

FÁRMACOS EN EL PACIENTE CON VIH ANTIRRETROVIRALES Y OTROS PROBLEMAS DE SALUD

SUMARIO

• INTRODUCCIÓN	1
• HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH	1
• DIAGNÓSTICO DEL VIH - DIAGNÓSTICO PRECOZ - MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	2
• TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TAR) EN LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIH	4
• ASPECTOS QUE INFLUYEN EN EL RESULTADO DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES - EFECTOS ADVERSOS - INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS - ADHERENCIA TERAPÉUTICA	4
• RECOMENDACIONES PARA PROBLEMAS DE SALUD EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL - VIH Y RIESGO CARDIOVASCULAR - VIH Y OTROS PROBLEMAS DE SALUD	6

de que la pertenencia a un grupo concreto no es lo que determina el riesgo, sino que son las situaciones y/o las prácticas de riesgo las que lo determinan⁴.

La introducción desde 1996 del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) con fármacos antirretrovirales (FAR) potentes combinados ha permitido modificar la historia natural de la infección por VIH convirtiéndola en una enfermedad crónica, reduciendo su morbimortalidad y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, estos avances no han conseguido modificar la percepción social sobre la importancia de la enfermedad y la estigmatización y discriminación que sufren los afectados por esta infección. Esta realidad implica una demanda sanitaria y socioeconómica creciente y, por lo tanto, la necesidad de potenciar las estrategias preventivas y el diagnóstico precoz.

El conocimiento de esta patología y su tratamiento, en especial lo que concierne a sus efectos adversos e interacciones con otros fármacos de uso habitual en la práctica clínica, repercutirá en la adecuada toma de decisiones compartida con el paciente y en la adherencia terapéutica.

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH

La infección por el VIH es crónica y transmisible, afecta directa y fundamentalmente a las células del sistema inmunitario y presenta varias etapas clínicas. Independientemente de que el VIH se haya aislado en casi toda la economía del ser humano los únicos mecanismos de transmisión reconocidos hasta ahora son:

- Transmisión sexual tanto en relaciones homo- como heterosexuales
- Transmisión parenteral: en adictos a drogas por vía parenteral, transfusión de sangre y hemoderivados, trasplantes de órganos y tejidos, exposición accidental parenteral o cutáneo-mucosa
- Transmisión vertical madre-hijo intraútero, durante el parto o durante la lactancia

La historia natural de la infección por el VIH puede sistematizarse en tres fases:

- **Fase de primoinfección:** tras la infección por el VIH, a las 3 o 4 semanas, hay una primera fase que puede ser o no sintomática que se denomina Síndrome Retroviral Agudo en la que se observa una carga viral plasmática (CVP) elevada y una caída pronunciada de linfocitos CD4.

- **Fase de infección crónica asintomática:** fase de duración variable en la que el virus es aclarado parcialmente de la sangre periférica y hay un descenso paulatino de linfocitos CD4.

- **Fase de infección crónica sintomática o Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA):** fase final de la infección en la que existe un nuevo aumento de la carga viral plasmática y un descenso más marcado de linfocitos CD4. En esta fase aparecen una serie de infecciones oportunistas, neoplasias, síndrome constitucional o síndrome

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el estadio más avanzado de la infección, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), han supuesto un impacto sanitario y social de dimensiones globales, y continúa siendo un reto para el sistema sanitario. Los datos de ONUSIDA reflejan que 35 millones de personas en el mundo viven con el VIH y sólo un 42,8% tienen acceso al tratamiento^{1,2}.

En Canarias el número de casos acumulados de nuevas infecciones (NI) por el VIH declarados desde el año 2000 es de 3.547, de los que 235 han fallecido, lo que supone una letalidad del 6,6%. De estas nuevas infecciones un 17,8% se diagnostica en fase de enfermedad de SIDA, lo que indica un retraso en la detección de la infección por VIH. El total acumulado de NI por el VIH es en el 70,7% de origen español, un 11,5% procede del continente americano, el 9,6% de África y un 7,7% de Europa³.

La principal categoría de transmisión es la vía sexual (85,1% de los casos) y las relaciones sexuales no protegidas entre hombres que mantienen relaciones con hombres (HSH) ocupan el primer lugar (59,9%). El grupo de edad con mayor afectación es el de los 30 a 39 años, tanto en hombres como en mujeres³.

El 25% de la población española desconoce estar infectada y es preocupante el hecho de que casi el 50% de los nuevos diagnósticos se realicen de forma tardía. La importancia del diagnóstico precoz en la que estamos implicados todos los profesionales es indiscutible. Es importante que la población, especialmente la joven, tome conciencia

demencia-SIDA, que constituyen el estadio final de esta infección, es decir, el SIDA propiamente dicho, y que son los que van a llevar a la muerte al paciente (enfermedades definitivas -Tabla 2).

Entre las determinaciones específicas de laboratorio destacan el recuento de linfocitos CD4+ (absoluto y/o en porcentaje), principal indicador del estado inmunológico, y la carga viral plasmática (CVP), parámetro complementario al anterior, útil en las decisiones de seguimiento terapéutico e indicación de profilaxis de infecciones oportunistas, y necesario para la monitorización de la eficacia del TAR^{5,6,7}.

Según los eventos clínicos (A, B, C) y el estado inmunológico a partir de los niveles de los linfocitos CD4 se puede estadiar la infección por VIH, considerándose SIDA en España todos los estadios C. En este sentido y también, como posterior herramienta de apoyo en las decisiones farmacoterapéuticas, una de las clasificaciones más ampliamente utilizadas es la del Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁸. El CDC establece unas categorías clínicas en adultos y adolescentes mayores de 13 años con infección por VIH según la situación inmunológica estimada con el recuento de células T CD4 (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la infección por VIH en categorías clínicas (en adulto o adolescente >13 años), según situación inmunológica. Clasificación CDC revisada en 2014⁹.

