

Toxicidad de los fármacos antirretrovirales

Solicitado aval a:



Grupo de Estudios
sobre Enfermedades Infecciosas
de la SESP



centro de información gsk
902 202 700
es-ci@gsk.com



COD: KIV-067-05/06

Coordinador:

Dr. Pablo Saiz de la Hoya Zamácola

Autores:

Dr. Gerardo López Palacios
Centro Penitenciario El Dueso (Cantabria)

Dr. Pablo Saiz de la Hoya Zamácola
Centro Penitenciario Fontcalent (Alicante)



EFFECTOS ADVERSOS DEL HAART PARA
MÉDICOS DE PRISIONES

Toxicidad de los fármacos antirretrovirales

Coordinador:

Dr. Pablo Saiz de la Hoya Zamácola

Autores:

Dr. Gerardo López Palacios
Centro Penitenciario El Dueso (Cantabria)

Dr. Pablo Saiz de la Hoya Zamácola
Centro Penitenciario Fontcalet (Alicante)





Una compañía ELSEVIER

© 2006 Scientific Communication Management, SL.

Depósito legal: M-26142-2006

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

SUMARIO

TOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 5 |
| TOXICIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS (ITIAN) Y NUCLEÓTIDOS (ITIANt) | 13 |
| Toxicidades de grupo | 13 |
| Toxicidades individuales de los ITIAN | 15 |
| TOXICIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS (ITINAN) | 23 |
| Toxicidades de grupo | 23 |
| Toxicidades individuales de los ITINAN | 25 |
| TOXICIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA | 28 |
| Toxicidades de grupo | 28 |
| Toxicidades individuales de los inhibidores de la proteasa | 31 |
| TOXICIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA FUSIÓN | 38 |
| BIBLIOGRAFÍA | 41 |

INTRODUCCIÓN

La epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha dado lugar a un aumento de la morbilidad y la mortalidad por enfermedades infecciosas en el mundo y el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) ha sido la causa de un elevado número de fallecimientos en todos los continentes¹.

El primer ensayo clínico con un medicamento con actividad frente al VIH se publicó² en 1987 y se demostró una reducción significativa de la mortalidad frente a placebo. Este fármaco, conocido como zidovudina (AZT o AZT), fue el primero de un total de 18 medicamentos, actualmente comercializados, con actividad frente al VIH, existiendo otro número significativo de ellos en fases relativamente avanzadas de investigación clínica.

En los primeros años, la AZT junto con la didanosina (ddl) y posteriormente otros inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) fueron los únicos fármacos utilizados, aunque había cierta duda acerca de su eficacia. Con la aparición de nuevos fármacos en el año 1996, tras la Conferencia de Vancouver, se generalizó el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), con utilización de combinaciones de fármacos potentes (tres o más fármacos) y se comenzó a observar una disminución en la mortalidad y morbilidad de los pacientes.

En las prisiones, la implantación del TARGA supuso también el inicio de una nueva etapa, en la que el número de derivaciones hospitalarias y la mortalidad de los pacientes han disminuido considerablemente, dando lugar a un cambio radical tanto de las expectativas de vida de los infectados por el VIH, como de la atención y los cuidados que los profesionales sanitarios deben prestar a este tipo de enfermos. De esta forma, el sida ha dejado de ser una enfermedad mortal y se ha convertido en una enfermedad crónica que puede controlarse en colaboración entre sanitarios y pacientes. Sin duda, la disponibilidad de los tratamientos antirretrovirales en nuestro medio penitenciario es una realidad que en otros lugares no existe, por lo que el acceso gratuito a los tratamientos es un privilegio que desgraciadamente sólo está al alcance de los países desarrollados y que abre enormes diferencias entre los enfermos de los diferentes puntos del mundo.

En España y en el medio penitenciario español, el tratamiento puede hacerse con múltiples combinaciones de fármacos que dan lugar a una disminución de la carga viral del VIH hasta llegar a ser indetectable en un elevado número de pacientes, y consiguiendo también un incremento del número de subpoblaciones linfocitarias CD4 y por lo tanto mejorando su salud y calidad de vida.

Esta intención clara de mejorar la calidad de vida de los pacientes junto con la mayor duración del tratamiento ha dado lugar a la aparición de otros problemas secundarios al TARGA, como son la adherencia a él, las interacciones entre distintos fármacos y,

sobre todo, los efectos adversos (EA) o la toxicidad producida por los fármacos empleados.

Algunos EA de los fármacos antirretrovirales (FARV), como la toxicidad hematológica de la AZT, se conocieron desde el principio de la utilización de los FARV³. Posteriormente, se fueron manifestando otros EA, como el síndrome de lipodistrofia, que conlleva una alteración de la distribución de la grasa corporal. También se ha descrito otras alteraciones metabólicas del perfil lipídico y glucídico y alteraciones del equilibrio ácido-base o del metabolismo óseo, así como la toxicidad mitocondrial, que por una serie de mecanismos puede dar lugar a una acidosis láctica grave o una hiperlactatemia.

La importancia de los EA es actualmente de gran relevancia, y se ha estimado⁴ que el 14% de los pacientes abandona el tratamiento por la aparición de EA.

Hay algunos EA que pueden tener una mayor importancia en el medio penitenciario. Entre éstos destaca la toxicidad en el sistema nervioso central y la hepatotoxicidad, características principalmente de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN), aunque la hepatotoxicidad puede aparecer con cualquier fármaco. Esta importancia se debe a la elevada frecuencia con que los presos infectados por el VIH presentan comorbilidad psiquiátrica⁵ y a la alta prevalencia de coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC) que existe⁶ en la población usuaria de drogas intravenosas. Estos dos hechos pueden, en algunos casos, potenciar estas toxicidades.

También hay otros EA que las autoridades sanitarias, especialmente la FDA (Food and Drug Administration) estadounidense, consideran de especial relevancia, y que para alertar a los médicos que recetan estos fármacos y a los pacientes que los consumen que deben tener un cuidado especial con su uso, se incluyen en lo que en los prospectos se denomina una “caja negra”. Las advertencias en “caja negra” de los FARV se pueden encontrar en la tabla I.

1 Toxicidad de los fármacos antirretrovirales

TABLA I. EFECTOS ADVERSOS INCLUIDOS EN “CAJAS NEGRAS” DE ADVERTENCIA EN LOS PROSPECTOS DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES^{2a}

| Fármaco | Información en caja negra |
|-------------------|---|
| Zidovudina | <ul style="list-style-type: none">- AZT puede asociarse con toxicidades hepáticas, entre otras, granulocitopenia y anemia grave, también en pacientes con una enfermedad avanzada por el VIH.- El uso prolongado de AZT se ha asociado con una miopatía sintomática.- Se ha registrado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales con el uso de análogos de nucleósidos administrados de forma exclusiva o en combinación. |
| Didanosina | <ul style="list-style-type: none">- Se han producido casos fatales y no fatales de pancreatitis con ddl, administrada de forma exclusiva o en combinación con otros FARV:<ul style="list-style-type: none">– Debe suspenderse la administración de ddl cuando se sospecha una pancreatitis.– Debe interrumpirse la administración de ddl cuando se confirma una pancreatitis.- Se ha registrado casos fatales de acidosis láctica en mujeres embarazadas que recibían una combinación de ddl y d4T, junto con otras combinaciones de antirretrovirales:<ul style="list-style-type: none">– La combinación de ddl y d4T sólo debe emplearse durante el embarazo si los beneficios potenciales superan claramente a los posibles riesgos.- Se ha registrado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales, con el uso de análogos de los nucleósidos administrados de forma exclusiva o en combinación. |
| Estavudina | <ul style="list-style-type: none">- Se ha registrado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales, con el uso de análogos de los nucleósidos administrados de forma exclusiva o en combinación- Se ha documentado casos fatales de acidosis láctica en mujeres embarazadas que recibían d4T y ddl junto con otras combinaciones antirretrovirales.- La combinación de ddl y d4T sólo debe emplearse durante el embarazo si los beneficios potenciales superan claramente a los posibles riesgos.- Se ha producido casos fatales y no fatales de pancreatitis con d4T administrada en combinación con ddl con o sin hidroxiurea. |
| Lamivudina | <ul style="list-style-type: none">- Se ha registrado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales, con el uso de análogos de los nucleósidos administrados de forma exclusiva o en combinación.- Los comprimidos y la solución oral de Epivir® (para el tratamiento del VIH) contienen una dosis más elevada de lamivudina que los |

