábitos, bien en el horario de trabajo o en ciertos momentos englobados en el contexto de la vida social del paciente, motiva que algunos de ellos dejen de tomar la medicación o que lo hagan en un horario incorrecto.

Otro factor que aumenta la complejidad del tratamiento son los requerimientos dietéticos. Determinados fármacos requieren una pauta muy estricta de dosificación porque su absorción se encuentra altamente condicionada a la presencia o ausencia de alimentos en el momento de la toma. La aparición de efectos adversos, constituye un factor rotundamente relacionado con la adherencia. Un elevado porcentaje de pacientes abandona el tratamiento para evitar la sintomatología que les producen las reacciones adversas, independientemente de la relevancia clínica que puedan tener.

En lo relacionado al esquema terapéutico, algunos autores recomiendan un decálogo básico para mejorar la adherencia:

- 1- Facilitar la confianza en el primer contacto médico paciente entorno agradable, informar adecuadamente al paciente sobre los medicamentos. Entenderlo y conocerlo.
- 2- Preparar al paciente para al TARV antes de que este lo necesite (**\*fase previa**), permitirle reflexionar acerca del mismo después de ser adecuadamente informado acerca de una terapia efectiva, a pesar de que ésta pueda ser compleja, pero que precisa de un elevado cumplimiento. Se debe evaluar individualmente cada caso.

- 3- Atender adecuadamente por el profesional de la salud que corresponda los factores que pueden predecir una mala adherencia.
- 4- Establecer alianzas estratégicas. (**\*negociar**)
- 5- Implementar de conjunto con el paciente (en la medida de lo posible) un esquema terapéutico que se adapte a las rutinas y estilo de vida del paciente. **Menor intrusividad**
- 6- Brindar asistencia médica de fácil accesibilidad y lo más cercana posible al paciente. Facilitando la resolución inmediata de problemas relacionados con el tratamiento. **Área de salud, policlínico.**
- 7- Suministrar los medicamentos de manera progresiva y convenientemente en cortos períodos de tiempo.
- 8- Utilizar material educativo que facilite al paciente mantenerse informado.
- 9- Mantener sistemáticamente citas y visitas de controles periódicos.
- 10- Garantizar la información y la preparación del personal de salud que habitualmente se encuentra más cerca del paciente.

**(Personal de enfermería, personal de farmacia, trabajadores sociales).**

## Aspectos a considerar para la adecuada adherencia.

### Drogas ARV disponibles en Cuba.

No	Droga	Produccion Nacional	1 ra línea	2da Línea	3 era Línea
1	Zidovudina	si	x		
2	Didanosina	si	x		
3	Lamivudina	si	x		
4	Estavudina	si	x		
5	Abacavir	no		x	
6	Emtricitabina	no		x	
7	Tenofovir	no			x
8	Nevirapina	si	x		
9	Efavirenz	no		x	
10	Etravirina	no			x
11	Saquinavir (Invirase)	no		x	
12	Saquinavir (fortovase)	no		x	
13	Indinavir	si	x		
14	Ritonavir	no		x	
15	Nelfinavir	no		x	
16	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)	no		x	
17	Tripiranavir	no			x
18	Fosamprenavir	no		x	
19	Atazanavir	no			x
20	Darunavir	no			x
21	Enfuvirtide (T-20)	no			x

5- Lopinavir/ ritonavir (Kaletra)	Diarrea, nausea, vómitos Dislipidemia Elevación de las funciones hepáticas. Alteración del gusto.	Disponible en tabletas y en solución oral. Las tabletas no requieren refrigeración. La solución oral contiene 42 % de alcohol. (el alcohol en la solución oral puede producir reacciones por disulfiram.) Prohibir el uso de metronidazol y disulfiram.
6- Nelfinavir	Diarreas, nauseas y vómitos. Elevación de las enzimas hepáticas. Fatiga.	La diarrea es muy común puede ser usualmente tratada con antidiarreicos del tipo de la loperamida, difenoxilatos y/o atropina.
7- Ritonavir	Nauseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal. Elevación de las enzimas hepáticas. Fatiga. Alta ración del gusto. Hiperuricemia.	Requiere de refrigeración. No combinar con metronidazol y disulfiram. El contenido de alcohol en la solución oral puede causar reacciones similares al disulfiram. Presenta significativas interacciones con diversos medicamentos.
8- Saquinavir	Nauseas, vómitos, diarrea. Elevación de las enzimas hepáticas. Cafalea. Ulceraciones bucales.	Disponible en capsulas duras y en tabletas. Puede ser utilizado en combinación con bajas dosis de Ritonavir.
9- Tipranavir	Nauseas, vómitos, diarrea. Elevación de las enzimas hepáticas. Elevación del colesterol total y de los triglicéridos. Rash cutáneo. Hemorragia Intracraneal. (*)	Debe de administrarse en conjunto con Ritonavir. Debe ingerirse con alimentos. Should be taken with food. En pacientes sensibles a las sulfas puede causar rash. (*) La asociación con la hemorragia Intracraneal no esta bien establecida. Abundantes interacciones medicamentosas.