Situación inmunológica	Células T CD4*	Categorías clínicas**		
		A	B	C (SIDA)
1	500/μl (> 29%)	A1	B1	C1
2	200-499/μl (14-28%)	A2	B2	C2
3	< 200/μl (<14%)	A3	B3	C3

* Porcentaje de linfocitos CD4 respecto al recuento total de linfocitos.

** **Categoría A:** son pacientes asintomáticos, con síndrome agudo o linfadenopatías generalizadas persistentes.

Categoría B: se refiere a pacientes que presentan o hayan presentado síntomas o enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero que indican cierto grado de afectación inmunológica.

Categoría C: se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las enfermedades incluidas en la definición de SIDA por la OMS para Europa. Las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran SIDA.

DIAGNÓSTICO DEL VIH

Diagnóstico precoz

Como se ha comentado anteriormente, el 25% de la población con infección por VIH desconoce su estado, siendo ésta responsable del 54% de las nuevas infecciones⁶, de ahí la importancia de evitar un diagnóstico tardío. **Se considera diagnóstico tardío** cuando en la primera determinación la persona presenta un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 350 células/μl, o cuando presenta un evento definitorio de SIDA, sin importar el recuento de células CD4^{3,10}.

El diagnóstico tardío de casos de infección por VIH implica, en general, una peor respuesta al tratamiento, con una disminución en la esperanza de vida, un incremento de la morbimortalidad, aumento del riesgo de infecciones asociadas, fallo del tratamiento, etc. Además, el coste económico para el sistema sanitario se ve incrementado hasta 3,7 veces en comparación con los casos tratados a tiempo¹¹.

Por ello, basándose en la anamnesis, la exploración física y una analítica rutinaria, e independientemente de la existencia o no de datos de sospecha clínica o analítica de infección por VIH, en los Servicios Sanitarios se debería "ofrecer" la prueba de VIH en los casos que se resumen en la Tabla 2^{5,12}.

Métodos diagnósticos

El proceso de diagnóstico de la infección por VIH se inicia con un test de cribado, que de resultar positivo, precisa siempre una técnica de confirmación posterior. Sin embargo, en algunas situaciones clínicas, las pruebas de detección de ácidos nucleicos (CVP) pueden agilizar el diagnóstico de la infección como en los siguientes casos: primoinfección (en la que no siempre se manifestará con síndrome retroviral agudo) recién nacido de una madre infectada o tras una exposición accidental laboral o sexual.

Las pruebas del VIH comienzan con la de **cribado**, que en el Servicio Canario de la Salud es la técnica de *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA), que detecta anticuerpos frente al VIH-1 y el VIH-2 (sensibilidad: 99,7-100%) y en caso de ser ésta positiva, siempre debe realizarse una prueba de confirmación, ya sea *Western Blot* (WB) o *Inmunoblot Recombinante* (LIA). Solo se considera que una persona tiene infección por VIH cuando el resultado de la prueba de confirmación es positiva. Si el resultado es negativo, y si se está en el periodo ventana (3 meses del último contacto de riesgo), se deberá repetir la prueba pasado éste.

Actualmente dentro del Programa de Detección Precoz del VIH se dispone de **la Prueba del Test Rápido**, que en la Comunidad Autónoma Canaria está disponible solamente en algunos entornos no clínicos y se dirige a población más vulnerable. Consiste en la obtención de una muestra de sangre mediante punción digital con lanceta o una muestra de fluido oral mediante una paleta. La muestra se analiza con un kit que no precisa material de laboratorio suplementario. Sus resultados suelen estar disponibles en menos de 20 minutos en forma de lectura visual.

En el momento de la solicitud de la prueba del VIH se debe aportar la información necesaria al paciente y contar al menos con su consentimiento verbal, que debe quedar registrado en la historia clínica.

Periodicidad de la prueba de cribado del VIH. Los usuarios de drogas inyectadas (UDI), parejas sexuales de personas con infección por VIH, los hombres que tienen relaciones con hombres (HSH) y las personas que ejercen la prostitución, así como **cualquier persona en la que se detecte riesgo continuado se les debería realizar la prueba al menos una vez al año**¹³.



Tabla 2. Recomendaciones para la determinación de la prueba de VIH⁶.

CON SINTOMATOLOGÍA SUGERENTE O DATOS DE SOSPECHA DE INFECCIÓN

Síndrome Retroviral Agudo*

- | | | |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Ulceraciones muco-cutáneas (2-37%) - Exantema (51-58%) - Mialgias / artralgias (49-60%) - Anorexia/pérdida de peso (32-54%) | <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre (80-88%) - Manifestaciones graves a nivel del sistema nervioso central (25%) - Cefalea (54-55%) | <ul style="list-style-type: none"> - Linfadenopatía (38%) - Faringitis (43-44%) - Alteraciones gastrointestinales (12-49%) |
|--|--|---|

Enfermedades posiblemente asociadas: indicadoras de infección VIH[#]

- | | | |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Infección de transmisión sexual - Linfoma maligno - Cáncer/displasia anal - Displasia cervical - Herpes zóster - Hepatitis B o C (aguda o crónica) - Sdr. Mononucleósico - Trombocitopenia o leucocitopenia idiopática que dure más de 4 semanas | <ul style="list-style-type: none"> - Dermatitis seborreica/exantema - Enfermedad neumocócica invasiva - Fiebre sin causa aparente - Candidemia - Leishmaniasis visceral - Leucoplasia vellosa oral - Psoriasis grave o atípica - Mononeuritis - Candidiasis, bucal idiopática | <ul style="list-style-type: none"> - Diarrea crónica idiopática - Pérdida de peso injustificada - Neuropatía periférica - Linfadenopatía idiopática - Cáncer de pulmón primario - Meningitis linfocítica - Sdr. Guillain-Barré - Demencia subcortical - Insuficiencia renal crónica idiopática |
|---|--|---|

