



# Seguimiento fármaco-terapéutico en pacientes ambulatorios con tratamiento anti-retroviral

Yanneth Moya, Fernando Bernal, Eliana Rojas y Elizabeth Barthel

Universidad de Valparaíso,  
Valparaíso, Chile.  
Facultad de Farmacia.  
Departamento de Ciencias  
Farmacéuticas (YM, FB).  
Hospital Carlos Van Buren,  
Valparaíso, Chile (ER, EB).

Conflictos de interés: No tiene.  
Financiamiento: No tiene.

Recibido: 15 de julio de 2011  
Aceptado: 4 de julio de 2012

Correspondencia a:  
Yanneth Moya Olave  
yanneth.moya@uv.cl

## Pharmaceutical follow up of antiretroviral treatment in outpatients

Adherence to antiretroviral therapy is key contributor to decreasing morbidity and mortality from HIV/AIDS infection. However, it is affected by treatment-related factors including the multiple adverse reactions and interactions arising from chronic polypharmacy. In order to determine drug-related problems, 66 outpatients from Hospital Carlos Van Buren on antiretroviral therapy were monitored. 100 % had medication-related problems and 46.1% of those problems were related to the safety of the therapy. Hypertriglyceridemia associated to the combined use of both nucleoside reverse transcriptase inhibitor and a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor was the most frequent adverse reaction. Results show that pharmacological monitoring of patients on antiretroviral treatment is necessary for the early identification of drug-related problems and for the proposal of alternatives that promote therapeutic safety and efficacy.

**Key words:** Pharmaceutical care, pharmacist-managed, HIV medication.

**Palabras clave:** Seguimiento farmacoterapéutico, tratamiento antirretroviral.

## Introducción

La terapia anti-retroviral (TARV) ha contribuido a controlar el desarrollo de la enfermedad por VIH/SIDA y mejorar la calidad de vida de los individuos infectados, reduciendo su morbilidad y mortalidad<sup>1,2,3</sup>. Sin embargo, su eficacia terapéutica depende de la obtención de una adecuada adherencia al tratamiento prescrito<sup>4</sup>; la no adherencia favorece la posibilidad de desarrollo de subtipos de virus resistentes a los fármacos anti-retrovirales<sup>5</sup>. Entre los factores que influyen en la falta de adherencia se consideran los relacionados al paciente (edad, escolaridad, factores psicológicos y socio-económicos), a la medicación (esquemas de dosificación, efectos adversos del TARV y polifarmacia prescrita), y al grado de conocimiento de la enfermedad y del tratamiento<sup>4,6-8</sup>. Existe evidencia que señala a los efectos adversos causados por los anti-retrovirales como la principal causa de falta de adherencia al tratamiento<sup>6,9</sup>.

Se ha señalado que 96% de los pacientes que reciben TARV presentan -al menos- un medicamento que podría generar problemas de toxicidad o ineffectividad de la terapia<sup>10</sup>. La identificación, prevención y manejo de las reacciones adversas se considera un aspecto de importancia en la obtención de los objetivos terapéuticos<sup>11,12</sup>.

En Chile existen 21 fármacos anti-retrovirales para el tratamiento de la infección por VIH/SIDA<sup>13</sup>, que, según su mecanismo de acción, se clasifican en inhibidores nucleosídicos de la enzima transcriptasa reversa (INTR), inhibidores de la enzima transcriptasa reversa no nucleó-

sidos (INNTR), inhibidores de la enzima proteasa (IP), inhibidores de la enzima integrasa (II) e inhibidores de la entrada, que incluye tanto a los bloqueadores del co-receptor CCR5 como a los bloqueadores de la fusión VIH-CD4. Los IP son quienes presentan un mayor número de efectos adversos severos<sup>14</sup>. Las reacciones adversas frecuentemente observadas durante las primeras semanas o meses de tratamiento incluyen reacciones hematológicas, dérmicas, gastrointestinales, toxicidad hepática, y alteraciones del sistema nervioso central; mientras que en las reacciones tardías incluyen alteraciones en sistema nervioso periférico y alteraciones metabólicas -trastornos en perfil lipídico, desarrollo de intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, redistribución del tejido graso, aparición de osteopenia y osteoporosis, entre otras<sup>14,15</sup>.

Estos antecedentes fundamentan la necesidad de realizar un seguimiento fármaco-terapéutico ambulatorio en pacientes que reciban TARV, de manera de detectar precozmente los problemas farmacológicos surgidos del tratamiento, permitiendo caracterizarlos y manejarlos adecuadamente para optimizar su terapia farmacológica.

## Pacientes y Métodos

El seguimiento fármaco-terapéutico a pacientes en TARV se realizó en la Policlínica de Inmunología del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso (HCVB) durante 125 días (enero- mayo 2010). El protocolo utilizado fue previamente aprobado por el Comité de Ética del HCVB.



Se incluyeron pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años, en TARV, con controles clínicos periódicos, y que aceptaron participar en este estudio. Los criterios de exclusión fueron: embarazo, deseo de abandonar el seguimiento fármaco-terapéutico y la no asistencia a controles médicos.