TABLA I. CONTINUACIÓN

| Fármaco | Información en caja negra |
|------------------|---|
| | <p>comprimidos y la solución oral Epiriv-VHB (para tratamiento de la hepatitis B crónica). Los pacientes con una infección por el VIH deben recibir únicamente la dosis y formulación idóneas para el tratamiento del VIH.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se ha registrado exacerbaciones agudas graves de una hepatitis B en pacientes con una infección concomitantes por el VIH/VHB tras la interrupción de productos que contienen lamivudina. Debe realizarse un seguimiento a fondo de la función hepática (con seguimiento clínico y analítico) al menos varios meses tras la interrupción de lamivudina en los pacientes con infección concomitante por el VIH/VHB. - En los casos indicados, puede estar justificado el inicio de tratamiento antihepatitis B. |
| Abacavir | <ul style="list-style-type: none"> - Reacciones de hipersensibilidad graves y algunas veces fatales asociadas a abacavir: <ul style="list-style-type: none"> – Es un síndrome clínico multiorgánico que se caracteriza por dos o más brazos de los signos o síntomas siguientes: exantema cutáneo, síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal), fiebre y síntomas generales (incluido malestar general, fatiga) y respiratorios (disnea, tos o faringitis). – Debe interrumpirse la administración de abacavir en cuanto se sospeche una reacción de hipersensibilidad. – Cuando no pueda descartarse una hipersensibilidad, incluso cuando sean posibles otros diagnósticos, cualquier producto que contenga abacavir debe suspenderse de forma permanente, dado que podría producirse una recurrencia de síntomas más graves en el plazo de horas, incluida una hipotensión muy grave y fallecimiento. - Se ha registrado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales con el uso de análogos de nucleósidos administrados de forma exclusiva o en combinación. |
| Tenofovir | <ul style="list-style-type: none"> - Se ha registrado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluidos casos mortales con el uso de análogos de nucleósidos administrados de forma exclusiva o en combinación. - Tenofovir no está indicado como tratamiento de la hepatitis B crónica: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes con una infección concomitante por el VIH/VHB. - Se ha registrado exacerbaciones agudas graves de hepatitis B en pacientes que interrumpen tenofovir. Debe realizarse un seguimiento a fondo de la función hepática (con seguimiento clínico y analítico) durante un período mínimo de varios meses |

TABLA I. CONTINUACIÓN

| Fármaco | Información en caja negra |
|----------------------|--|
| | <p>tras la interrupción de tenofovir en pacientes con infección con comitante por el VIH/VHB.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En los casos adecuados puede estar justificado el tratamiento del VHB tras la interrupción de tenofovir. |
| Emtricitabina | <ul style="list-style-type: none"> - Se ha documentado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis con el uso de análogos de nucleósidos solos o en combinación con otros antirretrovirales. - Emtricitabina no está indicado como tratamiento de la hepatitis B; no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes con una infección concomitante por el VIH/VHB. - Se ha registrado exacerbaciones agudas graves de hepatitis B en pacientes que interrumpen emtricitabina; debe realizarse un seguimiento a fondo de la función hepática (con seguimiento clínico y analítico) durante al menos varios meses tras la interrupción de tenofovir en pacientes con infección concomitante por el VIH/VHB. - En los casos adecuados puede estar justificado el tratamiento anti-VHB tras la interrupción de emtricitabina. |
| Nevirapina | <ul style="list-style-type: none"> - Se ha documentado casos de hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal, incluida una hepatitis fulminante y colestática, necrosis hepática e insuficiencia hepática. Los pacientes pueden aquejar síntomas inespecíficos de hepatitis y progresar hacia una insuficiencia hepática. - Se considera que las mujeres con recuentos CD4 > 250 células/μl tienen un riesgo más elevado de hepatotoxicidad, entre ellas las mujeres embarazadas con tratamiento crónico de la infección por el VIH. - El tratamiento con nevirapina ha producido reacciones cutáneas graves, potencialmente mortales e incluso mortales, entre otras, un síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por exantema cutáneo hallazgos constitucionales y disfunción orgánica. - Debe realizarse una vigilancia intensiva de los pacientes durante las primeras 18 semanas de tratamiento con nevirapina para detectar hepatotoxicidad potencialmente mortal o reacciones cutáneas. - Debe realizarse estrictamente un período de inducción con 200 mg/día de nevirapina durante 14 días. <p>Tras una reacción hepática, cutánea o una hipersensibilidad grave no debe administrarse de nuevo nevirapina.</p> |
| Efavirenz | Ninguna. |

TABLA I. CONTINUACIÓN

| Fármaco | Información en caja negra |
|----------------------|---|
| Saquinavir | <ul style="list-style-type: none"> - Las cápsulas y comprimidos de gelatina dura Invirase® (saquinavir mesilato) y las cápsulas de gelatina blanda Fortovase® (saquinavir) no son bioequivalentes y no pueden emplearse de forma intercambiable. - Invirase® puede emplearse sólo cuando se combina con ritonavir, que inhibe significativamente el metabolismo de saquinavir para generar concentraciones plasmáticas de saquinavir, al menos idénticas a las conseguidas con Fortovase®. Cuando saquinavir se usa como único inhibidor de la proteasa de la pauta antiviral se recomienda usar la formulación Fortovase®. |
| Nelfinavir | Ninguna. |
| Indinavir | Ninguna. |
| Lopinavir/r | Ninguna. |
| Atazanavir | Ninguna. |
| Fosamprenavir | Ninguna. |
| Ritonavir | <p>La administración concomitante de ritonavir con ciertos antihistamínicos no sedantes, hipnóticos sedantes, antiarrítmicos o alcaloides del cornezuelo del centeno puede originar acontecimientos adversos graves o muy graves y potencialmente mortales por los efectos del ritonavir en el metabolismo hepático de ciertos fármacos.</p> |
| Enfuvirtide | Ninguna. |

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; FARV: fármacos antirretrovirales; AZT: zidovudina; ddi: didanosina; d4T: estavudina; VHB: virus de la hepatitis B.

La especial importancia de los EA del TARGA en el medio penitenciario es lo que nos ha empujado a escribir este manual con el objetivo de facilitar a los médicos de atención primaria el control, el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de los EA, para lo que la hemos dividido en dos partes con el siguiente contenido:

1 Toxicidad de los fármacos antirretrovirales

1. Primera parte. Se hace un repaso de los fármacos antirretrovirales más usados actualmente, descartando los que están actualmente fuera de uso (ddC), y de sus principales efectos adversos, de la frecuencia con que éstos se presentan, y de los factores que pueden aumentar su frecuencia de presentación. También indicaremos, cuando existan, las posibles maneras de prevenirlos, con la finalidad de que el médico, cuando prescriba los FARV, pueda evitar en lo posible su aparición o disminuir sus efectos. También se recomiendan las pruebas analíticas que se deben realizar previamente (tabla 2) al inicio del TARGA para evitarlos.

Con este objetivo, se describen las toxicidades de los FARV agrupados según los clásicos grupos terapéuticos, ITIAN, ITINAN, IP e inhibidores de la fusión (IF), donde primero se describe los EA comunes a cada grupo terapéutico, para posteriormente describir los individuales de cada fármaco.