Enfermedades definitivas de SIDA

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer cervical (invasivo) - Candidiasis esofágica - Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones - Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar - Criptococosis extrapulmonar - Criptosporidiosis, intestinal crónica (>1 mes de duración); o bronquitis, neumonitis o esofagitis - Histoplasmosis (diseminada o extrapulmonar) - Isosporiasis (intestinal crónica >1mes de duración) - Leucoencefalopatía multifocal progresiva - Linfoma inmunoblástico - Linfoma cerebral primario | <ul style="list-style-type: none"> - Linfoma de Burkitt - <i>Mycobacterium avium</i> complex o <i>M. kansasii</i> o de otras especies sin identificar, diseminada o extrapulmonar - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> pulmonar o extrapulmonar - Neumonía recurrente (2 o más episodios en 12 meses) - Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> - Retinitis por citomegalovirus con pérdida de visión - Sarcoma de Kaposi - Septicemia recurrente por <i>Salmonella</i> - Síndrome caquexia-SIDA - Toxoplasmosis cerebral |
|---|---|

SIN SINTOMATOLOGÍA SUGERENTE DE INFECCIÓN

Oferta RUTINARIA

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Población general que cumplan los tres siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> · Personas sexualmente activas de 20-59 años de edad · Indicación de una extracción de sangre · Residentes en provincias cuyas tasas de nuevos diagnósticos de VIH en edades entre 20- 59 años > al percentil 75 en los tres últimos años a nivel nacional | <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres embarazadas - Personas internas en instituciones penitenciarias |
|--|---|

Oferta OBLIGATORIA

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Donación de sangre - Trasplante, injerto o implantación de órganos - Estudios de donantes de órganos o tejidos | <ul style="list-style-type: none"> - Usuarios relacionados con técnicas de reproducción asistida - Obtención y recepción de semen |
|--|---|

Oferta DIRIGIDA

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Ante sospecha a exposición de riesgo - Parejas sexuales de personas infectadas por VIH - UDI actualmente o con antecedentes de haberlo sido, y sus parejas sexuales - HSH y sus parejas sexuales (hombres y mujeres) - Personas que ejercen la prostitución: hombres, mujeres, transsexuales, sus parejas sexuales y sus clientes | <ul style="list-style-type: none"> - Personas heterosexuales con más de una pareja sexual y/o prácticas de riesgo en los últimos doce meses - Personas que desean dejar de utilizar el preservativo con sus parejas estables - Personas que han sufrido agresión sexual - Personas que han tenido una exposición de riesgo al VIH, ocupacional o no (accidental) - Personas procedentes de países de alta prevalencia (<1%) y sus parejas sexuales |
|---|--|

UDI: usuarios de drogas inyectadas. HSH:hombres que tienen relaciones sexuales con hombres

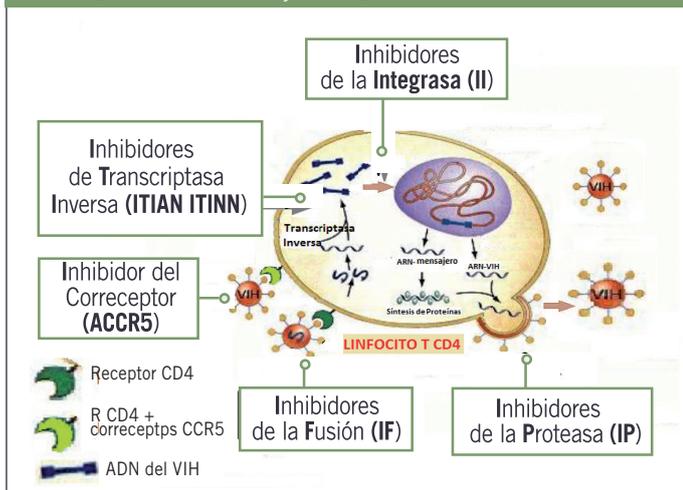
*Los signos o síntomas más frecuentes incluyen una combinación de los reseñados, debiendo ser valorados en conjunto y no aisladamente

Enfermedades indicadoras o posiblemente asociadas a infección VIH asociadas a una prevalencia de VIH no diagnosticada > 0,1%.

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIH^{10,14}

Actualmente se encuentran comercializados en España seis grupos terapéuticos de FAR (Tabla 3). Cada uno ejerce un mecanismo de acción diferente, lo que permite en determinadas ocasiones combinarlos para potenciar su acción terapéutica como se muestra en la Figura 1^{15,16}.

Figura 1. Mecanismo de acción de los distintos grupos terapéuticos de TAR (Modificado de Anthony S. Fauci)



La terapia antirretroviral, aunque no puede erradicar la infección por el VIH, mantiene suprimida la replicación viral, restaura y preserva el estado inmunológico incrementando el número de linfocitos CD4+, disminuye la morbimortalidad -tanto la relacionada con el VIH como con otras comorbilidades- mejora la calidad de vida y previene la transmisión sexual del virus.

La administración de la terapia antirretroviral (TAR) actualmente está recomendada en todos los pacientes con infección por el VIH, independientemente del recuento de linfocitos CD4+, aunque en función de este valor varía la fuerza de la evidencia.