El seguimiento farmacológico consistió en la determinación de parámetros clínicos periódicos que permitieran evaluar la eficacia y eventual toxicidad de la TARV prescrita. Se determinaron los problemas relacionados con la medicación (PRM) y se clasificaron en necesidad, efectividad, seguridad (toxicidad) o adherencia<sup>16</sup>.

La detección de toxicidad (PRM de seguridad) ocasionada por los anti-retrovirales, se realizó mediante los parámetros establecidos en la Guía Clínica vigente<sup>14</sup>. Se registró en forma periódica los valores de los parámetros clínicos y, ante la sospecha de una reacción adversa, se evaluó la causalidad mediante el Algoritmo de Naranjo<sup>17,18</sup> (Tabla 1) clasificándose como: definitiva, probable o posible. Posteriormente se determinó el grado de toxicidad, de acuerdo a lo establecido en la Guía Clínica para el Manejo de Pacientes con VIH/SIDA<sup>14</sup> (Tabla 2).

Los valores de los parámetros clínicos se analizaron utilizando el programa Stata 9.0, determinándose sus medianas y observando las correlaciones parciales entre la variable dependiente y la variable independiente mediante la operación *pcorr*.

## Resultados

Sesenta y siete pacientes cumplieron con los criterios de inclusión previamente establecidos (correspondiendo a 59,3% de los pacientes con control periódico en la Policlínica de Inmunología del HCVB). Sólo un paciente abandonó el seguimiento por no presentar registro de retiro de medicamentos en un período mayor a los seis meses. La caracterización demográfica y clínica de los pacientes se incluye en la Tabla 3 y Tabla 4, respectivamente.

Todos los pacientes estudiados presentaron algún problema de farmacoterapia durante el estudio; 31 de ellos (47%) presentaron un PRM, 14 (21,2%) presentaron dos PRM, 8 (12,1%) presentaron tres PRM y los 13 restante presentaron 4 PRM.

En la monitorización fármaco-terapéutica de los TARV de los pacientes seleccionados, se detectaron 99 problemas de terapéutica. Estos problemas en 49,5% de los casos (n = 49) involucraron reacciones adversas (PRM de toxicidad), en 41,4% (n = 41) estuvieron relacionados con la necesidad de incorporar algún fármaco para mejorar su adherencia farmacológica o manejo de sus efectos laterales (PRM de necesidad) y 9,1 % (n = 9) debido a la falta de adherencia parcial a la terapia por parte del paciente (PRM de efectividad).

De los 41 PRM de necesidad, el 65,9% se generó por la falta de un hipolipemiente en el tratamiento prescrito; 21,9% requirió un protector de la mucosa gástrica; a

Tabla 1. Análisis de causalidad según Algoritmo de Naranjo

	Sí	No	No Sabe
¿Existen evidencias en la literatura que respalden la reacción observada?	1	0	0
¿Se produjo la reacción adversa después re-administrar el fármaco sospechoso?	2	-1	0
¿Mejoró la situación clínica luego del retiro o tras la administración de un antagonista del fármaco sospechoso?	1	0	0
¿Reaparece la reacción adversa tras la re-administración del fármaco sospechoso?	2	-1	0
¿Existen otras causas que den cuenta de la situación clínica observada? (fisiopatología, otros fármacos, etc.)	-1	2	0
¿Reaparece la situación clínica con la administración de un placebo?	-1	1	0
¿Se detectó el fármaco en sangre u otros fluidos en concentraciones tóxicas?	1	0	0
¿Cambió la intensidad de la reacción al modificar las dosis del fármaco sospechosos?	1	0	0
¿Ha tenido el paciente alguna reacción similar en una exposición anterior al fármaco sospechoso?	1	0	0
¿Se confirmó la reacción adversa con evidencia objetiva?	1	0	0
Puntuación total			
Causalidad de reacción adversa	Puntuación		
Definida	9 o más puntos		
Probable	5-8 puntos		
Posible	1-4 puntos		
Dudosa	0 ó menos		