TABLA 2. PRUEBAS DE LABORATORIO QUE SE RECOMIENDA REALIZAR ANTES DE INICIAR EL TARGA

| Prueba | Objetivo |
|--|---|
| Hemograma | La existencia de anemia o neutropenia puede contraindicar el uso de AZT o SAQ (hemólisis). |
| Función renal: iones, BUN, creatinina, urea, P | Una función renal alterada podría contraindicar el uso de IND y TDF, así como ajustar la dosis de otros FARV. |
| Glucosa o HbA1 | Una diabetes podría contraindicar el uso de IP (excepto quizá ATV). |
| Creatincinasa | Su elevación podría causar miopatía y contraindicar el uso de AZT. |
| Amilasa, lipasa | Su elevación podría suponer un mayor riesgo de pancreatitis, y reevaluar el uso de ddl o d4T. |
| Perfil lipídico | Su anomalía podría condicionar el uso de determinados IP. |
| Bilirrubina | Su elevación previa podría condicionar el uso de ATV. |
| Transaminasas | Elevaciones previas superiores a dos veces el LSN podría contraindicar el uso de determinados FARV, especialmente los ITINAN. |
| Coagulación | Las alteraciones de la coagulación podrían contraindicar el uso de IP. |
| Orina: aclaramiento de creatinina | Su alteración (< 50 ml/m) podría contraindicar el uso de TDF o IND. |

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; AZT: zidovudina; SAQ: saquinavir; BUN: nitrógeno ureico; IND: indinavir; TDF: tenofovir; FARV: fármacos antirretrovirales; HbA1: hemoglobina glucosilada; IP: inhibidor de la proteasa; ATV: atazanavir; ddl: didanosina; d4T: estavudina; LSN: límite superior de la normalidad; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

2. Segunda parte. En la segunda parte se establecerá una relación de los EA que más frecuentemente aparecen con el TARGA, y se describirán los síntomas que presentan cada uno de ellos, con la finalidad de que el médico pueda, ante la aparición de un efecto secundario, tener una herramienta que le facilite poder determinar cuál o cuáles son los fármacos que con más probabilidad lo originan, y pueda también aplicar el tratamiento más correcto para disminuir o solventar el EA, de tal manera que el paciente obtenga un beneficio y no se pierdan posibilidades terapéuticas.

Con este objetivo, en la segunda parte se establecerá una relación alfabética de los EA más comunes durante el uso del TARGA, con su etiología más probable y su tratamiento.

TOXICIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS (ITIAN) Y NUCLEÓTIDOS (ITIANt)

Los AN son los primeros FARV utilizados, y por ello quizá los más conocidos, aunque algunos como la zalcitabina ya están en desuso. Sin embargo, la aparición de nuevos fármacos, como el tenofovir (TDF) (un ITIANt) y la emtricitabina (FTC), han propiciado la aparición de toxicidades como la renal, antes menos observadas. Por otra parte, la experiencia de ya casi 20 años con estos fármacos ha hecho reconocer nuevas toxicidades crónicas, como la lipoatrofia, que no aparecían en los ensayos clínicos, y que inicialmente no se asociaban a fármacos de este grupo.

TOXICIDADES DE GRUPO

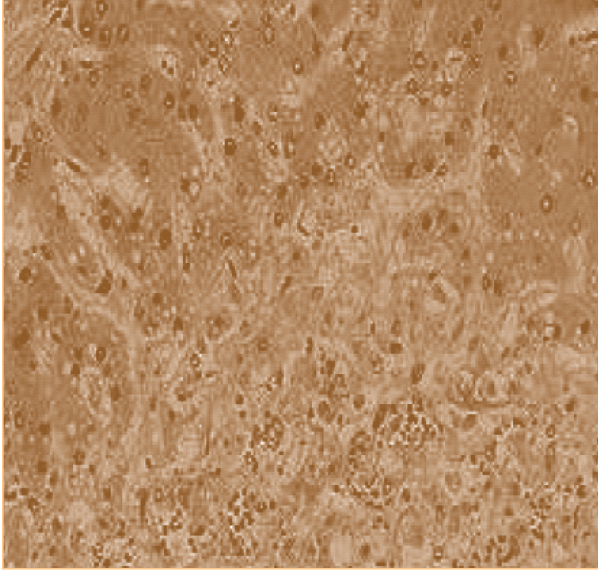
Los inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de los nucleósidos y de los nucleótidos, presentan algunas toxicidades comunes a toda la familia terapéutica. Entre éstas destacan:

Acidosis láctica y esteatosis hepática

Muy poco frecuente (un episodio por cada 1.000 pacientes/año)⁷ pero potencialmente muy grave. Puede llegar a producir una mortalidad del 50%, sobre todo si los niveles de lactato superan los 10 mmol/l. Está producida por todos los fármacos de este grupo, especialmente por d4T (estaduvina), ddl y AZT.

Su causa es la toxicidad mitocondrial⁸ que producen estos fármacos mediante la inhibición de la ADN-polimerasa mitocondrial, lo que conlleva la depleción del ADN mitocondrial, que a su vez produce afectación del ciclo energético de la célula, incrementándose el metabolismo anaerobio de la glucosa con el consiguiente aumento de la producción y acumulación de lactato. La hepatotoxicidad está ligada a la esteatosis hepática micro o macrovesicular (fig. 1) por toxicidad directa hepática. Esta situación puede agravarse en determinadas ocasiones: en mujeres (sobre todo embarazadas tratadas con d4T), en obesos o cuando el tratamiento con ITIAN es prolongado. El fármaco con mayor probabilidad de causar toxicidad mitocondrial es d4T, sobre todo cuando se usa conjuntamente con ddl. También la asociación de ddl más ribavirina o hidroxiurea es potencialmente peligrosa.

FIGURA 1. ESTEATOSIS MICROVACUOLAR



Es difícil realizar prevención de este EA. Se pueden evitar las combinaciones más peligrosas entre FARV y con otros fármacos, como la ribavirina. No se recomienda realizar determinaciones de lactato rutinariamente, sobre todo por que las condiciones para la extracción de sangre deben ser muy cuidadosas (poco traumática y con la mínima compresión), y la realización del análisis debe hacerse inmediatamente después de la extracción de sangre. Si se debe considerar su determinación cuando se presenten síntomas clínicos (los iniciales suelen ser molestias abdominales, náuseas y astenia) o aparezcan unas cifras bajas de bicarbonato sérico y un anión GAP alto.

Distribución anómala de la grasa

Este EA se ha ligado históricamente a los IP, aunque actualmente se considera que en la distribución anómala de la grasa intervienen múltiples factores y muchos fármacos. La distribución anómala de la grasa o lipodistrofia se compone de tres síndromes, la lipoatrofia, la lipohipertrofia y las alteraciones mixtas⁹. El síndrome relacionado con algunos de los ITIAN es la lipoatrofia o pérdida de la grasa en la cara, nalgas y extremidades. De los ITIAN el más implicado es el d4T, de tal manera que se recomienda su sustitución cuando este síndrome aparezca, preferiblemente por abacavir (ABC)¹⁰.

TOXICIDADES INDIVIDUALES DE LOS ITIAN

Zidovudina

La zidovudina (ZDV, azidotimidina o AZT) fue el primer antirretroviral aprobado por la FDA (1987) para el tratamiento de la infección VIH/sida. En el mercado español hay dos preparados de AZT: Retrovir® y AZT genérico, aunque se encuentra también comercializado en forma de “combo” en dos presentaciones, Combivir® (junto a lamivudina [3TC]) y Trizivir® (junto a 3TC y ABC).

Dosificación. La dosis recomendada en adultos es de 500 o 600 mg/día (250 o 300 mg/12 h). Está disponible en cápsulas de 100, 250 y 300 mg y en solución para uso pediátrico.

Reacciones adversas. Los principales EA asociados con la toma de AZT son en general frecuentes y moderadamente importantes. En los pacientes con recuentos de linfocitos CD4 por debajo de 200 pueden ser más frecuentes y graves. Por encima del 20% de los pacientes pueden verse obligados a suspender el tratamiento como consecuencia de los EA, aunque muchos de los EA de este fármaco se describieron al principio de su uso, cuando se utilizaban dosis mucho más altas.