Hay consenso en recomendar siempre TAR a las personas infectadas por el VIH con valores de CD4 inferiores a 500 CD4+/μL. Sin embargo, para valores por encima de este nivel la decisión debe ser individualizada, ya que actualmente no existen datos concluyentes actualmente en relación con la mortalidad; si bien dada la tolerabilidad y simplicidad de los tratamientos actuales, y que el incremento de la población tratada disminuye las tasas de transmisión, se recomienda iniciar el tratamiento especialmente en aquellos grupos de pacientes con mayor riesgo de progresión: CVP superior a 10⁵ copias/mL, mayores de 55 años, cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC, RCV elevado, trastornos neurocognitivos o tumores no relacionados con el SIDA. Por otro lado, existen circunstancias en las que la TAR debe recomendarse siempre como en mujeres embarazadas, coinfección por hepatitis B subsidiaria de tratamiento antiviral o parejas serodiscordantes.

Se consideran una excepción para el inicio de TAR de forma generalizada los pacientes que mantienen CVP indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). En estos casos no existe información que permita valorar el efecto beneficioso de la TAR, por lo que no se puede establecer una recomendación de tratamiento.

Por tanto, antes de tomar la decisión deben confirmarse las cifras de linfocitos CD4+ y la CVP, preparar al paciente ofertando y adaptando las distintas opciones terapéuticas al estilo de vida y comorbilidades, informar sobre posibles interacciones y valorar el riesgo de mala adherencia terapéutica⁶.

Una vez instaurada la TAR, el aumento de linfocitos CD4+ en los pacientes en que están disminuidos suele ser lento pero constante en el tiempo. Durante el primer año de tratamiento debería existir un aumento mínimo de 50-100 linfocitos CD4+/μL.

ASPECTOS QUE INFLUYEN EN EL RESULTADO DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

Los factores que más influyen en el resultado del tratamiento son los efectos adversos, las interacciones farmacológicas, la adherencia terapéutica y la tolerabilidad. El estrecho margen terapéutico que tienen los FAR obliga a evitar tanto la toxicidad en situaciones que originen pequeños aumentos de su actividad, como la falta de respuesta a la TAR por disminución de su efecto antiviral por otros tratamientos. Ello obligará a monitorizar efectos, ajustar dosis o incluso recurrir a tratamientos alternativos.

Efectos adversos

La Tabla 3 muestra los efectos adversos más frecuentes relacionados

Interacciones farmacológicas

Un número significativo de pacientes con infección por VIH reciben diversos medicamentos además de los FAR. Ocasionalmente toman productos de herboristería, suplementos dietéticos o medicinas alternativas. Las interacciones de los FAR entre sí o con otros fármacos pueden tener una repercusión clínica importante. En la Tabla 5 se muestra las interacciones de fármacos de utilización frecuente con antirretrovirales.

Las interacciones más relevantes suelen ser las farmacocinéticas (dan lugar a una modificación de concentraciones), en especial las que afectan al metabolismo. Los FAR son sustratos de uno o varios sistemas enzimáticos y a la vez puede comportarse como inductores y/o inhibidores de los mismos. La inducción producirá una disminución de las concentraciones del otro fármaco, pudiendo disminuir su eficacia durante días o semanas. La inhibición ocasionará un aumento de las concentraciones con mayor riesgo de toxicidad que se produce rápidamente, en horas.

Muchos FAR, especialmente los IP e ITINN, y muchos otros medicamentos que a menudo reciben los pacientes, son sustratos, inhibidores o inductores del citocromo P450. A su vez, ciertos transportadores, como la glicoproteína-P, pueden alterar la biodisponibilidad de algunos FAR y su distribución por el organismo. Estos transportadores pueden ser también inducidos o inhibidos por diversos fármacos.

Las interacciones farmacodinámicas (modificación del efecto a nivel de receptor, sin cambios en las concentraciones) tienen interés clínico; ya que provocan adición, sinergia o antagonismo, ya sea reduciendo o aumentando la eficacia o la toxicidad^{10,12}.

Por otro lado, otro aspecto a tener en cuenta en este sentido, es la alta prevalencia de coinfección entre el VIH y el Virus de la Hepatitis C, debido a que ambos virus comparten vías de transmisión, estimándose la prevalencia de ésta en un 33%¹⁸. Por ello, y dado que frecuentemente coexisten ambos tratamientos en estos pacientes, y con la reciente comercialización de los nuevos tratamientos para la Hepatitis C, habrá que tener en cuenta las interacciones que se producen entre la TAR y estos nuevos fármacos.

Tabla 3. Fármacos antirretrovirales y reacciones adversas frecuentes^{10,14,17}.