Tabla 2. Evaluación de toxicidades según grados de gravedad

Graduación de las principales toxicidades	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hematocrito (%)	28,5 – 31,4	24 – 28,4	19,5 – 23,9	< 19,5
Hemoglobina (grs/%)	9,5 – 11	8,0 – 9,4	6,5 – 7,9	< 6,5
Leucocitos / mm <sup>3</sup>	2.500 – 3.999	1.000 – 2.499	800 - 999	< 800
Recuento de neutrófilos / mm <sup>3</sup>	1.000 – 1.499	750 - 999	500 - 749	< 500
Recuento de plaquetas / mm <sup>3</sup>	75.000 – 99.000	50.000 – 74.999	20.000 – 49.999	< 20.000 o petequias
Hiperglicemia (mg/%)	116 – 160	161 - 250	251 - 500	> 500 o cetoacidosis
Hipertrigliceridemia (mg/%)	250 – 400	401 - 750	751 – 1.250	> 1.250
Acidosis metabólica (HCO <sub>3</sub> :mEq/lt)	19 – 21	15 - 18	10 - 14	< 10
Creatininemia (x límite máx normal)	1,1 – 1,5	1,6 – 3,0	3,1 – 6,0	> 6 o diálisis
Bilirrubinemia (x límite máx normal)	1,1 – 1,5	1,6 – 2,5	2,6 – 5,0	> 5
GOT (x límite máx normal)	1,25 – 2,5	2,6 – 5,0	5,1 – 10,0	> 10
GPT (x límite máx normal)	1,25 – 2,5	2,6 – 5,0	5,1 – 10,0	> 10
GGT (x límite máx normal)	1,25 – 2,5	2,6 – 5,0	5,1 – 10,0	> 10
Fosfatasas alcalinas (x lím máx n)	1,25 – 2,5	2,6 – 5,0	5,1 – 10,0	> 10
Lipaseemia (x límite máx normal)	1,1 – 1,39	1,4 – 2,09	2,1 – 5,0	> 5 o pancreatitis
Amilaseemia (x límite máx normal)	1,1 – 1,39	1,4 – 2,09	2,1 – 5,0	> 5 o pancreatitis
Vómitos	Aislados	Frecuentes	Hipotensión o hidratación ev	Hipotensión grave y/o hospitalización
Diarrea	3 – 4 x día	5 – 7 y/o nocturna	> 7, hipotensión, hidratación ev	Hipotensión grave y/o hospitalización
Litiasis renal	Grado 4: Hematuria grave y/o insuficiencia renal obstructiva			
Polineuropatía	Leve	Requiere tratamiento	Interfiere con el sueño	Limita la marcha
Alteración del SNC	Ansiedad o depresión leve	Moderada	Grave, requiere asistencia	Psicosis aguda y/o hospitalización
Alergia	Rash leve y/o prurito	Máculas o máculo-pápulas difusas	Generalizadas	Anafilaxis, Stevens Johnson o exfoliación
Hipersensibilidad a abacavir	Grado 4: Rash con fiebre y/o síntomas digestivos o respiratorios			

Guía clínica para el manejo de pacientes con VIH/SIDA, Minsal 2009. EV: endovenosa, SNC: Sistema Nervioso Central.

9,8% requirió la administración de ácido fólico para complementar el tratamiento de la anemia; y a 2,4% necesitó reemplazar cotrimoxazol por dapsona, debido a antecedentes de exantema alérgico.

En relación a los PRM de toxicidad, se aplicó el Algoritmo de Naranjo a las 49 situaciones posibles de ser consideradas como reacciones adversas; 85% se clasificó “probable” y el 15% restante como “posible” (Tabla 5).

Se observó que el aumento del nivel de triglicéridos varió según el esquema TARV elegido, siendo mayor con el esquema basado en 2 INTR + 1 IP (con un valor mediana de 301,5 mg/dL); para el esquema 2 INTR + 1 INNTR se determinó un valor de 278,0 mg/dL. También se observó una diferencia en los niveles de colesterol total (231 mg/dL vs 200 mg/dL), y colesterol LDL (122,5 mg/dL v/s 102,0 mg/dL) obtenidos entre ambos tratamientos. En la Tabla 6 se observa un resumen de las reacciones adversas detectadas, mencionándose el porcentaje de aumento de los parámetros evaluados por sobre su valor mediana.

Cabe destacar que 38 pacientes (58%) debieron abandonar el tratamiento original, debido principalmente a toxicidad por fármacos (Figura 1). La TARV más prescrita (59%) fue la asociación de los INTR más INNTR, seguido por prescripción en 33% de los pacientes, de la asociación de los INTR más IP (Figura 2).

En relación a los nueve casos de PRM de efectividad, éstos se atribuyeron a una falta de adherencia parcial al tratamiento por un período superior a 15 días.

Además, durante el desarrollo del seguimiento fármaco-terapéutico se detectaron 34 potenciales interacciones farmacológicas (Tabla 7), la mayoría de las cuales eran de tipo farmacocinético, es decir afectarían las concentraciones plasmáticas de algunos de los fármacos involucrados.

Finalmente, se determinó que existe una relación entre el número de PRM detectados con el número de medicamentos prescritos, siendo determinante para la presentación de PRM que el paciente consuma más de 6 fármacos en forma concomitante (Tabla 8).