Los principales efectos secundarios son:

1. Hematológicos. Es su principal EA, y afecta más a pacientes con determinados polimorfismos. Se debe a la toxicidad de la médula ósea por inhibición de las células progenitoras. La anemia y neutropenia. Es su efecto adverso fundamental y se debe a la toxicidad de la AZT sobre la médula ósea, por inhibición de la proliferación de las células progenitoras¹¹, el cual afecta más a pacientes con determinados polimorfismos genéticos. La anemia se ha descrito en menos del 4% de los pacientes, y la neutropenia en proporciones que varían del 1,8 al 8%. Se producen con más frecuencia en pacientes con enfermedad avanzada, en los que reciben dosis altas del AZT y en los que llevan más tiempo tomando el fármaco. Aparece a partir de los dos meses de tratamiento aproximadamente hasta el año. La actitud a tomar sería la práctica de un hemograma de control entre dos y cuatro semanas después de iniciar el tratamiento con AZT, repetirlo cada tres meses y evitar otros fármacos que la potencien, como la ribavirina, el cotrimoxazol, el alfa interferón pegilado, la rifabutina y el valganciclovir.

2. Toxicidad gastrointestinal. Con la toma de AZT se presentan¹² frecuentes EA gastrointestinales, como náuseas (40%), vómitos, anorexia, dispepsia, dolor abdominal (20%), diarrea (10%), estreñimiento, flatulencia, alteraciones del gusto (5-12%), hemorragia gastrointestinal y úlceras bucales (1-5%). Estos EA raramente son graves, pero por su frecuencia e incomodidad pueden hacer disminuir la adherencia al tratamiento antirretroviral. Su patogenia es multifactorial y tiene su importancia la intolerancia a la lactosa, que todos los FARV contienen como excipiente.

Se pueden prevenir tomando valganciclovir con alimentos o con el uso de antieméticos o antidiarreicos preventivos.

3. Miopatía. La miopatía es de origen mitocondrial y puede afectar a la musculatura estriada de extremidades o al corazón¹³. Su aparición depende de la dosis, está en relación con la dosis total acumulada y, por supuesto, con la duración del tratamiento. Este EA ha disminuido con la instauración de dosis bajas de AZT.

4. Toxicidad neurológica. Puede aparecer sintomatología variada, no grave, como dolor de cabeza, aturdimiento, confusión, disminución de agudeza mental, depresión, ansiedad, vértigo, parestesias (5-10%) e insomnio (5-10%).

5. Toxicidad dermatológica/inmunológica. Es un hallazgo curioso, pero de escaso valor clínico. Se encuentran pigmentación de las uñas, erupción y prurito; acné, sudoración, malestar general, astenia, fiebre y escalofríos. Pueden aparecer erupciones exantemáticas (15%).

6. Toxicidad respiratoria. Muy ocasionalmente los pacientes pueden presentar disnea, tos y rinitis.

AZT sólo necesita ajuste de dosis en casos de alteración renal grave o en pacientes en hemodiálisis.

Didanosina

La didanosina (ddl) fue el segundo fármaco que la FDA aprobó para el tratamiento de la infección por el VIH-1. Su nombre comercial es Videx®.

Dosificación. Se presenta en forma de cápsulas gastroresistentes de 125, 200, 250 y 400 mg de ddl. La dosis recomendada es de 400 mg/día en pacientes con más de 60 kg de peso, y de 250 mg para pacientes con pesos inferiores. En niños la dosis inicial recomendada depende de la superficie corporal y es de 240 mg/m²/día (180 mg/m²/día en combinación con AZT).

Reacciones adversas. Los principales EA¹⁴ que produce son secundarios a la toxicidad mitocondrial, y destacan:

1. Pancreatitis. Se ha descrito casos de pancreatitis con una frecuencia variable según las fuentes, y se detecta hasta en un 9% de los pacientes. Depende de la dosis y el riesgo de aparición de pancreatitis aumenta asociado al uso de ddl, a la insuficiencia renal, al abuso de alcohol, a la obesidad, y en los pacientes que presenten antecedentes de pancreatitis, coleditiasis e hipertrigliceridemia. La administración conjunta de fármacos como d4T, TDF, hidroxiurea, alopurinol, pentamidina, cotrimoxazol o pentamidina aumenta la probabilidad de aparición.

Se puede prevenir no usando ddl, si hay antecedentes de pancreatitis, y evitando combinaciones que potencien este EA. Se deben realizar controles de amilasa y lipasa ante los primeros síntomas de sospecha, aunque pueden estar elevadas sin que exista pancreatitis.

2. Neuropatía periférica. Se ha descrito casos de neuropatía periférica relacionada con la administración de ddl con una frecuencia de entre el 13 y el 34%. Aparece semanas o meses después de comenzado el tratamiento con ddl. Depende de la dosis y aumenta de forma significativa si se administra ddl junto con d4T, hidroxiurea o ambos. También es más frecuente en pacientes con diabetes mellitus (DM), desnutrición, alcoholismo, déficit de vitamina B₁₂ o antecedentes de neuropatía.

Su patogenia deriva de una posible neuropatía previa o de factores predisponentes de ésta. Se produce por interacción entre citocinas y factores de crecimiento neuronal. En su prevención sólo es útil evitar combinaciones perjudiciales (evitar usar con d4T, isoniazida, linezolid y ddC) y la sospecha clínica para una retirada temprana antes de los primeros síntomas graves.

3. Toxicidad gastrointestinal. Estos EA han disminuido con la administración de ddl en cápsulas gastroresistentes, y se observa un claro descenso de síntomas, como náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Para su prevención no se puede administrar ddl con comidas, pero sí se puede usar tratamiento sintomático.

4. Otros efectos adversos. También se han detectado anomalías en la función hepática (13%), fiebre, cefalea (5%), dolor (4%), erupción cutánea, prurito (4%), convulsiones (3%) y astenia (3%). También se conoce la aparición de cambios en la retina y neuritis óptica. En niños se ha observado pancreatitis y se ha descrito también casos aislados de despigmentación de la retina.

La didanosina necesita reducción de dosis en insuficiencia renal, y ésta depende del aclaramiento de creatinina.

Estavudina

La estavudina (d4T) fue el cuarto fármaco que la FDA aprobó para el tratamiento de la infección por el VIH-I. Es un antiviral nucleósido, análogo a la timidina. Su nombre comercial es Zerit®.

Posología. Se presenta en cápsulas de 15, 20, 30 o 40 mg. Las dosis iniciales recomendadas por término medio son de 30-40 mg cada 12 h para adultos con más de 60 kg de peso y de 20-30 mg cada 12 h para adultos con pesos inferiores. En niños la dosis es de 1 mg/kg/cada 12 h. Algunos estudios señalan igual eficacia a dosis de 30 mg cada 12 h independientemente del peso del paciente, con menor aparición de EA. En estudio se encuentra una formulación retardada que permite su administración en una única dosis diaria.

Reacciones adversas. d4T es uno de los ITIAN más usados, y esa experiencia ha provocado el descubrimiento de múltiples EA, algunos de los cuales son graves, lo que ha llevado a que este fármaco se haya excluido en las recomendaciones de expertos de las pautas de inicio, y su uso se esté circunscribiendo a tercera o cuarta líneas de tratamien-

to. Es el AN que más toxicidad mitocondrial produce y por consiguiente con el que más acidosis láctica y esteatosis hepática se presenta. También es el que más se asocia a la lipomatofía¹⁵.

Sus EA¹⁶ más frecuentes son:

1. Neuropatía periférica. La principal reacción adversa que produce d4T es la neurotoxicidad (neuropatía periférica), similar a la presentada con ddl y puede alcanzar hasta casi la mitad de los pacientes. Depende de la dosis y se asocia con dosis altas del fármaco y tratamientos prolongados. Aumenta su incidencia si d4T se toma de forma concomitante con otros fármacos neurotóxicos, como ddl o ddC, o cuando hay un recuento de linfocitos bajos o el paciente ya tiene sida. Los pacientes con antecedentes de neuropatía periférica presentan un riesgo más elevado de volverla a desarrollar. En estos casos si la administración es necesaria, es esencial realizar un seguimiento cuidadoso y se debe evitar las asociaciones con los fármacos mencionados previamente en el apartado de la neuropatía por ddl.