GRUPO	FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES			EFFECTOS ADVERSOS	
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido (ITIAN) Actúan sobre la transcriptasa inversa (TI), bloqueando la síntesis de la cadena de ADN, sustituyendo competitivamente los nucleótidos o nucleósidos naturales. Constituyen la base de las combinaciones del TAR.	ZIDOVDINA	AZT, ZDV	Retrovir® Zidovudina EFG®	<ul style="list-style-type: none"> - Lipodistrofia. - Dislipemia; Hiperglucemia - Hepatomegalia y esteatosis - Pérdida de densidad mineral ósea (más el TDF) - Osteomalacia con tubulopatía renal proximal - Anemia, neutropenia (ZDV) - Riesgo de infarto de miocardio (ABC y ddl) - Aumento del riesgo cardiovascular - Pancreatitis: (ddl) - Neuropatía periférica (d4T>ddl) - Hiperpigmentación (FTC) - Aumenta riesgo de urolitiasis: combinación con IP - Insuficiencia renal aguda (TDF) - Acidosis láctica 	
	DIDANOSINA	ddl	Videx® Didanosina EFG®		
	ESTAVUDINA	d4T	Zerit®		
	ABACAVIR	ABC	Ziagen®		
	EMTRICITABINA	FTC	Emtriva®		
	TENOFOVIR LAMIVUDINA	TDF 3TC	Viread® Epivir® Lamivudina EFG®		
Inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) Bloquean el lugar de unión de los nucleótidos de la TI.	NEVIRAPINA	NVP	Viramune® Nevirapina EFG®	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciones de hipersensibilidad: exantema - Disminución de la densidad mineral ósea - Hepatotoxicidad severa con rash cutáneo (NVP) - Somnolencia, insomnio, mareo. Ideación suicida/psicosis aguda (EFV) 	
	EFAVIRENZ	EFV	Sustiva® Efavirenz EFG®		
	ETRAVIRINA	ETR	Intelence®		
	RILPIVIRINA	RPV	Edurant®		
Inhibidores de la proteasa (IP) Bloquean la acción de la proteasa del VIH, necesaria para fragmentar y ensamblar las proteínas virales sintetizadas.	SAQUINAVIR	SQV	Invirase®	<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos metabólicos (dislipemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus) - Nefrolitiasis - Intolerancia gastrointestinal: náuseas, diarrea... - Hepatitis y descompensación hepática (mayor frecuencia con TPV/r) - Disminución de la densidad mineral ósea - Rash cutáneo - Trastornos de coagulación en pacientes con hemofilia - Hemorragia intracraneal asociada con lesiones del sistema nervioso central, trauma, alcoholismo, hipertensión, agentes antiagregantes (TPV) - Infarto de miocardio e ictus - Prolongación del QT (SQV) 	
	RITONAVIR	RTV	Norvir®		
	INDINAVIR	IDV	Crixivan®		
	LOPINAVER/ RITONAVIR	LPV/r	Kaletra®		
	ATAZANAVIR	ATV	Reyataz®		
	FOSAMPRENAVIR	FPV	Telzir®		
	TIPRANAVER	TPV	Aptivus®		
	DARUNAVIR	DRV	Prezista®		
	COBICISTAT	COBI	Tybost®		
Inhibidores de la integrasa (II) Interfieren la integración del virus en el ADN celular bloqueando la integrasa, enzima necesaria para unir los extremos reactivos del ADN viral al ADN celular.	RALTEGRAVIR	RAL	Isentress®	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la densidad mineral ósea - Dislipemia - Intolerancia gastrointestinal: náuseas, diarrea... - Reacciones de hipersensibilidad 	
	DOLUTEGRAVIR	DTG	Tivicay®		
	ELVITEGRAVIR	ELV	Vitekta®		
Inhibidores de la fusión (IF) Bloquean la fusión del virus con la membrana celular.	ENFUVIRTIDA	T-20	Fuzeon®	<ul style="list-style-type: none"> - Formación de nódulos en el punto de inyección - Hipersensibilidad - Incidencia aumentada de neumonía bacteriana 	
Antagonistas del correceptor CCR5 (A. CCR5) Impiden la entrada del VIH. Son activos si el virus tiene tropismo por el CCR5.	MARAVIROC	MVC	Celsentri®	<ul style="list-style-type: none"> - Se han notificado casos de hepatotoxicidad así como reacciones de hipersensibilidad - Dolor abdominal, tos, mareos, fiebre, infecciones del tracto respiratorio superior - Hipotensión ortostática en pacientes con insuficiencia renal 	
Combinaciones	ABC / 3TC		Kivexa®	ABC / 3TC / DTG	Triumeq®
	AZT / 3TC		Combivir®	AZT / 3TC / ABC	Trizivir®
	DRV / COBI		Rezolsta®	TDF / FTC / EFV	Atripla®
	TDF / FTC		Truvada®	TDF / FTC / RPV	Eviplera®
				TDF / FTC / ELV / COBI	Striblid®

Adherencia terapéutica^{10,19}

La adherencia terapéutica al TAR constituye un potente predictor de respuesta. **Sin una buena adherencia la eficacia de los medicamentos queda en un segundo plano, siendo ésta la primera causa de fracaso terapéutico.** La falta de adherencia conlleva no sólo implicaciones individuales – respuesta en la carga viral e inmunológica con progresión de la enfermedad y supervivencia – sino también implicaciones en salud pública con desarrollo de resistencias y la transmisión de éstas²⁰.

No está claramente establecido el porcentaje de adherencia suficiente para conseguir una adecuada supresión viral. Hasta hace algunos años el umbral mínimo de adherencia se estableció en el 95%. Sin embargo con los nuevos FAR, de vida media más larga, se va permitiendo que este umbral pueda ser menor siendo las diferencias entre los pacientes con adherencia entre el 90-95%^{21,22}.

Es crucial evaluar la predisposición de las personas infectadas por el VIH para comenzar y mantener un TAR a largo plazo, así como detectar y abordar aquellos factores frecuentemente asociados que puedan dificultar una correcta adherencia como: la propia complejidad de la TAR -más de un fármaco, más de una toma al día-, presencia de efectos adversos y tratamientos prolongados, problemas de salud asociados (depresión o ansiedad, problemas cognitivos, abuso de alcohol o drogas recreativas) o la falta de apoyo social, etc. (Tabla 4)

En este sentido las intervenciones multidisciplinares coordinadas entre el personal sanitario, el de apoyo (asistente social) y entre ámbitos asistenciales son claves. Se hace necesario evaluar periódicamente la adherencia, adaptando la frecuencia de manera personalizada. No existe un método 100% fiable, por lo que se hace necesario combinar varios de ellos para obtener datos de la situación real con la mayor exactitud posible como la entrevista, los cuestionarios estructurados, el recuento de medicación sobrante y el registro de dispensación por farmacia.

La identificación temprana de una mala adherencia terapéutica ayudará a prevenir cambios innecesarios en el tratamiento, distinguiendo entre mal cumplimiento o falta de respuesta intrínseca a los medicamentos.