## II.4. Factores relacionados con el equipo asistencial.

*Equipo asistencial:* Grupo de personas trabajando de manera coordinada en la ejecución de un proyecto donde:

1. Cada miembro está especializado en un área determinada.
2. Cada miembro es responsable de un cometido y solo si todos cumplen su función será posible cumplir los objetivos.
3. El equipo responde al resultado final y no a cada uno de sus miembros de forma independiente.

La relación que se establece entre el equipo asistencial y el paciente es de vital importancia. La confianza, continuidad, accesibilidad, flexibilidad y confidencialidad son factores que influyen de manera favorable. Probablemente los factores más importantes son el suministro de una información detallada y realista y la toma de decisiones conjuntas en un marco de confianza mutuo.

Una buena relación entre el médico y el paciente es fundamental para mejorar la adherencia, y la entrevista directa constituye el mejor sistema de interacción. Con ella es posible evaluar aspectos relacionados con la motivación de la persona y al mismo tiempo establecer una vinculación que permita una adecuada comunicación entre ambos.

En cada consulta deben reforzarse las estrategias encaminadas a mejorar la adherencia: orientación efectiva, talleres informativos y vivenciales de las personas candidatas a tratamiento ARV y de aquellos que están en seguimiento clínico, ampliación de la información sobre los ARV y la enfermedad por medio de consejerías, materiales educativos, aclaración de dudas, y desmitificación de ideas y creencias, aspectos que deben ser de fácil acceso para el paciente bajo TARV

Es fundamental tomarse el tiempo necesario para prescribir el esquema adecuado considerando el estilo de vida de la persona y no precipitando el inicio del tratamiento, así como la identificación de conjunto de factores que predicen la buena o mala adherencia.

Es de considerable importancia el papel que juegan el personal de enfermería y el personal de las farmacias donde se dispensan ARV, porque constituyen un punto seguro de contacto entre el paciente y el equipo de salud.

### Factores que pudieran predecir la no adherencia

1. Enfermedad mental no tratada
2. Deficiencias cognoscitivas
3. Aislamiento y rechazo social
4. Efectos adversos de los medicamentos (reales o percibidos)
5. Alcoholismo
6. Tratamientos que producen grandes cambios de conducta o estilos de vida

### Inhibidores de las Proteasas.

Droga	Efectos Adversos	Consideraciones
1- Amprenavir	Diarreas nauseas, Vómitos Elevación de la función hepática. Rash	Rash en pacientes intolerantes a las sulfas Cosiderar el uso de fosamprenavir No debe de utilizarse combinado con metronidazol ni con disulfiram.
2- Atazanavir	Hiperbilirubinemia, Ictero Elevación de la función hepática. Prolongación del Intervalo PR	Contraindicado su uso con inhibidores de los protones, medicamentos antiácidos y bloqueadores de los receptores H2. La Hiperbilirubinemia Indirecta no requiere la discontinuación del medicamento. Su uso con otros inhibidores de las proteasas puede tener efecto sobre los lípidos.
3- Fosamprenavir	Diarreas. nauseas, Vómitos, Elevación de las funciones Hepáticas. Rash	Puede causar rash en pacientes sensibles y/o intolerantes a las sulfonamidas.
4- Indinavir (Crixivan)	Nefrolitiasis, dolores en las fosas lumbares. Hiperbilirubinemia Elevación de la función Hepática. Alopecia, Piel seca, deformidad en las uñas. Insomnio Alteración del gusto.	Para reducir el riesgo de nefrolitiasis el paciente debe ingerir 1.5 lts de líquidos al día. Si se utiliza dentro de un esquema con un sólo inhibidor de Proteasas, debe de ingerirse con el estómago vacío o 1 hora antes o 2 horas después de los alimentos y cada 8 horas exactamente ( No 3 veces al día)

## Inhibidores no Nucléosidos de la Reverso Transcriptasa.

Druga	Efectos Adversos	Consideraciones
1- Delavardine	Fatiga Hepatitis y elevación de la función hepática Nauseas Diarreas	Las tabletas de 100 Mg. se pueden disolver en agua. Su uso es menos potente que otros No Nucléosidos.
2- Efavirenz	Elevación de la función hepática. Trastornos del sueño y pesadillas. Enlentecimiento y confusión. Hiperlipidemia	Los síntomas del Sistema Nervioso Central son comunes y tienden a disminuir en 2-4 semanas. Prohibido su uso durante el embarazo o en mujeres que deseen embarazarse por su efecto teratogénico.
3- Nevirapine	Elevación de la función Hepática, hepatitis, Fallo Hepático	Iniciar el Tratamiento con 200 Mg. al día durante los primeros 14 días y continuar con 200 Mg. 2 V día para prevenir la aparición del Rash. Aparece el Rash durante las primeras 6 semanas del Tratamiento, mayor frecuencia en las mujeres. La Hepatotoxicidad aparece con mayor frecuencia con cifras de CD 4 superiores a 200 cels/ $\mu$ L, en mujeres y en pacientes con hepatitis B o C. Monitoreo estrecho de la función hepática durante las primeras 16 semanas de Tratamiento.

## ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

- Estrategias de apoyo y ayuda
- Estrategias de intervención.
- Estrategias en la pauta terapéutica.

### Estrategias de apoyo y ayuda

- Las estrategias deben estar dirigidas al paciente, independientemente de su nivel de adherencia, y estar centradas en la educación sanitaria, la comunicación y el apoyo psicosocial.
- En las estrategias de apoyo resulta fundamental la capacidad de trabajo conjunto y coordinado de todos los integrantes del equipo multidisciplinario de atención al paciente VIH.
- Serán más exitosas, si los pacientes se involucran con el equipo de salud y sean conscientes de su responsabilidad y de la importancia de:
  - Relación paciente–profesional de salud
  - Negociación del plan terapéutico.
  - Manejo de la toma de medicamentos teniendo en cuenta las actividades cotidianas.
- Entablar alianzas y vínculos de apoyo con la familia y allegados.

### Estrategias de intervención:

- Está demostrado que las intervenciones que combinan los componentes **cognitivos, conductuales y afectivos** son más eficaces que las que se centran en uno sólo de estos aspectos.
- Información y educación del paciente.
- El tratamiento directamente observado (TDO) es otra estrategia para mejorar la adherencia.
- Las estrategias de intervención individualizadas, basadas en estrategias psicoeducativas y de asesoramiento personal, con capacidad para adaptar el esquema del tratamiento antirretroviral a los hábitos de vida del paciente y proporcionando estrategias de resolución de problemas.

### Fases en la Estrategia de Intervención:

#### a) Fase informativa:

1. Preparar al paciente para que comprenda la necesidad del inicio del tratamiento cuando lo necesite.
2. Discutir con él las diferentes opciones de tratamiento existentes.
3. Explicar los beneficios y las consecuencias de la no adherencia y que % de adherencia es necesario.

3. Lamivudina	Cefalea, sequedad bucal.	Los efectos adversos son infrecuentes. Droga activa contra el virus de Hepatitis B. Ajustar la dosis en caso de Insuficiencia renal acorde al grado de la misma.
4. Stavudina	Neuropatía Periférica. Pancreatitis Dislipemias Diarreas	Alto riesgo de Lipodistrofia y toxicidad mitocondrial. Alto riesgo de acidosis láctica, esteatosis hepática y neuropatía periférica cuando se combina con didanosina, específicamente durante el embarazo. (esta combinación debe ser evitada) Considerar el ajuste de la dosis en caso de neuropatía periférica, y en la insuficiencia renal.
5. Tenofovir	Flatulencia, nausea, diarreas, molestias abdominales. Astenia. Insuficiencia renal aguda. Síndrome de Fanconi. Insuficiencia renal crónica.	A pesar de que es activa contra la hepatitis B no ha sido aprobada el uso de la misma por la FDA para el Tratamiento de la hepatitis B Los síntomas gastrointestinales pueden empeorar en pacientes con intolerancia a la lactosa. En caso de Insuficiencia renal se debe ajustar la dosis.
6. Zidovudina	Anemia, neutropenia fatiga, cefalea nausea, vómitos mialgias, miopatía Hiperpigmentación de la piel y las uñas	La dosis de dos veces al día ofrece mayor beneficio que tres veces al día. Fatiga, nausea, cefalea y mialgia suele resolver de 2 a 4 semanas después del inicio del tratamiento. En caso de insuficiencia renal: ajustar la dosis.

## Reacciones Adversas relacionadas con los ARV.

### *Inhibidores Nucléosidos de la Reverso Transcriptasa.*

Druga	Efectos Adversos	Consideraciones
1. Abacavir	Síndrome de Hipersensibilidad (fiebre, mialgias, náuseas, vómitos, Síntomas sugestivos de infección respiratoria alta, anorexia); Rash, cefalea, vómitos y diarreas.	Reacción de hipersensibilidad ocurre usualmente dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento, su grado de severidad con la dosis de una vez al día. El riesgo de hipersensibilidad puede estar relacionado con ciertos factores genéticos. La Consejería al paciente puede ser muy beneficiosa en cuanto a los signos de hipersensibilidad. En caso de síndrome de hipersensibilidad debe ser discontinuado de manera permanente y documentado en la Historia clínica del paciente.
2. Didanosina	Pancreatitis, neuropatía periférica, náuseas, diarreas	El uso de bebidas alcohólicas aumenta el riesgo de Pancreatitis. Las diarreas pueden disminuir su frecuencia con el uso de cápsulas con cubierta entérica. La combinación con Stavudine aumenta el riesgo de acidosis láctica y esteatosis hepática la combinación debe evitarse en la medida de lo posible especialmente durante el embarazo. El riesgo de neuropatía periférica aumenta si se combina con Stavudine. En caso de insuficiencia renal ajustar la dosis al grado de la misma.

b) Fase de consenso y compromiso.