2. Pancreatitis. Se ha descrito casos de pancreatitis con una frecuencia menor que con ddl y en muchas ocasiones asociado a éste. Se debe seguir las mismas indicaciones preventivas y evitar las mismas asociaciones que con ddl.

3. Debilidad muscular. Este EA está relacionado con la acidosis láctica, y produce una debilidad muscular gravemente progresiva pero poco frecuente. Se produce meses después de iniciarse el tratamiento.

No hay medidas preventivas. Excepto el reconocimiento clínico temprano, que junto a los hallazgos de laboratorio, como la disminución del pH arterial, el aumento del lactato, la disminución del bicarbonato sérico, el aumento del anión GAP y, sobre todo, la elevación, que puede ser importante, de la creatinina (CK) pueden ayudarnos a sospecharla y evitar su completa instauración.

4. Lipodistrofia. La redistribución anómala de la grasa es un EA que en primer lugar se achacó a los IP, pero la experiencia de tratamientos a largo plazo con d4T ha demostrado la intervención de este fármaco en su patogenia, sobre todo en la lipomatofía, siendo el principal causante de esta variedad.

Empieza bastantes meses después de haber iniciado el tratamiento y no se conocen medidas preventivas. Se hablará de este EA más extensamente con los IP.

5. Hiperlipidemia. d4T produce, al igual que los IP, hiperlipidemia, sobre todo a expensas de los triglicéridos (TG), aunque también puede aumentar el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el colesterol total (CT). Este aumento es mayor o más frecuente en pacientes con dislipidemias previas o cuando se usan en la combinación más de dos fármacos con esta toxicidad.

La medida preventiva más importante que se puede realizar es un seguimiento correcto de los parámetros analíticos.

6. Otros efectos adversos. Otros efectos indeseables comunicados en más del 5% de los pacientes y que se consideran reacciones adversas potenciales incluyen manifestaciones neurológicas, como cefalea, mareos, depresión, ansiedad, insomnio; manifestaciones digestivas como diarrea, estreñimiento, astenia, vómitos, dolor abdominal, aumento de transaminasas y lipasa, incluso pancreatitis; manifestaciones dermatológicas como erupciones cutáneas y sudoración; manifestaciones osteomusculares como artralgias, dolores musculares y síndrome gripal. Excepcionalmente pueden aparecer granulocitopenia, anemia y trombocitopenia.

Durante el tratamiento con d4T es necesario el control de las funciones hepática y pancreática, así como exámenes neurológicos periódicos. Las elevaciones clínicamente significativas de alanino-aminotransferasa (ALT) y aspartato-transaminasa (AST) pueden requerir modificaciones de la dosis. Las dosis de d4T deben ajustarse en casos de insuficiencia renal y dosificarse en relación con el aclaramiento de creatinina. d4T requiere ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal.

Lamivudina

La lamivudina (3TC) fue el quinto ITIAN que la FDA aprobó para el tratamiento de la infección por el VIH-1, VIH-2. La FDA también ha aprobado el uso de 3TC contra la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) a dosis más reducidas que las utilizadas contra el VIH.

Su nombre comercial es Epivir[®], y se comercializa en presentaciones farmacológicas de combinación en una pastilla junto a AZT (Combivir[®]), en combinación con ABC (Kivexa[®]) y en combinación con ABC y AZT (Trizivir[®]).

Posología. Epivir se presenta en comprimidos de 150 y 300 mg. La dosis para adultos y niños de más de 12 años de edad sería 150 mg (un comprimido o 15 ml de solución oral) dos veces al día o 300 mg en monodosis diaria. Su administración es sólo por vía oral.

Reacciones adversas. 3TC es el FARV ITIAN mejor tolerado, aunque sus EA¹⁷ pueden estar presentes hasta en un 30% de los pacientes en algunas series¹⁸. Las principales reacciones adversas que produce son de tipo digestivo, como náuseas, vómitos o diarrea, y los neurológicos, como cefalea o también astenia. Es más rara la aparición de mareos, depresión, ansiedad, insomnio o artralgias y dolores musculares.

En alguna ocasión se ha relacionado a 3TC con la lipodistrofia¹⁹, pero la práctica clínica y estudios in vitro no lo han confirmado.

A veces se ha observado, pero más raramente que con otros ITIAN, casos severos e incluso fatales de acidosis láctica, generalmente relacionada con esteatosis hepática y hepatomegalia. Debemos estar atentos a la aparición de síntomas digestivos que puedan indicar el desarrollo de acidosis láctica.

3TC deberá utilizarse con precaución en pacientes con cirrosis hepática avanzada y sobre todo con hepatitis B crónica, debido a que la interrupción del tratamiento supone un riesgo de rebrote de la carga viral del VHB y es posible, igualmente, la aparición de hepatitis clínica.

3TC necesita reducción de dosis en casos de insuficiencia renal, y esta dosis depende del aclaramiento de la creatinina.

Abacavir

El abacavir (ABC) fue aprobado por la FDA en diciembre de 1998 y se comercializa con el nombre de Ziagen®. Hay presentaciones farmacológicas de combinación en una pastilla junto a 3TC (Kivexa®) y en combinación con 3TC y AZT (Trizivir®).

Posología. La dosis recomendada para adultos es la de 300 mg dos veces al día o 600 mg una vez al día, y puede tomarse con o sin alimentos.

Reacciones adversas. ABC es un fármaco bien tolerado, sobre todo cuando se pasan las primeras seis semanas, que es el período en el que suele aparecer el 90% de las reacciones de hipersensibilidad sistémica (RHS) a este fármaco.

1. Reacción de hipersensibilidad sistémica. En estudios prospectivos se estima su prevalencia en un 5%²⁰, aunque en ensayos clínicos esta cifra es un poco mayor quizá debido a un mayor diagnóstico de sospecha ante posibles casos. Esta reacción de hipersensibilidad tiene una mediana de aparición de nueve días después de iniciado el tratamiento. Actualmente se están realizando estudios para intentar relacionar la aparición de la RHS con determinados factores que puedan favorecer su prevención. Si parece que la RHS es más frecuente en pacientes con determinados antígenos de histocompatibilidad²¹ como el HLA- B 5701 y en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo. Puede aparecer con cualquier tipo de combinación terapéutica. Puede ser mortal si el fármaco no se retira a tiempo o se reintroduce, pero en un medio como el penitencinario es más fácil el control de un paciente que presente síntomas compatibles a la espera de confirmar el diagnóstico y evitar así tener que retirar el fármaco sin haberse producido verdaderamente esta reacción, que puede confundirse con cuadros seudogripales. En la segunda parte se hablará más detenidamente de los síntomas de este EA y de las pautas de actuación recomendadas ante su sospecha.

2. Otros efectos adversos. Muy raramente se presentan²² cefalea, náuseas, vómitos o diarrea.

ABC no requiere ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal.

Tenofovir

El tenofovir (TDF) es un nucleótido análogo de la timidina activo frente a VIH-1, VIH-2 y VHB. Está comercializado con el nombre de Viread®. Existe una presentación en la que se encuentra combinado en una pastilla con FTC (Truvada®).

Posología. La dosis óptima es de 300 mg por vía oral ingerida con alimentos, habitualmente con el desayuno.

Reacciones adversas. En general es un fármaco bien tolerado. En los principales estudios realizados no se ha observado toxicidad significativa dependiente de dosis y los efectos secundarios fueron de leves a moderados. Sus principales EA²³, además de los EA característicos de grupo, son:

1. Gastrointestinales. Es frecuente la aparición de diarreas, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Menos frecuente, la flatulencia. Aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con TDF tuvo que interrumpir el tratamiento debido a efectos gastrointestinales.