Tabla 4. Causas potenciales de falta de adherencia y posibles estrategias de intervención

Causas potenciales de incumplimiento	Posibles intervenciones
Falta de aceptación Rechazo del diagnóstico Rechazo del tratamiento (creencias, actitudes: desconfianza, hostilidad, temor, fatalismo, invulnerabilidad, incapacidad)	Analizar relación profesional sanitario y mejorar su efectividad Negociar y consensuar el plan terapéutico Fomentar la percepción de indicadores que señalan la necesidad de aplicar tratamiento
Falta de comprensión Insuficiente comprensión de la enfermedad y su tratamiento Insuficiente entendimiento de la relación riesgo/beneficio Motivos de dosificación y cumplimiento	Mejorar la comunicación paciente-profesional sanitario Información referente a la enfermedad y el tratamiento, motivo de la dosificación, riesgo de incumplimiento Modificar y simplificar régimen terapéutico
Problemas con la medicación Efectos adversos, número de dosis diarias	Técnicas especiales para la toma de la medicación Ayudar a desarrollar mecanismo de reacción (anticipación y manejo de efectos adversos)
Olvidos y barreras Olvidos debidos al estilo de vida, ansiedad, falta de motivación, mala integración de la medicación al estilo de vida, etc.	Asociar las tomas con actividades cotidianas Técnicas especiales de ayuda para el cumplimiento (diarios de medicación, alarmas) Dosificación alternativa. Motivación y persuasión. Apoyo familiar, soporte social

Fuente: Knobel et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antiretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000

RECOMENDACIONES PARA PROBLEMAS DE SALUD EN PACIENTES CON TAR

Un paciente con VIH y síntomas puede tener: (1) problemas relacionados con la infección por VIH, (2) efectos adversos debidos al tratamiento o (3) problemas no relacionados con el VIH²³. Muchos de los problemas de salud en los pacientes con VIH y su abordaje son también comunes a los de los pacientes sin VIH, con la precaución en el uso y prescripción de otros fármacos que puedan interferir con el TAR, ya que pueden desencadenar reacciones adversas al organismo.

VIH y riesgo cardiovascular

Los pacientes con infección por el VIH tienen mayor riesgo de ECV que la población general, con un riesgo de infarto de miocardio de 1,5-2 veces, y a edades más tempranas. Los factores de riesgo CV preexistentes, factores relacionados con el VIH, como la inflamación crónica, la activación inmunitaria y la disfunción endotelial, incluso en pacientes con buen control inmunoviroológico, y las reacciones adversas de la TAR, especialmente las alteraciones en el metabolismo hidrocabonado y lipídico, contribuyen en el desarrollo de la aterosclerosis prematura^{24,25,26}.

Actualmente existen pocos datos de ensayos clínicos sobre el manejo de las comorbilidades en pacientes con VIH, especialmente en resultados sobre eventos cardiovasculares, por lo que las recomendaciones actuales en el abordaje del riesgo cardiovascular son los definidos para la población general.

Con frecuencia este abordaje terapéutico implica la polimedicación, lo que aumenta el riesgo de mala adherencia y compromete el beneficio del TAR, así como la posibilidad de interacciones farmacológicas, por lo que es de especial relevancia la toma de decisiones compartidas con el paciente para orientar el manejo farmacoterapéutico.

Diabetes Mellitus. La incidencia es cuatro veces mayor que en la población general¹⁹. Dado el mayor riesgo de resistencia insulínica se recomienda la determinación de la Hb1Ac al iniciar la TAR, al mes-tres meses del inicio de un nuevo tratamiento y cada tres-seis meses con TAR estable²¹. Se recomienda el mismo algoritmo terapéutico que en la población no VIH, siendo la metformina la primera opción farmacológica. La insulina es el fármaco de elección cuando no haya respuesta a otros antidiabéticos, o ante clínica franca de hiperglucemia. El resto de opciones farmacoterapéuticas: inhibidores de DPP-4, análogos GLP-1, pioglitazona, etc, se consideran como último escalón terapéutico dado que carecen de ensayos clínicos en pacientes VIH así como una menor capacidad para disminuir la Hb1Ac y de resultados en variables robustas en la población general.

Dislipemia. El VIH aumenta la resistencia a la insulina y el propio TAR no solo puede inducir la propia dislipemia, aumentando la frecuencia de patrones de HDL-c bajo, LDL-c, colesterol total y triglicéridos elevados, sino que además interfiere con los hipolipemiantes, especialmente las estatinas, al metabolizarse ambos por el citocromo P450 (salvo la pravastatina).

Como no hay ensayos que demuestren reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con VIH²¹ con los hipolipemiantes, sus indicaciones son las mismas que en los no infectados, y deben basarse en el cálculo del riesgo global. Las estatinas son el tratamiento de elección, son seguras y efectivas (excepto simvastatina y lovastatina por mayor toxicidad con los IP)¹. El fármaco de primera elección es la atorvastatina, por su perfil de eficacia, tolerabilidad, experiencia y precio.

Los fibratos -gemfibrozilo y fenofibrato- presentan un perfil generalmente seguro para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dL) refractaria a tratamiento dietético o con historia de pancreatitis asociada. La combinación de fibratos y estatinas no se recomienda de forma sistemática porque favorece la toxicidad de ambos fármacos.

En pacientes con factores mayores de RCV, se recomienda iniciar TAR con FAR de buen perfil metabólico; en aquellos pacientes que desarrollen alteraciones metabólicas o presenten empeoramiento del RCV, se recomienda valorar cambio del FAR, incluso antes de iniciar el tratamiento hipolipemiantes, siempre que no se comprometa la eficacia inmunoviroológica

Hipertensión Arterial (HTA). No hay evidencia de que la infección por VIH se asocie a mayor riesgo de HTA, ni que el TAR influya sobre el riesgo de HTA, por lo que su abordaje, tratamiento y seguimiento deben ser similares a la población general.