1. Se recomienda iniciar tratamiento en los pacientes convencidos y en los que se ha conseguido consenso.
2. Se hace necesaria en algunos casos una adecuada valoración psiquiátrica, antes de iniciar el tratamiento.
3. Individualizar y simplificar las pautas de tratamiento.
4. Régimen en dosis óptimas.
5. Manejo y comprensión de los efectos secundarios.
6. Apoyo de la familia o de las personas más próximas.

c) Fase de mantenimiento y apoyo

1. Programar adecuadamente las consultas y visitas de terreno.
2. Verificar cumplimiento y tolerancia
3. Comunicar avances virológicos e inmunológicos
4. Investigar las causas y buscar soluciones en caso de mal cumplimiento
5. Entorno familiar y social
6. Intercambiar información con el personal de las farmacias.

### **Estrategias en las pautas terapéuticas:**

- La co-formulación de varios principios activos en una sola forma de dosificación.

- Disponibilidad de medicamentos que pueden administrarse una vez al día.
- Estrategias para favorecer la recordación sobre la toma de los medicamentos: pastilleros, las alarmas, los sistemas de beepers, adicional a una serie de formatos que se han diseñado para facilitar la adherencia a los mismos.

### **Métodos para controlar la Adherencia.**

Como controlar la adherencia

1. Establecer un compromiso previo al TARV.
2. Evaluar los resultados del CD 4 y de la carga viral, después de haber iniciado TARV.
3. Investigar la asistencia de los pacientes a la recogida sistemática de los ARV, a través de la visita mensual del Especialista de la Consulta Municipal para
4. Controlar, por el personal de farmacia, la existencia de los medicamentos y la notificación inmediata de bajas coberturas.
5. Controlar el registro de recogida de medicamentos.
6. Notificar, por parte del personal de farmacia al especialista de la Consulta Municipal la ausencia a la recogida del esquema terapéutico inmediatamente que se detecte.
7. Visitar al paciente por la enfermera encuestadora del área de salud mensualmente.
8. Garantizar el control en la consulta médica.

métodos electrónicos, conteo de pastillas, surtido de recetas en farmacias y medición de los niveles plasmáticos del fármaco, ya sea programados o realizados aleatoriamente. Todos estos métodos tienen limitaciones importantes y deben utilizarse en función de las condiciones propias del centro de atención.

La estimación que el propio médico tiene sobre el paciente también es un instrumento limitado, ya que las diversas estrategias como el contador de tabletas, los reportes de movimientos en farmacia y los contadores electrónicos incorporados a los recipientes de los medicamentos han mostrado enormes diferencias en diversos estudios.

Otros factores relacionados con el sistema sanitario como la accesibilidad al centro, disponibilidad de transporte, disponibilidad de guarderías y conveniencia con los horarios también pueden influir en la adherencia.

### **Factores que influyen aumentando la adherencia:**

- El paciente cree que la enfermedad es suficientemente seria y que ellos son susceptibles
- Apoyo de la familia /amigos
- Previa historia de buena adherencia
- Las expectativas del paciente han sido cubiertas
- El paciente está satisfecho
- Supervisión de la toma del medicamento
- El paciente recibe tratamiento no fragmentado

se sustente no sólo en una buena relación con el médico, sino en el trabajo estructurado de un equipo multidisciplinario que ofrezca orientación durante el tratamiento, con participación del área de salud mental (atención psicológica), trabajo social, enfermería y una persona con VIH con experiencia en la toma de medicamentos. Este último permite ofrecer orientación entre pares, lo que favorecerá un incremento en el factor de éxito.

3. Tomar el tiempo necesario para una adecuada orientación con motivo del tratamiento, para poder informar al paciente sobre el padecimiento, explicarle los objetivos del tratamiento, acordar el manejo a corto, mediano y largo plazo, determinar los efectos secundarios e interacciones medicamentosas, y poner de manifiesto las consecuencias del mal apego, todo ello en coordinación con el equipo multidisciplinario.

4. Involucrar a personas del medio familiar o social que apoyen al paciente.

5. Usar estrategias que faciliten la toma oportuna de los medicamentos, posiblemente con el apoyo de herramientas tales como despertadores, alarmas, llamadas telefónicas, pastilleros, etc., incorporando los medicamentos a los hábitos cotidianos del paciente.