2. Metabolismo y nutrición. Es frecuente la hipofosfatemia y la toxicidad ósea cuando se administra a dosis elevadas. A las dosis habituales no se ha observado esta toxicidad ósea cuando se evaluó como incidencia de fracturas óseas. La mayoría de los descensos de fosfato se resuelven sin dejar el tratamiento antirretroviral, aunque determinados pacientes precisan suplementos de fosfatos.

3. Nefrotoxicidad. A pesar de la seguridad renal observada en los ensayos clínicos más importantes realizados con TDF²⁴, existen datos observacionales que sugieren que este fármaco podría asociarse a nefrotoxicidad mediante tubulopatías que se han presentado en forma de síndrome de Fanconi o de diabetes insípida nefrogénica, y en ocasiones llega a derivar a insuficiencia renal aguda. TDF induce disminución del filtrado glomerular y provoca proteinuria²⁵. En algunos de los pacientes biopsiados con nefrotoxicidad por TDF se ha observado necrosis tubular renal, sin afectación glomerular. La función renal mejora con la retirada del fármaco. Se ha sugerido que la glucosuria normoglucémica, la proteinuria leve y la hipofosfatemia parecen ser signos tempranos y eficaces de la tubulopatía proximal inducida por TDF.

La nefrotoxicidad relacionada con TDF se manifiesta principalmente después de 20 semanas o más de tratamiento.

Esta posible nefrotoxicidad se podría disminuir con un control estricto de la dosis en pacientes con insuficiencia renal previa, y se recomienda una ingesta hídrica adecuada. Es muy aconsejable, y así lo han recomendado las autoridades sanitarias españolas mediante una alerta farmacológica, realizar un seguimiento de la función renal basal de los pacientes a los que se les va a prescribir TDF mediante la determinación de un aclaramiento de creatinina y el fosfato sérico, y también es recomendable determinar la glucosa en orina. Iniciado el tratamiento, se recomienda su determinación cada cuatro semanas durante el primer año y después cada tres meses en todos los pacientes. Se

debe valorar el aumentar la frecuencia de los controles en pacientes con riesgo o historia de insuficiencia renal.

Se ha descrito que esta nefrotoxicidad podría estar aumentada si se asocia TDF con lopinavir (LPV)/ritonavir.

Si la creatinina o la glucosuria aumentan, el aclaramiento de creatinina disminuye a < 50 ml/m o el fósforo disminuye por debajo de $1,5$ mg/dl, se recomienda revalorar a la semana y considerar su retirada si se mantiene el aclaramiento bajo o el fósforo disminuye por debajo de 1 mg/dl.

4. Alteraciones en las pruebas de laboratorio. Elevaciones de CK sin significación clínica, aumento de transaminasas, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y aumento de amilasa sin pancreatitis.

5. Toxicidad mitocondrial. Los datos preclínicos y clínicos sugieren que el riesgo de acidosis láctica es muy bajo para TDF, pero aumenta notablemente cuando se combina con ddl. También presenta menos alteraciones de la grasa corporal que otros ITIAN.

Tenofovir, si es imprescindible usarlo en casos de insuficiencia renal, requiere ajuste de dosis.

Emtricitabina

La emtricitabina (FTC) es un ITIAN estructuralmente similar a 3TC. Se comercializa con el nombre de Emtriva® y existe una presentación farmacológica en la que se encuentra combinado en una pastilla con TDF (Truvada®).

Presentación y dosis. FTC se administra en dosis de 200 mg/día en adultos, y 6 mg/kg/día en niños, por vía oral en una sola dosis al día.

Efectos adversos. Por su poca experiencia clínica, los efectos adversos²⁶ descritos para FTC se basan principalmente en los controles realizados en el curso de ensayos clínicos. Al igual que 3TC, es un fármaco generalmente bien tolerado.

FTC produce toxicidad mitocondrial en menor medida que otros ITIAN como d4T, ddl o AZT, por lo que el riesgo de hiperlactatemia es bastante menor con este fármaco.

En ensayos clínicos realizados, los EA más frecuentes fueron las cefaleas y la intolerancia digestiva (náuseas principalmente), que se presentaron en aproximadamente un 12% de los pacientes y el incremento del apetito que apareció en un 7% ²⁷.

También se ha descrito casos de exantema cutáneo y lipodistrofia.

Como alteraciones de laboratorio destaca la elevación de la CK, la anemia y la neutropenia.

Requiere también ajuste de dosis según aclaramiento de creatinina en casos de insuficiencia renal.

TOXICIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS (ITINAN)

TOXICIDADES DE GRUPO

Los ITINAN también presentan algunos EA comunes a todos los fármacos incluidos en este grupo terapéutico. Entre ellos destacan:

Exantema

Se presenta con los tres fármacos que componen este grupo, aunque es un EA que puede aparecer con todos los FARV. En el caso de los ITINAN se produce un exantema maculopapular que aparece en los primeros días o en ocasiones semanas tras su comienzo. Es más frecuente²⁸ con delavirdina (DLV) (35,4%) que con efavirenz (EFV) (26%) o con nevirapina (NVP) (14,8%). Los casos graves son más frecuentes con DLV (4,4%) que con NVP (1,5%) o EFV (1%).

Potencialmente pacientes⁹ con determinados antígenos de histocompatibilidad pueden presentar riesgo elevado de exantema. El sexo femenino, las razas negras, asiática e hispana (en Estados Unidos) son factores predisponentes para su aparición con NVP. El exantema con EFV es más frecuente en niños.

Como medidas preventivas se recomienda usar NVP a mitad de dosis durante las primeras 2 semanas, para después dar la dosis completa. El uso de corticoides no sólo no ha demostrado eficacia en disminuir su frecuencia, sino que la puede aumentar cuando se usan hasta el incremento de dosis de NVP. Los antihistamínicos no han confirmado efectos positivos o negativos respecto a la incidencia de exantema.

Es importante la advertencia a los pacientes de su posible aparición para que informen a su médico lo antes posible.

Hay autores que desaconsejan²⁸ el uso de un ITINAN cuando se ha producido una erupción cutánea por otro fármaco de la misma familia terapéutica, aunque en algunas comunicaciones recientes²⁹ se indica que se podría usar EFV cuando previamente se ha producido una erupción cutánea con NVP.

Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis tóxica epidérmica

Este EA dermatológico, grave y poco frecuente, se puede producir con todos los ITINAN, aunque también, pero menos frecuentemente, con algunos ITIAN (ABC, ddl y AZT) y con algunos IP (atazanavir [ATV], fosamprenavir [FPV] y LPV/r).

Se podría decir que es un grado mayor de la toxicidad dermatológica de estos medicamentos, que se produce en determinadas circunstancias todavía no bien conocidas. Su frecuencia de aparición es del 0,3% con NVP, 1% con DLV y del 0,1% con EFV.

Los factores predisponentes pueden ser los mismos del exantema, y sobre todo el uso concomitante de corticoides hasta la instauración de dosis plenas en el inicio de tratamiento con NVP. Se deben seguir las mismas normas de prevención que con la erupción cutánea.

Hepatotoxicidad

Este EA también está relacionado en mayor o menor medida con todas las familias de antirretrovirales y todos los fármacos, dado que en el 14% de los pacientes tratados con TARGA se desarrolla algún grado de citólisis³⁰.

La hepatotoxicidad en grado III/IV de los ITINAN se ha establecido en un 15,6% para la NVP y en un 8% para el EFV³¹.

Existen dos patogenias distintas de producción de hepatotoxicidad por los ITINAN, una ligada a fenómenos de hipersensibilidad, que se acompaña de otros síntomas (erupción cutánea) y que está principalmente ligada a NVP y un segundo mecanismo, más general de grupo y que sería por efecto tóxico directo³².

Se ha asociado este EA a la existencia de coinfecciones por virus hepatotropos [virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC)], con el alcoholismo y con el uso concomitante de otros fármacos hepatotóxicos.

Las medidas preventivas más adecuadas son la realización de un seguimiento de las enzimas hepáticas cada tres meses y con mayor frecuencia si el paciente es de riesgo. Es conveniente, y así está recomendado por las autoridades sanitarias mediante una alerta, una mayor frecuencia en el control de transaminasas al inicio de tratamientos con NVP.