**Tabla 3. Características demográficas de los pacientes (n= 66)**

Características	Frecuencia (%)
<b>Género</b>	
Hombres	89,4
Mujeres	10,6
<b>Edad (años)</b>	
Rango 10-19	0
Rango 20-29	16,7
Rango 30-39	28,8
Rango 40-49	28,8
Rango 50-59	21,2
Rango 60-69	1,5
> de 70	3,0
<b>Orientación sexual</b>	
Homosexual	59,1
Heterosexual	36,4
Bisexual	4,5
<b>Nivel educacional</b>	
Educación básica incompleta	7,6
Educación media incompleta	33,3
Educación media completa	43,9
Educación técnica completa	6,1
Educación superior completa	9,1
<b>Ocupación</b>	
Cesante	18,2
Trabajo estable	54,5
Trabajo esporádico	16,7
Jubilado	4,5
Estudiante	3
Dueña de casa	3

**Tabla 4. Caracterización clínica de los pacientes (n= 66)**

Característica	Frecuencia (%)
<b>Etapa clínica del paciente</b>	
Etapa VIH ( A1, A2, B1, B2)	24,2
Etapa SIDA (A3, B3, C1, C2, C3)	75,8
<b>Recuento de linfocitos T CD4*</b>	
> 350 células/mm <sup>3</sup>	34,8
350-200 células/mm <sup>3</sup>	36,4
< 200 células/mm <sup>3</sup>	28,8
<b>Nivel de carga viral*</b>	
> 10.000 copias/ mL.	16,7
10.000 – 80 copias/mL.	13,6
< 80 copias/mL.	69,7

(\*) valores de medianas.

**Tabla 5. Clasificación y frecuencia de reacciones adversas según su grado de toxicidad (n = 49)**

Toxicidad detectada	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hipertrigliceridemia	40,8%	6,1%	4,3%	4,3%
Aumento de bilirrubinemia	2%	6,1%	6,1%	--
Aumento de transaminasa glutámico oxalacética	6,1%	--	--	--
Aumento de transaminasa glutámico-pirúvica	2%	2%	2%	--
Aumento de fosfatasa alcalina	6,1%	--	--	--
Diarrea	--	6,1%	--	--
Alteración del sistema nervioso central	2%	--	--	--
Alergia	2%	--	2%	--

**Tabla 6 Frecuencia de aparición de reacción adversa en pacientes con tratamiento anti-retroviral (n= 49)**

Toxicidad detectadas	Fármacos sospechosos	% Alteración por sobre el valor de la mediana	Indicador de prevalencia: n pacientes con RAM <sup>1</sup> /n pacientes con tratamiento evaluado	
Aumento del valor de bilirrubinemia directa	Atazanavir / ritonavir	96%	63,6%	(7/11)
Aumento del valor de bilirrubinemia total	Atazanavir / ritonavir	221%	63,6%	(7/11)
Aumento de triglicéridos	Esquema 2 INTR <sup>2</sup> + 1 INNTR <sup>3</sup>	39%	38,5%	(5/39)
Aumento de triglicéridos	Esquema 2 INTR <sup>2</sup> + 1 IP <sup>4</sup>	50,8%	27,2%	(6/22)
Aumento de colesterol total	Esquema 2 INTR <sup>2</sup> + 1 IP <sup>4</sup>	15,8%	27,2%	(6/22)
Aumento en el valor de fosfatasas	Efavirenz	3,1%	7,5%	(3/40)
Aumento en el valor de transaminasa glutámico oxalacética	Efavirenz	6,6 %	7,5%	(3/40)
Aumento en el valor de transaminasa glutámico-pirúvica	Efavirenz	46,3%	7,5%	(3/40)
Anemia	Combinación zidovudina + lamivudina	6,3%	6,3%	(4/63)

<sup>1</sup>RAM: reacción adversa medicamentosa, <sup>2</sup>INTR (inhibidores de la enzima transcriptasa reversa), <sup>3</sup>INNTR (inhibidores de enzima transcriptasa reversa no nucleósidos), <sup>4</sup>IP (inhibidores enzima proteasa).



Tabla 7.- Interacciones farmacológicas potenciales detectadas en pacientes con tratamiento anti-retroviral (n= 34)