6. Buscar ayuda externa por medio de grupos de apoyo.

Los métodos para medir apego son poco precisos. Se han utilizado cuestionarios de autoreporte,

## Algunos autores definen otros métodos para evaluar la Adherencia

### A) Métodos directos.

#### 1. Concentraciones plasmáticas de fármacos

- Es el método más objetivo a pesar de que existen variables individuales que condicionan la cinética de los antirretrovirales.
- Se necesitan varias determinaciones en cada paciente.
- Requiere técnicas analíticas caras y complejas, por lo que no es aplicable de rutina.

#### 2. Valoración del profesional sanitario

- **La valoración de forma directa y subjetiva por parte del equipo de salud.**

### B) Métodos indirectos.

#### 1. Recuento de medicación.

Calcula el % de adherencia según la fórmula siguiente:

$$\% \text{ de adherencia} = \frac{\text{n}^\circ \text{ unidades dispensadas} - \text{n}^\circ \text{ unidades devueltas}}{\text{n}^\circ \text{ unidades prescritas}} \times 100$$

#### 2. Registro de dispensación.

- **El paciente no puede tomar la medicación que no le es dispensada y que si toma de forma adecuada aquella que se le dispensa.**

- La dispensación de la medicación no es sinónimo de cumplimiento correcto.

## COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Al igual que cualquier medicamento para el tratamiento de enfermedades crónicas (como los problemas con la presión arterial, la diabetes y el corazón) entre otras, los medicamentos usados para tratar el VIH/sida, son indicados con el propósito específico de controlar la enfermedad. Todos los demás efectos que aparezcan, son considerados secundarios. Algunos son leves, como el dolor de cabeza; otros pueden ser severos e incluso graves, como lo es el daño del hígado. Algunos duran pocos días o semanas y otros continúan durante todo el tratamiento e incluso después de haberlo terminado. Esto no significa que todas las personas que tomen un medicamento o combinación de medicamentos experimentarán efectos secundarios.

La terapia antirretroviral (ARV) para la infección por VIH ha mejorado considerablemente. Los fármacos ARV tienen ventajas así como desventajas. Su uso está asociado con complicaciones a corto y largo plazo que deben tenerse en cuenta desde el momento de la selección del esquema ARV. Los efectos adversos han sido reportados con el uso de casi todos los ARV.

Existen complicaciones agudas que ponen en peligro la vida, como toxicidad hepática, acidosis láctica y pancreatitis, entre otras; complicaciones que tienen efectos a largo plazo, especialmente en el ries-

## Comportamientos No Adherentes:

- Retardo en la búsqueda de cuidado médico
- Fallar al tomar la medicina
- No entrar a tratamiento
- No cumplir sus citas
- Terminación prematura del tratamiento
- No tomar las medidas preventivas recomendadas
- Sustituir el régimen médico por su propio régimen

## Características que pueden predecir la falta de adherencia:

- Trastorno mental no tratado
  - Psicosis.
  - Paranoia.
  - Desórdenes de personalidad.
  - Depresión.
- Déficit cognoscitivo.
- Aislamiento social.
- Efectos adversos (reales o percibidos).
- Alcoholismo, uso de otras drogas.
- Tratamientos que requieren un alto grado de cambio de comportamiento.

## Las estrategias que se recomiendan para lograr un buen apego son:

1. Negociar un plan de tratamiento que el paciente comprenda y acepte, que se adapte a sus condiciones generales de vida y tenga en cuenta sus limitantes.
2. Establecer una comunicación efectiva que responda a todas las inquietudes del paciente y que

puedan recibir y transmitir los impulsos eléctricos causados por las sensaciones, y por lo tanto no se pueden enviar éstos al cerebro. Todos estos daños pueden ocasionar dolor en las zonas afectadas y una sensación parecida a cuando se duerme una extremidad.

Dentro de los muchos síntomas asociados al VIH/sida y su tratamiento, la neuropatía periférica (NP) puede ser uno de los más dolorosos y debilitantes. Se calcula que alrededor del 30% de las personas seropositivas padecen NP en algún momento durante el curso de la enfermedad. Ésta suele aparecer por efectos del propio virus en las neuronas, la actividad del sistema inmunológico asociado al VIH, lesiones nerviosas a consecuencia de enfermedades oportunistas, o por medicamentos para tratar la enfermedad.

### Causas más comunes para la falta de Adherencia:

- No creer que el tratamiento funcionará.
- No querer mejorarse.
- Ganancias secundarias por la enfermedad.
- No sentirse auto-eficaz.
- Negación de la situación médica.
- Vergüenza y aislamiento por la enfermedad.
- No sentirse enfermo o sentirse mejor.
- No entender las instrucciones.
- Efectos secundarios.
- Olvidarse.
- Abuso de sustancias.
- Trastornos cognoscitivos.

go de patología cardiovascular: hiperlipidemia, resistencia a la insulina, cambios óseos, etc., y complicaciones que afectan la calidad de vida del paciente a corto y largo plazo, como intolerancia gastrointestinal, neuropatía periférica y alteraciones en la distribución de grasa.