VIH y otros problemas de salud

En la siguiente tabla se muestra una relación de motivos de salud frecuentes así como recomendaciones farmacoterapéuticas basadas en criterios de eficacia y seguridad, al igual que en la población general, con las precauciones a tener en cuenta según el FAR concomitante.

Tabla 5. Fármacos indicados en problemas de salud frecuentes e interacciones con FAR.

Problemas de Salud	Fármacos	IP/r				ITINN				A-CCR	ININT		ITIAN					
		ATV/r	COBI	DRV/r	LPV/r	EFV	ETR	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	AZT
Dolor																		
1º Escalón	Paracetamol																	
	Ibuprofeno																	E
	Metamizol																	
2º Escalón	Tramadol	↑	↑	↑	↑	↓												
	Morfina	↑	↑	↑	↑	↑	↑						↑					
Neuropático	Gabapentina																	
Migraña	Sumatriptan																	
Cardiovasculares																		
Dislipemia ¹ Inicio 10 mg (máx. 40 mg en IP/r; hasta 80mg en ITINN)	Atorvastatina ¹	↑	↑	↑	↑490%	↓43%	↓37%	↓					↑					
	Pravastatina		↑	↑81%		↓44%	↓											
	Simvastatina	↑	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓					↑					
Hipertensión arterial	Clortalidona																	
	Enalapril																	
	Losartan	↓a		↓a	↓a	↓a	↓a					↓a						
	Atenolol	↔d			↔d													
	Amlodipino	↑III	↑	↑	↑III	↓	↓	↓					↑					
Diabetes	Metformina		↑						↑			↑	↑					
	Glicazida/Glipicida	↓		↓	↓	↑	↑						↓					
	Insulina																	
Miscelánea CV	ASS																	
	Furosemida																	E
	Diltiazem	↑III	↑	↑	↑III	↓69%	↓E	↓	E	E			↑					
	Acenocumarol	↓		↓	↓	↓	↓	↓					↓					
Salud Mental																		
Ansiedad Insomnio Depresión <i>BZD: Periodos cortos de tratamiento; evitar si antecedentes de abuso de sustancias</i>	Lorazepam																	
	Zolpidem	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓					↑					
	Citalopram	↑III	↑	↑	↑III	↓	↓	↓					↑					
	Mirtazapina	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓					↑					
	Paroxetina	↑↓?	↑	↓39%	↑↓?								↑↓?					
	Sertralina	↓	↑	↓49%	↓	↓39%	↓	↓					↑					
	Hipérico	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D					
	Risperidona		↑															
Infecciones																		
	Amoxicilina-clavulánico																	
	Clarithromicina	↑III		↑	↑III	↓	↓E	↓	E	E			↑E					D
	Ciprofloxacino																	
	Fluconazol							E86%	E100%	E			↑?					E74%
	Itraconazol	↑E		↑E	↑E	↓	↓E	↓61%	E	E			↑E					
	Trimetoprim/Sulfamet.													E	E			E52%
	Rifampicina	D72%	D	D	D	D26%	D	D58%	D80%	D	D58%	D	D40%	D				D47%
	Aciclovir												↑E					↑E
Digestivo																		
² Pueden prolongar el intervalo QT: utilizar mínimo tiempo, < 10 mg/8h	Omeprazol	D	D							D				E				
	Ranitidina	D	D							D				E				
	Metoclopramida ²																	
Respiratorio																		
EPOC/Asma	Salbutamol																	
	Salmeterol inhalado	↑III	↑	↑	↑III								↑					
	Bromuro ipatropio																	
	Beclometasona	↑? v		↓11%	↑? v								↑? v					
	Budesonida inhalada	↑	↑	↑	↑								↑					
Prurito/Alergia																		
Cetirizina																		E
Anticoncepción	Etinilestradiol	↓VII	↑	↓	↓	↔ VIII		↓					↓					
Desh. Opioides	Metadona	↓II, III		↓16%	↓53%III	↓52%	16%	↓≈50%	↓16%					↓				E35%
Desh. Tabaco	Vareniclina																	
Disfunción Sexual	Sildenafil	↑	↑	↑	↑	↓	↓37%	↓				↑						

No se estima interacción clínicamente significativa.

No se deben coadministrar estos fármacos.

Possible interacciones que pueden precisar de un ajuste de la dosis o de una estrecha vigilancia.

Possible interacciones que se prevé que sean de baja intensidad (<2 veces ↑AUC o < 50% ↓AUC). No se recomienda un ajuste de dosis salvo que el fármaco posea un estrecho índice terapéutico.

3TC lamivudina EFV efavirenz NVP nevirapina
 ABC abacavir ETR etravirina RAL raltegravir
 ATV atazanavir EVG elvitegravir RPV rilpivirina
 AZT zidovudina FTC emtricitabina RTV ritonavir,
 DRV darunavir LPV lopinavir /r: como potenciador
 DTG dolutegravir MVC maraviroc TDF tenofovir

↑ - Posible aumento exposición al fármaco no ARV
 ↓ - Posible disminución exposición fármaco no ARV
 ↔ - No hay un efecto significativo
 E - Posible aumento de la exposición al ARV
 D - Posible disminución de la exposición al ARV
 % - El número se refiere al aumento/disminución del AUC de los ARV o no ARV observados en los estudios de interacción.