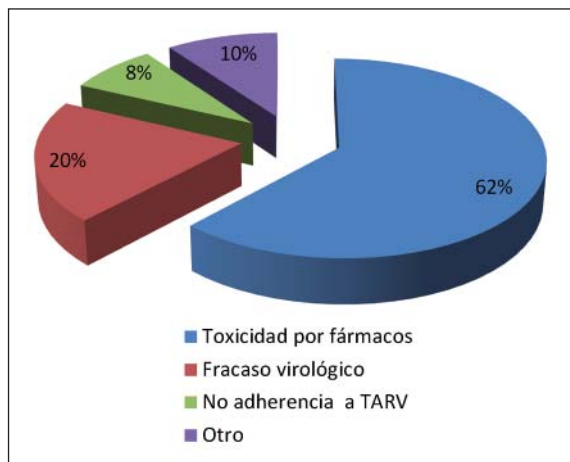
Fármacos interactuantes	Efecto Potencial	Recomendación	Frecuencia	%
Lamivudina / cotrimoxazol	Cotrimoxazol aumenta en 43% los niveles plasmáticos de lamivudina posiblemente por disminuir el aclaramiento renal	Potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis. Monitorizar toxicidad de lamivudina	10	29,4
Zidovudina / fluconazol	Fluconazol aumenta hasta en 74% los niveles plasmáticos de zidovudina por reducción de su metabolización	Moderada interacción que puede justificar ajuste de dosis para zidovudina. Monitorizar toxicidad de zidovudina	6	17,6
Lopinavir-ritonavir / gemfibrozilo	TARV <sup>1</sup> reduce en 41% la biodisponibilidad y C <sub>máx</sub> <sup>2</sup> de gemfibrozilo. Posiblemente el mecanismo sea una reducción de la absorción de gemfibrozilo, tal vez debido a la modulación de algún transportador intestinal por parte de lopinavir/ritonavir	Moderada interacción que puede justificar dosis de gemfibrozilo	5	14,6
Atazanavir / omeprazol	La solubilidad de atazanavir se reduce a medida que aumenta el pH. La administración de omeprazol reduce en en 70% los niveles plasmáticos de atazanavir	No recomendada. Se sugiere reemplazar omeprazol por anti-H <sub>2</sub> (ranitidina) y administrarlo 2 h después de atazanavir	4	11,7
Zidovudina / dapsona	Dapsona puede inhibir el metabolismo hepático de zidovudina. Incremento del riesgo de toxicidad hematológica aditiva	Moderada interacción que puede justificar dosis de zidovudina. Monitorizar toxicidad de zidovudina	4	11,7
Lopinavir-ritonavir / sertralina	Lopinavir/ritonavir puede aumentar los niveles plasmáticos de sertralina por inhibición de su metabolismo a nivel de CYP3A4 <sup>3</sup>	Potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis. Monitorizar toxicidad de sertralina	1	3
Atazanavir / fenitoína	Fenitoína es un antiepiléptico inductor de CYP450, que aumenta el metabolismo hepático de atazanavir disminuyendo su concentración plasmática y favoreciendo un probable fracaso virológico	Potencial interacción puede justificar la prescripción de antiepilépticos no inductores enzimáticos. En cualquier caso, no debería emplearse atazanavir no potenciado	1	3
Fosamprenavir / etravirina	Pueden aumentar parámetros farmacocinéticos de fosamprenavir (biodisponibilidad, C <sub>máx</sub> <sup>2</sup> , C <sub>mín</sub> <sup>4</sup> )	Moderada interacción que puede justificar dosis de fosamprenavir	1	3
Lopinavir-ritonavir / con tenofovir	Existe un aumento del riesgo de nefrototoxicidad con la asociación de tenofovir e inhibidores de la proteasa. Podría deberse a una interacción a nivel de transportadores	Potencial interacción que requiere monitorizar función renal	1	3
Lopinavir asociado con ritonavir con abacavir	Los niveles plasmáticos de abacavir se reducen en 32% en presencia de lopinavir con ritonavir Probablemente debido a un aumento de la glucuronidación de abacavir por parte de la asociación lopinavir y ritonavir	Moderada interacción que puede justificar ajuste de dosis	1	3

<sup>1</sup>TARV: tratamiento anti-retroviral, <sup>2</sup>C<sub>máx</sub>: concentración plasmática máxima; <sup>3</sup>CYP3A4: citocromo P450 (subfamilia 3A4). <sup>4</sup>C<sub>mín</sub>: concentración plasmática mínima,

Tabla 8. Aparición de PRM<sup>1</sup> según factores del paciente (edad y género) y número de medicamentos concomitantes (n= 66)

Factor evaluado	Indicador evaluado	Rangos evaluados (años)	Valor del indicador (%)	Relación encontrada
Edad del paciente	Nº pac.del rango etáreo con PRM <sup>1</sup> Nº pac. total en el rango de edad	Rango 20-29	1,45	No existe relación entre edad del paciente y aparición de PRM <sup>1</sup> (p > 0,05)
		Rango 30-39	2,2	
		Rango 40-49	2,3	
		Rango 50-59	2,1	
		Rango 60-69	1,0	
		Rango > 70	1,5	
Género del paciente	Nº pac. de cada género con PRM <sup>1</sup> Nº pac. total de cada género	Pacientes masculinos	2,1	No existe relación entre genero del paciente y aparición de PRM <sup>1</sup> (p > 0,05)
		Pacientes femeninos	1,9	
Número de medicamentos concomitantes	Nº pac.por rango fármacos c/PRM <sup>1</sup> Nº pac. total por rango fármacos	Nº pacientes con 1-3 fármacos	1,4	Pacientes con más de 6 fármacos concomitantes presentan mayor número de PRM <sup>1</sup> s (p < 0,05)
		Nº pacientes con 4-6 fármacos	2,2	
		Nº pacientes con >6 fármacos	3,4	

PRM<sup>1</sup>: Problemas relacionados con la medicación.