En la mayor parte de los casos la hepatotoxicidad de estos fármacos se circunscribe a un aumento asintomático de las transaminasas, que sólo en un pequeño porcentaje aumenta por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad y requiere la suspensión del fármaco.

TOXICIDADES INDIVIDUALES DE LOS ITINAN

Neviparina

La nevirapina (NVP) fue el primer ITINAN aprobado por la FDA, en junio de 1996.

Presentación y dosis. La NVP se presenta en tabletas de 200 mg y en solución oral, de 10 mg/ml para uso pediátrico. Se comercializa con el nombre de Viramune®.

La dosis diaria recomendada en adultos es de 400 mg/día (una tableta de 200 mg dos veces al día, aunque cada vez surge más evidencia de que es posible usar 400 mg una vez al día). Se recomienda empezar con una administración oral escalonada: las dos primeras semanas de tratamiento con dosis de 200 mg/día, para continuar con 400 mg/día.

Reacciones adversas. En general la NVP es un fármaco que a largo plazo es bien tolerado. Sus EA más habituales³³ han sido definidos como EA de grupo, no obstante presenta particularidades en algunos de ellos como en la hepatotoxicidad y presenta también otros específicos menos frecuentes:

1. Sucesos hepáticos sintomáticos. Se ha informado acerca de casos con una frecuencia del 4% global (que varía según estudios del 2,5 al 11%). En mujeres con recuentos de CD4 mayores de 250 células/ μ l antes del inicio del tratamiento con NVP la frecuencia es del 11 frente al 0,9% que presentan las que tienen unos CD4 menores de 250 células/ μ l. En varones, los que tienen un recuento de CD4 mayor de 400 células/ μ l previo al inicio de tratamiento con NVP presentan una incidencia de hepatotoxicidad del 6,3 frente a un 2,3% que presentan los que tienen un recuento menor de 400 células/ μ l

Este riesgo de hepatotoxicidad sintomática es mayor en las primeras semanas, aunque puede producirse hasta pasados los cuatro primeros meses. La mitad de los casos se asocia a exantema y algunos pueden asociarse al síndrome DRES (exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos). Existen estudios que sugieren que el riesgo de hepatitis tóxica directa se incrementa progresivamente durante el tratamiento con NVP.

Son factores de riesgo para la hepatotoxicidad con NVP el sexo femenino, sobre todo en embarazadas, recuento de CD4 previo al inicio del tratamiento mayor de 250 en mujeres y de 400 en varones, aumento basal de transaminasas, coinfecciones con el VHB o VHC, enfermedad hepática alcohólica; concentración elevada de NVP en sangre; y, por último, y causa de contraindicación en estos casos, pacientes sanos cuando se usa como profilaxis postexposición. En pacientes con hepatitis B o C y tratamiento con neviparina quizá sería conveniente un ajuste de dosis, ya que parece que se alcanzan niveles plasmáticos del fármaco más elevados.

Para prevenir la hepatotoxicidad por NVP se aconseja el control de las enzimas hepáticas durante el tratamiento, especialmente durante los seis primeros meses, debiéndose

se realizar determinaciones cada dos semanas en el primer mes, mensualmente durante tres meses siguientes y luego trimestralmente. También se aconseja no usarla en mujeres con CD4 > 250 células/ μ l o en varones con CD4 > 400 células/ μ l, así como determinar AST/ALT si aparece un exantema. Conviene asesorar a los pacientes acerca de los síntomas de hepatitis para interrumpir el tratamiento si apareciesen, y comenzar el tratamiento a mitad de dosis durante dos semanas para disminuir la hepatotoxicidad.

2. Gastrointestinales. Náuseas, diarrea, vómitos.

3. Neurológicas. Fiebre, dolores de cabeza y somnolencia.

4. Osteomusculares. Mialgias.

En caso de insuficiencia renal, NVP no requiere ajuste de dosis.

Efavirenz

Es un ITINAN aprobado por la FDA, en septiembre de 1998 con el nombre comercial en España de Sustiva[®].

Presentación y dosis. EFV se presenta en cápsulas de 50, 100 y 200 mg y en comprimidos de 600 mg. La dosis diaria recomendada para adultos es de 600 mg/día (1 comprimido al día en una sola dosis). En pacientes con menos de 40 kg debe calcularse la dosis en función del peso.

Reacciones adversas. EFV, además de la toxicidad de grupo, como el exantema y la hepatotoxicidad, presenta otros EA, entre los que destacan:

1. Alteraciones sobre el sistema nervioso central. Entre los síntomas del sistema nervioso central y los psiquiátricos que EFV puede producir se ha informado acerca de dolores de cabeza (6%), mareos (9%), alteración de la concentración (10%), alteraciones del sueño (somnolencia, insomnio, pesadillas), amnesia, agitación, confusión, despersonalización, irritabilidad y ansiedad. Hasta el 50% de los pacientes puede presentar algún síntoma.

Estos efectos son más probables durante los primeros días de tratamiento y pueden mejorar si la dosis se toma al acostarse y con el paso de las primeras dos a cuatro semanas, aunque a veces pueden durar más tiempo.

En un porcentaje pequeño de pacientes se ha producido graves cuadros depresivos agudos con ideas o intentos de suicidio; en estos casos puede ser necesario retirar el medicamento. Estos efectos se han descrito fundamentalmente en pacientes con historial de trastorno psiquiátrico o abuso de fármacos. Alrededor del 3%³⁴ de los pacientes en tratamiento con EFV suspendió el tratamiento debido a los síntomas neurológicos o psiquiátricos. Estos cuadros pueden potenciarse cuando el EFV se asocia con drogas psicoactivas y/o alcohol o existe comorbilidad psiquiátrica.

1 Toxicidad de los fármacos antirretrovirales

La patogenia de la toxicidad neuro-psiquiátrica de EFV no está clara.

Para su prevención se recomienda tomar la medicación 2 ó 3 h antes de acostarse, y también se puede tomar el tratamiento con el estómago vacío para disminuir la absorción y reducir la concentración plasmática del fármaco²⁸. Es conveniente realizar controles clínicos rutinarios frecuentes en los primeros meses de tratamiento para el seguimiento de la evolución de estos pacientes, y mantener especial cuidado cuando se usan otros fármacos con toxicidad neuropsiquiátrica como el interferón alfa pegilado.

2. Hiperlipidemia. En menor grado que los IP o d4T. El EFV aumenta el CT y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

3. Alteraciones gastrointestinales. Otros efectos secundarios descritos y que aparecen con menor frecuencia incluyen náuseas (10%), vómitos (7%), diarrea (12%), dolor abdominal o flatulencia.

4. Se ha descrito también pero raramente hematuria; sinusitis; síntomas de resfriado, artralgias y mialgias; pancreatitis; crisis asmáticas; parestesias, síncope, neuralgias, temblores, parosmia y alteraciones de la visión.

Se recomienda que a los pacientes que reciben el fármaco se les controle especialmente los parámetros de la función hepática y el colesterol de forma periódica con vigilancia estrecha y potencial suspensión si las transaminasas superan 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN).

EFV no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal y es teratógeno.

TOXICIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA

TOXICIDADES DE GRUPO

Los IP conllevan también determinados EA asociados a la familia terapéutica. Entre estos destacan como más importantes la lipodistrofia, las alteraciones de los metabolismos glucídico y lipídico y las alteraciones del metabolismo óseo.

Alteraciones de la distribución de la grasa corporal

Como se ha comentado previamente, la lipodistrofia puede manifestarse como:

1. Lipohipertrofia. Acumulación de tejido graso en diferentes localizaciones del cuerpo. Es el patrón más común de lipodistrofia producido por los IP, exceptuando quizá ATV. Suele asociarse a alteraciones del metabolismo lipídico y de la glucosa.