### Complicaciones agudas que ponen en peligro la vida

#### · Toxicidad hepática

En los pacientes con VIH la toxicidad hepática ha sido la complicación asociada a fármacos más frecuentes, aunque esta toxicidad se debe a múltiples causas, como la coinfección con virus hepatotóxicos, la ingesta de otros medicamentos, trastornos metabólicos, degeneración grasa, enfermedades oportunistas o neoplasias que afectan al hígado. A la mayoría de los antivirales se les ha atribuido un potencial hepatotóxico, pero la frecuencia, gravedad y mecanismos de esto son variables. En casos de coinfección con el virus de la hepatitis B o C, alcoholismo, uso ilícito de drogas tóxicas o de otros fármacos hepatotóxicos, el riesgo aumenta.

Aunque los Inhibidores de la Reversotranscriptasa análogos **nucleósidos (ITRNN)** pueden causar esta alteración, los casos más graves se han producido con Nevirapina que generalmente se presentan entre la 4-6 semana tras el inicio del medicamento. Esta reacción es más común en mujeres embarazadas que iniciaron este fármaco con CD4 >250/dl y en algunos hombres con CD4 >400/dl. El período crítico de un daño potencialmente fatal es más importante en

las primeras 6 semanas tras el inicio de NVP por lo que se recomienda monitoreo cercano hasta la semana 18. La mayor parte de las veces, la toxicidad hepática por ARV (Nevirapina y Abacavir mas frecuentemente) no justifica la realización de biopsia hepática, pero la suspensión del medicamento es necesaria. En algunas excepciones, como la falla hepática fulminante (PFH), definida como la elevación de más de diez veces en los niveles de transaminasas y de fosfatasa alcalina o de más de cinco veces la bilirrubina directa, respecto a los valores basales, es indicativo de recontinuación de los ARV. La presencia de hiperbilirrubinemia indirecta asociada con uso del Indinavir y el Atazanavir no se traduce en daños hepáticos significativos ni amerita mayor estudio diagnóstico o modificación del tratamiento.

Numerosos autores plantean que la hepatotoxicidad por antirretrovirales es frecuente aunque excepcionalmente grave, afecta a una población que habitualmente presenta factores concomitantes de riesgo para su desarrollo (Ej. VHC, VHB), puede ser por cualquier antirretroviral y puede condicionar o limitar el uso posterior de otros fármacos aunque no necesariamente siempre existe toxicidad cruzada entre fármacos de una misma familia. Patogénicamente puede ser debido a efecto tóxico acumulativo directo, inmunomediado (Ej. reconstitución inmune) o alérgico y al suspender el fármaco suele desaparecer la toxicidad.

veces al día, en lugar de comer dos o tres comidas completas cada día, comer despacio y beber las bebidas lentamente.

### · **Neuropatía periférica**

Es una complicación del uso prolongado de algunos ITRAN, como la Zalcitabina (esta toxicidad aumenta si el paciente es diabético), la Didanosina y la Estavudina. Puede ser un factor importante que limite el apego adecuado al tratamiento, y en ocasiones resulta incapacitante. Se presenta como hipoestesia en los pies (menos frecuentemente en las manos), seguido de dolor ardoroso. El manejo óptimo es con sustitución del fármaco responsable y, en caso necesario, el uso de gabapentina, antidepresivos tricíclicos y opiáceos.

En términos generales, la neuropatía periférica consiste en la aparición de enfermedades o lesiones de los nervios periféricos. Éstos son todos los nervios del cuerpo, excepto los del cerebro y la médula espinal. Los nervios están formados por neuronas que transmiten impulsos eléctricos al cerebro, llevando las sensaciones que a diario experimentamos (como dolor, calor frío, tacto, etc.). Éstos a su vez están cubiertos por una capa protectora, parecida al recubrimiento de un cable eléctrico, llamada mielina. Si se pierde esta capa (desmielinización), se afecta la capacidad de las neuronas para transmitir estos impulsos al cerebro, apareciendo los síntomas. En otras ocasiones lo que ocurre es ruptura de las terminaciones nerviosas (axones) impidiendo que se

Por último, pueden coexistir en un mismo paciente ambas formas de distribución anormal de grasa corporal (lipoatrofia y lipohipertrofia) y por lo general se presenta asociada con efectos metabólicos (diabetes e hiperlipidemia), siendo un efecto combinado de ITRAN e IP. La sustitución de ITRNN por IP mejora los valores de lípidos en sangre, pero no revierten los cambios corporales.

### · **Intolerancia gastrointestinal**

La diarrea es una manifestación observada con el uso de Nelfinavir y menos frecuentemente con Lopinavir/ritonavir. Suele manejarse fácilmente con agentes antimotilidad, y es raro que se tenga que suspender el ARV por esta razón. Las náuseas y los vómitos son síntomas frecuentes con prácticamente todos los ARV, pero especialmente con la Zidovudina y los IP. Pero es de señalar que estos síntomas desaparecen por lo general en un período de entre 4 y 6 semanas. Aunque son síntomas benignos, su presencia está asociada con mal apego a tratamiento, por lo que es crucial detectar su presencia y tratarlos con antieméticos, de ser posible, sustituir por otro ARV. Los antiácidos deben usarse con precaución, ya que disminuyen la absorción de los IP, especialmente del Atazanavir.