**Figura 1.** Distribución porcentual de los motivos de fracaso terapéutico (n = 38).

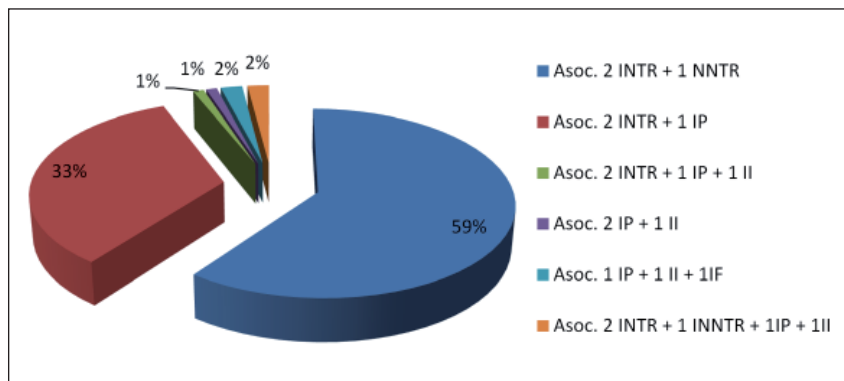
## Discusión

En la caracterización de los pacientes en etapa SIDA se observó una alta tasa en el rango etéreo comprendido entre los 30 y 39 años, y con predominio del género masculino (89,2%), concordando con lo encontrado en la literatura médica<sup>15,19</sup>.

El 58% de los abandonos de tratamiento informados se debió a la toxicidad de fármacos, valor que presenta diferencia significativa con el informado en la Cohorte Chilena de SIDA del año 2007, lo que podría atribuirse en gran medida a una inadecuada administración de los medicamentos, que acentuarían la aparición de reacciones adversas y, por ende, de incumplimiento<sup>15,21</sup>.

En el análisis de la relación entre factores dependientes del paciente con los PRM detectados, sólo el número de fármacos utilizados presentó una asociación con significancia estadística, generalmente, aumentando la toxicidad de la terapia prescrita (reacciones adversas e interacciones). Esto se debería a que la mayor prescripción de fármacos aumenta la complejidad de la posología, aumentando a la vez la posibilidad de interacciones farmacológicas. De esta manera se hace necesario enfatizar la monitorización de los parámetros clínicos, especialmente, en pacientes con más de seis fármacos concomitantes (polifarmacia) de forma de detectar y tratar oportunamente los PRMs que se generen aumentando la eficacia, seguridad y adherencia del TARV<sup>22,23</sup>.

La reacción adversa más común fue la hipertrigliceridemia (55,5%). Esto concuerda con estudios que han informado que la incidencia de hipertrigliceridemia oscila entre 5 y 90%, dejando establecido que existen factores inmunológicos, virológicos y características propias de los pacientes, que inciden en la aparición de estas alteraciones.<sup>24,25,26,27, 28,29</sup> En este mismo sentido, la Cohorte



**Figura 2.** Distribución porcentual de tipos de tratamientos prescritos durante el estudio (n = 66). INTR: Inhibidores nucleosídicos de la enzima transcriptasa reversa; INNTR: Inhibidores de la enzima transcriptasa reversa no nucleosídicos; IP: Inhibidores de la enzima proteasa; II: inhibidores de la enzima integrasa; IF: inhibidores de la entrada, que incluye tanto a los bloqueadores del co-receptor CCR5 como a los bloqueadores de la fusión VIH-CD4.

Chilena de SIDA ha informado que 3,2% de las causas de cambio o suspensión del tratamiento por toxicidad se debe a hipertrigliceridemia grave (grado 3 a 4)<sup>15</sup>.

En cuanto a las alteraciones en el perfil hepático, 16,6% de los pacientes con tratamiento de atazanavir estudiados desarrolló hiperbilirrubinemia (Tabla 6), alteración que ha sido informada como toxicidad intrínseca frecuente para este anti-retroviral<sup>30,31</sup>. Además se observó aumento en los niveles de transaminasas producto del uso de efavirenz, que alcanzó grado 1 y 2 en nuestros pacientes. Sin embargo, es importante mencionar que existen informaciones sobre hepatotoxicidad grado 3 ó 4 asociada a este medicamento por lo que la monitorización de estos parámetros permitirá su detección precoz y la retirada del medicamento sospechoso de toxicidad<sup>10,32,33</sup>.

De las alteraciones en el hemograma, es posible observar que 6% desarrolló una anemia leve; estos pacientes recibieron medicación concomitante con cotrimoxazol y la combinación zidovudina con lamivudina, concordando con lo publicado al señalar que la anemia es más frecuente en pacientes con tratamientos concomitantes de fármacos antagonistas de folatos y sulfonamidas, principalmente debido a la potenciación del efecto mielosupresor de cotrimoxazol<sup>34,35</sup>.

Los problemas de efectividad determinados, correspondieron en 100% a la falta de adherencia parcial a la TARV prescrita.

Los PRMs detectados generaron acciones farmacéuticas, que fueron aceptadas en 100% (ya fuese por parte del equipo médico o de los pacientes afectados). Estas acciones abarcaron monitorización (de cargas virales, función renal, hemograma o perfil hepático), sugerencia de incorporación de fármacos (gemfibrozilo, ácido fólico, loperamida o loratadina), elaboración de cronograma de administración de medicamentos (evitando



la administración simultánea de fármacos potencialmente interactuantes, o de manera de favorecer la absorción del fármaco) y reforzar los conocimientos de la enfermedad y/o tratamiento a manera de fomentar la adherencia a la TARV. Se registró una eficacia de 94,4% en las acciones farmacéuticas realizadas, las que fueron evaluadas mediante la normalización de los parámetros clínicos previamente definidos. Cabe mencionar que en el caso de las acciones de tipo consejería y/o educativas no fue posible su evaluación debido a que son procesos que involucran cambios de hábitos de vida y/o comportamientos de riesgo que son difícil de modificar en el corto plazo.