A-CCR - Antagonista receptor CCR
 IP/r - Inhibidores proteasa potenciados con ritonavir
 ININT - Inhibidores de la integrasa
 ITIAN - Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos(t)idos
 ITINN - Inhibidores transcriptasa inversa no nucleósidos

II Sin cambios farmacocinéticos con IP sin potenciar
 III Se recomienda controlar el ECG.
 IV El fabricante de rilpivirina recomienda precaución a la hora de coadministrar con otro fármaco susceptible de prolongar el intervalo QT.
 V Aumento de la concentración del metabolito activo observado con 100 mg de RTV c/12 h solamente pero sin un efecto significativo en la función suprarrenal.
 VI No cambia la concentración de la sustancia original, pero aumenta la del metabolito.
 VII Aumento del etinilestradiol con ATV sin potenciar.
 VIII Sin efecto sobre el etinilestradiol, pero ↓ progestina
 IX Posible toxicidad hemática.
 * No precisa ajuste de dosis para el MVC en ausencia de IP. Con IP (excepto TPV/r o FPV/r), administrar 150 mg de MVC c/12 h.

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe elaborado por ONUSIDA. Ginebra. Julio 2014.
2. ONUSIDA. Ficha informativa de estadísticas mundiales VIH-SIDA. 2015.
3. Boletín Epidemiológico sobre VIH. Dirección General de Salud Pública Servicio de Epidemiología y Prevención N° 4, diciembre 2014. Servicio Canario de La Salud
4. Antinori A, Coenen T, Costagiola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Medicine* 2011; 12(1):61-64.
5. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;58:e1-34.
6. Asboe D, Aitken C, Boffito M, Booth C, Cane P, Fakoya A, et al. British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011. *HIV Med* 2012;13:1-44.
7. Grupo de estudio del SIDA-SEIMC. Documento de Consenso de GeSIDA, Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Actualización enero de 2015. Disponible en: <http://www.gesidaseimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>
8. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992 Dec 18;41(RR-17):1-19
9. Selik, R. M., Mokotoff, E. D., Branson, B., Owen, S. M., Whitmore, S., & Hall, H. I. (2014). Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. *MMWR Recomm Rep*, 63(3), 1-10.
10. Oliva J, Díez M, Galindo S, Cevallos C, Izquierdo A, Cereijo J et al. Predictors of advanced disease and late presentation in new HIV diagnoses reported to the surveillance system in Spain. *Gaceta Sanitaria* 2013.
11. Giménez Barres C, Capote Pestano L, Ferraz Dobarro M, Fuentes Morales C, Herrera Hernández, Hinojosa Pareja MJ. La infección por el VIH en Canarias, los mensajes preventivos y la promoción de la salud sexual. Recomendaciones para profesionales. Servicio Canario de la Salud 2015.
12. Guía de Recomendaciones para el diagnóstico Precoz del VIH en el ámbito sanitario. Informes, estudios e investigación 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. HIV testing: increasing uptake and effectiveness in the European Union. Stockholm, ECDC. 2010. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/101129_gui_hiv_testing.pdf
14. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponible en <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Consultado el 15 de agosto de 2015.
15. Fernando Lozano et al. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(6):455-465.
16. Guía de manejo de la infección VIH desde Atención Primaria, Grupo de Trabajo VIH/ sida. Grupo de trabajo de VIH. Páginas 98-99. Capítulo 7. Editorial : Semfyc ediciones Año 2006
17. Guías Clínicas versión 7.1. Noviembre 2014. EACS. European AIDS Clinical Society
18. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005;192:992-1002.
19. H. Knobel et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:27-39
20. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care* 2013;25:400-14.
21. Codina C, Martín M, Tuset M del Cacho E, Ribas J. Adherencia al tratamiento antirretroviral. *El Farmacéutico Hospitalares*, 162:28-40
22. Nacheha JB, Uthman OA, Mills EJ, Quinn TC (2012) Adherence to Antiretroviral Therapy for the Success of Emerging Interventions to Prevent HIV Transmission: A Wake up Call. *J AIDS Clinic Res* S4:007. doi:10.4172/2155-6113.S4-007
23. Fármacos antirretrovirales: aspectos prácticos para atención primaria. *Infac* Vol. 15-nº4-abril 2007.
24. Grupo de expertos del Grupo de estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de sida (GeSIDA). Documento de Consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. Febrero 2014.
25. Feinstein M, Achenbach Chad, Stone N, Lloyd-Jones D. A systematic review of the usefulness of statin therapy in HIV-infected patients. *The American Journal of Cardiology*. 2015.
26. Currier J, Bartlett J. Management of cardiovascular risk in the HIV infected patient. *Uptodate* jun. 2014

Autores:

Fariña Tadeo S.* (Médico de Familia), Navarro Díaz E.S.* (Médico de Familia), Maestre Rojas R.* (Médico de Familia), Artiles Ruano M.C.* (Médico de Familia), Pérez Mendoza M. (Médico de Familia, DGPPAA), Montes Gómez E. (Médico de Familia, DGPPAA), Castellano Cabrera J.L. (Médico de Familia, DGPPAA), De la Nuez Viera F. (Farmacéutica, DGPPAA).

* Grupo de Trabajo VIH-SIDA de SoCaMFyC

Agradecemos a la Dra. Adela Francés Urmeneta (Medicina Interna-Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. CHUIMI), Dr. Máximo Miguélez Morales (Medicina Interna-Unidad de VIH. HUNSC), Dr. Miguel Angel Cárdenes Santana (Medicina Interna-Unidad de VIH. HUGC Dr Negrín) y al Dr. José María Zarzalejo (Medicina Interna-Unidad de VIH. HUGC Dr Negrín) la revisión del texto así como sus acertados comentarios y sugerencias.

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD

ISSN: 1889-0938

Depósito Legal: GC 1102-2008

Pueden solicitar el envío del boletín remitiendo un correo a jperment@gobiernodecanarias.org

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud:

<http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/>