Se le debe sugerir al paciente con esta sintomatología evitar los olores fuertes, comidas picantes y grasosas, productos lácteos, los irritantes gástricos como la cafeína, el alcohol y el tabaco, que tomen los alimentos en pequeñas porciones de 4 a 5

### · **Acidosis láctica**

La acidosis láctica está relacionada con toxicidad mitocondrial producida por el uso de ITRAN como Zidovudina y, en especial, la combinación de Estavudina + Didanosina, y conlleva una mortalidad mayor del 55%. Los ARV más relacionados con la acidosis láctica son: ddC, ddl, d4T, 3TC, ABC, TDF. El diagnóstico se realiza por las manifestaciones clínicas inespecíficas, tales como náuseas, vómitos, fatiga severa, polipnea, dolor abdominal, mialgias, choque y alteraciones de laboratorio, aumento de enzimas hepáticas, incluida la lactato deshidrogenasa, aumento del ácido láctico, o bien mediante la determinación de la brecha iónica o «anion gap». Clínicamente se manifiesta con taquipnea, apnea, fatiga generalizada, debilidad neuromuscular, mialgias y síntomas gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, anorexia y pérdida inexplicable de peso,

Se recomienda la suspensión inmediata de los ARV y la atención en una unidad de cuidados intensivos, cuando la hiperlactatemia se encuentra entre 5 a 10 mmol/l.

### · **Pancreatitis**

La pancreatitis aguda es una complicación grave asociada al uso de ITRAN, especialmente con Zalcitabina, Didanosina y Estavudina. Se ha presentado en 2 a 3% en estudios controlados. Un nivel elevado de triglicéridos puede dar lugar a pancreatitis

y asociarse con acidosis láctica. Requiere la suspensión de los ARV y el tratamiento de la pancreatitis. Al momento de reiniciar el tratamiento ARV se deben evitar los fármacos asociados con toxicidad mitocondrial.

Medicamentos como: **Rebetal (ribavirin)**: usado en el tratamiento de la hepatitis C, **Pentamidina**: usado en el tratamiento del PCP, pueden causar pancreatitis.

### · **Reacciones de hipersensibilidad**

Las reacciones de hipersensibilidad son idiosincrásicas para un fármaco o familia de fármacos, y suponen de 5 a 10% de todas las reacciones tóxicas medicamentosas.

La reacción de hipersensibilidad aguda asociada con el Abacavir se presenta en el 8% de los pacientes, habitualmente en las primeras seis semanas de tratamiento, y se manifiesta por fiebre, exantema y otros síntomas sistémicos.

En los pacientes que han presentado hipersensibilidad al Abacavir, la reexposición al fármaco se asocia con una reacción severa potencialmente mortal que se desarrolla a las pocas horas. Se ha reportado el síndrome de Stevens-Johnson con la exposición a Nevirapina, Efavirenz y, menos frecuentemente, al Amprenavir.

Efectos adversos que comprometen la calidad de vida a largo plazo

### · **Distribución anormal de la grasa corporal**

El uso prolongado de ARV está asociado con varios síndromes de distribución anormal de la grasa. La lipoatrofia periférica y la acumulación anormal de grasa visceral son los más frecuentes.

Son manifestaciones de instalación lenta y a largo plazo, y pueden evaluarse subjetivamente o con mediciones de relaciones de dimensiones corporales, así como mediante estudios que valoran la grasa visceral como la tomografía computada y la absorciometría de doble emisión de rayos X.

La lipoatrofia se presenta como pérdida de grasa facial (carrillos y mejillas) y de las extremidades, en las cuales aparecen trayectos venosos prominentes. La lipoatrofia está asociada con el uso prolongado de analógicos timidínicos (Estavudina y Zidovudina). La mejor estrategia de tratamiento y prevención es la sustitución del ITRAN responsable por alguno con poco efecto en lipoatrofia, como Abacavir o Tenofovir.

La lipohipertrofia cursa con acumulación de grasa visceral en el abdomen y está asociada con el uso prolongado de IP. La asociación de los IP con la giba dorsal es más controversial, pues algunos estudios no han mostrado una asociación entre la exposición a ARV y la giba dorsal. La lipohipertrofia se asocia a la resistencia a la insulina más que la lipoatrofia.

El tratamiento y la prevención de este trastorno no difieren de las recomendaciones aprobadas para la población general.