En cuanto a las interacciones detectadas es necesario mencionar que algunos estudios les asignan una gran importancia debido a que reportan una alta prevalencia de ellas, como también por la gravedad que revisten<sup>10,11,36,37</sup>. En este estudio la mayoría de las interacciones observadas presentaron una recomendación de monitorizar; sin embargo, queda pendiente la determinación plasmática de los niveles de fármacos interactuantes. Otro aspecto del manejo farmacológico de este grupo de pacientes no abordados en el presente trabajo se refiere a determinar el consumo concomitante de suplementos nutricionales (especialmente sales de calcio), hierbas (tales como hierba de San Juan) y medicamentos de origen natural, que podrían afectar la farmacocinética de la TARV, y por ende su eficacia.

En suma, el uso de herramientas como el Algoritmo de Naranjo (para definir grado de relación causal de la alteración observada con la terapia farmacológica prescrita), asociada al análisis del nivel de toxicidad, permitió detectar en forma precoz los problemas asociados

a la farmacoterapia de los pacientes. Estos problemas se relacionaron principalmente con la presentación de toxicidad intrínseca de los fármacos como también a las producidas por interacciones (principalmente de tipo farmacocinéticos), y su tratamiento oportuno se tradujo en un beneficio directo al paciente. Sin embargo, la determinación analítica de estas interacciones (a través de niveles plasmáticos de fármacos) como la aparición de otras interacciones queda pendiente a ser evaluado por futuros trabajos prospectivos.

## Resumen

La adherencia al tratamiento anti-retroviral es un pilar fundamental en la reducción de la morbi-mortalidad de la infección por VIH/SIDA. Sin embargo, se ve dificultada por ser un tratamiento que involucra numerosos medicamentos administrados de forma crónica, con posibilidad de presentar reacciones adversas y/o interacciones. Se realizó un seguimiento farmacoterapéutico a 66 pacientes ambulatorios con tratamiento anti-retroviral del Hospital Carlos Van Buren. El 100% de los pacientes presentó problemas relacionados con medicamentos, afectando en 46,1% a la seguridad de la terapia. La reacción adversa más frecuente fue hipertrigliceridemia, principalmente asociada al uso de dos inhibidores nucleosídico de la transcriptasa reversa con un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa. Los resultados permiten concluir que la monitorización farmacológica de pacientes con tratamiento anti-retroviral identifica en forma precoz los problemas relacionados con medicamentos, favoreciendo la seguridad y eficacia de la terapia propuesta.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Palella F, Delaney K, Moorman A, Loveless M, Fuhrer J, Satten G, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N. Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
- 2.- Hogg R, Heath K, Yip B, Craib K, O'Shaughnessy M, Schechter M, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998; 279: 450-4.
- 3.- Lima V, Hogg R, Harrigan R, Moore D, Yip B, Wood E, et al. Continued improvement in survival among HIV- infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2007; 6: 685-92.
- 4.- Alvis O, De Coll L, Chumbimune L, Díaz C, Díaz J, Reyes M. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en adultos infectados con el VIH-SIDA. *An Fac Med* 2009; 70: 266-72.
- 5.- Torres A., Blasco B., González J., Martínez M., Ortiz de Urbina M., Jiménez V. et al., Adhesión al tratamiento antirretrovírico en pacientes VIH+. *Farm Hosp.* 2000. 24: 377-82.
- 6.- Knobel H, Escobar I, Polo R, Ortega L, Martín-Conde M T, Casado J L, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004 *Enferm. Infecc. Microbiol Clin* 2005; 23: 221-31.
- 7.- Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal. 2008 visitada en <http://www.paho.org> el 30 de diciembre de 2011.
- 8.- Cabrera S, Valverde M P, García M J, Sánchez A, González M C. Intervención farmacéutica en el seguimiento de la terapia antirretroviral. *An R Acad Nac Farm* 2009; 75: 43-62.
- 9.- García B. Cumplimiento del tratamiento antirretroviral: Tendón de Aquiles de la nueva terapia de combinación. *Noticias fármaco-terapéuticas* 1997; 18: 1-4.
- 10.- Grimes R L, Lewis S T. Frequency of medical history items, drug interactions, an lifestyle characteristics that may interfere with antiretroviral medications. *HIV Clin Trials* 2002; 3: 161-7.
- 11.- Kashuba A. Drug-drug interactions and the pharmacotherapy of HIV infection. *Top HIV Med* 2005; 13: 64-9.
- 12.- Astuvilca J, Arce Y, Sotelo R, Quispe J, Guillén R, Peralta L et al. Incidencia y factores asociados con las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral inicial en pacientes con VIH. *Rev. Perú Med Exp Salud Publica* 2007; 24: 218.
- 13.- Instituto Salud Pública. Sistema de Consulta de Productos Registrados. 2011 visitado en <http://200.68.11.21/RegistrosISP/finMenu.asp> el 30 de diciembre de 2011.
- 14.- Ministerio de Salud (MINSAL). Guía Clínica Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA. Santiago. 2010. visitado en <http://www.minsal.gob.cl> el 30/12/2011.