### · **Osteonecrosis**

Aunque aún controversial la fisiopatogenia, se sugiere que la alteración del metabolismo lipídico podría ser la causa de la oclusión vascular; se ha asociado el uso de los IP con un mayor riesgo de necrosis avascular, la cual se presenta en articulaciones coxofemorales y requiere tratamiento quirúrgico con reemplazo de la articulación. La edad, el uso de corticosteroides, el alcohol y la diabetes son factores que aumentan el riesgo.

### **Efectos adversos que comprometen la calidad de vida a corto plazo**

#### · **Efectos sobre el sistema nervioso central**

El Efavirenz se asocia con una serie de manifestaciones neurológicas que aparecen en las primeras semanas de tratamiento. Se caracterizan por insomnio, somnolencia, dificultad para concentrarse, sueños anormales y depresión. Parece haber un proceso de adaptación con el paso del tiempo, pues los síntomas desaparecen gradualmente después de dos a cuatro semanas. Si esto no ocurre y el efecto tiene un impacto significativo en la calidad de vida de la persona tratada, debe razonarse la suspensión o sustitución de este fármaco.

### · **Mielosupresión**

La Zidovudina puede asociarse con supresión medular, que se manifiesta en las primeras semanas de uso del fármaco; se presenta como anemia severa o leucopenia grave. El riesgo es mayor para las personas con enfermedad avanzada que comienzan a tomar Zidovudina, así como para quienes reciben tratamientos con comitantes con fármacos inmuno supresores. Esta complicación se maneja sustituyendo la Zidovudina con Estavudina, Abacavir o Tenofovir.

### **Complicaciones con consecuencias a largo plazo**

#### · **Dislipidemias**

Los ITRNN y los IP, excepto el Atazanavir, están asociados con aumento de triglicéridos y colesterol-LDL, y disminución de colesterol HDL, con el consiguiente incremento en el riesgo cardiovascular.

Más recientemente se ha demostrado la asociación entre el uso de Estavudina y la hipertrigliceridemia y, en menor grado, la hipercolesterolemia. Para el manejo de la dislipidemia, es importante reconocer y modificar otros factores de riesgo cardiovascular presentes, el principal es el tabaquismo seguido por hipertensión arterial, antecedentes de enfermedades cardiovasculares, edad, nivel de colesterol, presencia de diabetes y factores genéticos.

El mejor tratamiento de esta complicación es la sustitución del IP por fármacos que no tengan efectos sobre los lípidos (ITRNN o Atazanavir). En caso de

utilizar hipocolesterolemiantes, las estatinas que pueden usarse porque no tienen interacciones farmacológicas significativas con los IP son la pravastatina como droga de elección y la atorvastatina. La hipertrigliceridemia  $>500$  mg/dl requiere manejo farmacológico con fibratos (fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo).

Debe evitarse la combinación de fibratos (gemfibrozilo) con estatinas por el mayor riesgo de toxicidad hepática, muscular y renal.

#### · **Resistencia a la insulina/diabetes**

La resistencia a la insulina se presenta en más del 30% de las personas tratadas con IP y se asocia a un incremento de los ácidos grasos, que contribuye a lipodistrofia. En algunos pacientes puede asociarse a aterosclerosis prematura.

La aparición de diabetes se ha observado en 1 a 11% de las personas con tratamiento ARV a base de IP, en general aquellas que ya tenían factores genéticos predisponentes. Esta complicación se presenta después de algunos meses de tratamiento, frecuentemente después de dos. Sustituir el IP por un ITRNN es la mejor estrategia de tratamiento. Si esta opción no es viable, se pueden usar hipoglucemiantes orales, metformina o insulina. En forma paralela dieta y ejercicio.

#### · **Nefrotoxicidad**

El Indinavir y el Tenofovir están asociados con una elevación de la creatinina sérica que se presenta en los primeros meses de tratamiento y es reversible al suspender el agente.

La toxicidad renal por Indinavir cursa con nefrolitiasis y daño tubulointersticial, mientras que la del Tenofovir cursa con daño tubulointersticial, acidosis tubular renal y síndrome de Fanconi.

En personas que tomen Indinavir o Tenofovir debe vigilarse la función renal y evitar el uso concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos. En caso de elevación progresiva de azoados se deben sustituir estos fármacos. No se recomienda el uso de Tenofovir en pacientes con neuropatía preexistente con creatinina  $>1.3$  y depuración menor de 80 ml/min.

#### · **Osteopenia y osteoporosis**

La pérdida de masa ósea conlleva un mayor riesgo de fracturas. En los últimos años se ha descrito una frecuencia de entre 20 y 50% en pacientes bajo tratamiento antirretroviral. Algunos autores han encontrado relación entre osteopenia y osteoporosis con el uso de IP, aunque parece ser que no todos los IP ejercen el mismo efecto sobre el hueso. Eso aún no es claro. Por otra parte, el TARAA parece estar asociado a un aumento en el recambio óseo, así también la propia infección por el VIH podría tener una acción directa debido al efecto de ciertas citocinas mediadas por los linfocitos T activados.