- 15.- Ministerio de Salud (MINSAL) Comisión Nacional del SIDA y Grupo SIDA Chile Evaluación de impacto del programa de acceso expandido a tratamiento antirretroviral. Cohorte chilena de SIDA. Diciembre 2007. visitado en <http://www.minsal.gob.cl> el 30 de diciembre de 2011.
- 16.- Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007; 48: 5-17.
- 17.- Naranjo C, Busto U, Sellers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions *Clin Pharmacol Ther* 1981; 239-45.
- 18.- Holloway K, Green T. Comités de Farmacoterapia - Guía Práctica Organización Mundial de la Salud. Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica Ginebra, Suiza; 2003: 64-77.
- 19.- 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. 2011; 1-167. disponible en <http://www.aidsinfo.nih.gov/> página visitada 20 de Diciembre de 2011.
- 20.- Ministerio de Salud (MINSAL). Evolución del VIH-SIDA V Región, 1987-2006. Departamento de Epidemiología, DIPLAS, Agosto 2008.
- 21.- Afani A, Beltrán C, Gallardo A M, Roessler P, Acevedo W, Vásquez P. Prevalencia de resistencia primaria en pacientes con infección reciente por VIH-1 en Chile. *Rev Med Chile* 2010; 138: 669-76.
- 22.- Wolff M, Álvarez P, Flores I, Northland R, Wolff C. Evolución de mortalidad y estado actual de una población infectada por VIH controlada en un centro multiprofesional. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 581-8.
- 23.- Walensky R P, Paltiel A, Losina E, Mercincavage L, Schackman B, Sax P, et al. 2 million years of life saved: the survival benefit of AIDS therapy in the United States. Disponible en <http://www.niaid.nih.gov> Visitado el 3 de enero de 2012.
- 24.- Savès M, Raffi F, Capeau J, Rozenbaum W, Ragnaud JM, Perronne C, et al. Antiprotéases Cohorte (APROCO) Study Group. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1396-405.
- 25.- Heath K, Hogg R, Singer J, Chan K, O'Shaughnessy M, Montaner J. Antiretroviral treatment patterns and incident HIV-associated morphologic and lipid abnormalities in a population- based cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 440-7.
- 26.- Leclercq P, Blanc M. Metabolic abnormalities, lipodystrophy and cardiovascular risk in HIV-infected patients. *Rev Prat* 2006; 56: 987-94.
- 27.- Van der Valk M, Bisschop P H, Romijn J, Ackermans M T, Lange J, Endert E, et al. Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated with insulin resistance in multiple metabolic pathways. *AIDS* 2001; 15: 2093-100.
- 28.- Diehl L, Dias J, Paes A, García L, Cinagawa E, et al. Prevalência da lipodistrofia associada ao HIV em pacientes ambulatoriais brasileiros: Relação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Arq Brás Endocrinol Metab* 2008; 52-4.
- 29.- Morales M, Moreno M J, Abellán J, Rubio R. Efectos secundarios graves derivados de las interacciones medicamentosas del tratamiento antirretroviral. *Rev Clin Esp* 2008; 208: 557-60.
- 30.- Smith D E, Jeganathan S, Ray J. Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with increased serum bilirubin concentrations. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 34-8.
- 31.- Rodríguez-Novoa S, Martín-Carbonero L, Barreiro P, González-Pardo G, Jiménez-Nácher I, González-Lahoz J, et al. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. *AIDS* 2007; 21: 41-6.
- 32.- Setzer B, Lebrecht D, Walker UA. Pyrimidine nucleoside depletion sensitizes to the mitochondrial hepatotoxicity of the reverse transcriptase inhibitor stavudine. *Am J Pathol* 2008; 172: 681-90.
- 33.- Schouten J T, Krambrink A, Ribaud H J, Kmack A, Webb N, Shikuma C, et al. Substitution of nevirapine because of efavirenz toxicity in AIDS clinical trials group A5095. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 787-91.
- 34.- Israel D S, Plaisance K I. Neutropenia in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharm* 1991; 10: 268-79.
- 35.- Meidani M, Rezaei F, Reza M, Avijgan M, Tayeri K. Prevalence, severity, and related factors of anemia in HIV/AIDS patients. *J Res Med Sci* 2012; 17: 138-42.
- 36.- Lee B, Safrin S. Interactions and toxicities of drugs used in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 773-9.
- 37.- Jiménez V. Calidad Fármaco-terapéutica, Universidad de Valencia, Editorial Valencia 2006; pag. 620-3.