2. Lipoatrofia. Disminución de la grasa subcutánea generalmente en cara y extremidades. Está ligada sobre todo al d4T y en menor medida a otros ITIAN. Los IP no la producen, pero actúan sinérgicamente con los ITIAN³⁵ en su patogenia.

3. Patrón mixto. Que combina ambas y es más frecuente.

La lipohipertrofia se asoció al uso de los IP, al describirse poco después de la introducción en la práctica clínica de estos fármacos, y se asocia con la duración del tratamiento.

Su patogenia no está claramente definida, y predispone a padecerla un bajo índice de masa corporal basal.

Para prevenirla es imprescindible una dieta adecuada, dependiendo su composición de las alteraciones metabólicas basales, y un ejercicio aeróbico y de resistencia⁹.

Alteraciones del metabolismo de la glucosa

La resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y la DM son EA que se producen con los IP, y que forman parte de un síndrome plurimetabólico que incluye la lipodistrofia y las alteraciones del metabolismo de los lípidos y del metabolismo óseo⁹.

Hasta un 3-5% de los pacientes tratados pueden desarrollar una DM semanas o meses después del inicio del TARV.

1 Toxicidad de los fármacos antirretrovirales

Los antecedentes familiares de DM, la obesidad, el embarazo o la existencia de hiperglucemias previas son factores predisponentes.

Se puede prevenir con dietas y ejercicio físico, así como con un seguimiento de la glucemia basal que permita un descubrimiento temprano.

Alteraciones del metabolismo lipídico

Todos los IP, excepto ATV, producen aumento del CT, el cLDL, los TG y disminución del cHDL. Este EA puede presentarse “según series” en hasta un 75% de los pacientes tratados con IP.

Las alteraciones del metabolismo lipídico tienen un origen multifactorial³⁶ que no está perfectamente caracterizado.

Son factores de riesgo la existencia de hiperlipidemia previa y el uso de determinados fármacos, de los cuales el LPV y nelfinavir (NFV) son los más asociados, y el que menos lo produce (o no lo produce) es el ATV.

Preventivamente, sólo se puede realizar una monitorización basal del perfil lipídico, para posteriormente realizarlo cada tres meses. Se deben recomendar medidas higiénico-dietéticas.

Efectos cardiovasculares

Existen estudios en los que la duración del TARGA es un factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica, con un aumento del riesgo de infarto del 26% durante los primeros 4-6 años³⁷. Este riesgo cardiovascular se ha asociado al uso de los IP y no a los ITINAN. Se produce con casi todos los IP, excepto quizá con el ATV, aparece meses o años después del inicio del tratamiento y asociado a los trastornos metabólicos que producen estos fármacos.

Son factores de riesgo⁹ los mismos que para la población general, o sea el tabaquismo, la obesidad y el perímetro abdominal, la hipertensión, la DM, las dislipidemias y los antecedentes personales y familiares de episodios cardiovasculares.

La prevención consiste principalmente en la valoración del riesgo cardiovascular basal y durante el tratamiento del paciente, en el diagnóstico y tratamiento de los EA metabólicos, la modificación de los hábitos higiénico-dietéticos (tabaquismo, obesidad, alimentación y ejercicio físico), y la no instauración de pautas con estos fármacos, si el riesgo cardiovascular basal del paciente es alto.

Alteraciones del metabolismo óseo

Los IP producen diversas osteopatías, entre las que destaca la osteopenia/osteoporosis y la osteonecrosis. Se ha demostrado mayor frecuencia de osteopenia y osteoporosis

en pacientes infectados por el VIH no tratados que en grupos control³⁸, y mayor frecuencia todavía de osteoporosis en tratados (21 frente a 6% en grupo de referencia) y de osteopenia en pacientes tratados con IP (50%). La osteonecrosis sintomática se estima entre el 0,080 y el 1,33%.

Existen múltiples factores de riesgo⁹, tanto asociados al metabolismo óseo (estados de hipercoagulabilidad), como a la infección VIH (infección directa de las células osteogénicas, duración de la infección). También son factores de riesgo el tipo de FARV (especialmente asociado a saquinavir), la duración del TARGA, la existencia de otros EA (lipoatrofia, acidosis láctica, DM, dislipidemias), así como las características basales del paciente (edad, hipogonadismos, baja densidad ósea previa, bajo peso o IMC, ejercicio, tabaco y alcohol y uso de esteroides o acetato de megestrol).

Sólo se puede realizar prevención para corregir los factores de riesgo, sobre todo la reducción del uso de esteroides y la recomendación de medidas higiénico-dietéticas. No se recomienda realizar un DEXA (densitometría ósea doble) preventivo excepto cuando los factores de riesgo sean elevados, en infectados de larga duración o en tratamientos prolongados con IP.

Alteraciones en la esfera sexual

Se ha asociado el uso de IP con la disfunción eréctil³⁹. Este EA ha aparecido en algunas series en hasta el 19%⁴⁰ de los pacientes, asociado habitualmente al uso de IP. En mujeres también se ha descrito una mayor proporción de menopausia temprana y de disfunciones sexuales⁴².

Episodios de hemorragia en pacientes hemofílicos

Este es un EA poco frecuente²⁸, que se produce cuando se usan los IP en pacientes hemofílicos. Si es posible se debe evitar los IP, o en su caso realizar el seguimiento de la coagulación y hemorragias del paciente.

TOXICIDADES INDIVIDUALES DE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Saquinavir

Fue aprobado por la FDA para su uso en combinación con ITIAN a finales de 1995, y así es el primer IP aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH.

Presentación y dosis. En principio se formuló como cápsulas de gelatina dura (CGD) Invirase®. En noviembre de 1997, la FDA aprobó una nueva formulación de SQV que presenta una biodisponibilidad mejor que la cápsula dura: cápsulas blandas de gel (CGB) Fortovase®. Hay por lo tanto dos formulaciones diferentes del mismo fármaco, con características farmacológicas distintas.

Las recomendaciones actuales no aconsejan la prescripción de SQV sin potenciar con ritonavir, por lo que su presentación en cápsula blanda ha caído en desuso. Actualmente se recomienda SQV/RTV 1.000/100 mg 2 veces al día, que con la nueva presentación de Invirase® 500 supondría 2 pastillas más 100 mg de ritonavir cada 12 h. SQV también se puede combinar en regímenes de doble potenciación.

Reacciones adversas. Se puede confirmar que SQV es un fármaco con aceptables perfiles de tolerabilidad y seguridad.

La mayoría de los efectos secundarios⁴² fueron de muy leve intensidad y se encontraron como más frecuentes los siguientes:

1. Efectos adversos gastrointestinales. Diarrea (16%), náuseas (10%), molestias abdominales (6%), flatulencia (5%) y vómitos (3%). Se ha demostrado una mayor frecuencia de estos EA en los pacientes tratados con SQV en CGD que en los tratados con SQV en CGB⁴³. Entre los EA graves encontramos una frecuencia del 5% en los pacientes tratados con SQV en CGB y del 2% con SQV en CGD.

No existen factores de riesgo para estos EA, y pueden afectar a todos los pacientes. Puede ayudar a disminuirlos la ingestión del fármaco con alimentos e incluso en algunos casos el administrar antidiarreicos o antieméticos.

2. Sistema nervioso. Cefalea (4%), astenia (4%) y depresión. Se ha descrito otras muchas reacciones adversas muy poco comunes, como confusión, ataxia, debilidad, alteración del gusto y alteración de la libido.

3. Efectos secundarios infrecuentes son: anemia hemolítica, erupción cutánea (incluso síndrome de Stevens-Johnson), neuropatía periférica, ulceración de la mucosa oral, crisis convulsivas, aumento de los valores de transaminasas, tromboflebitis,

trombocitopenia, exacerbación de enfermedad hepática crónica, poliartritis, nefrolitiasis y pancreatitis.

4. Efectos secundarios de laboratorio. Pueden aparecer hipertransaminemia (se ha descrito un 6% de hepatotoxicidad²⁹ mayor en coinfectados por virus hepatotropos) que puede ser marcada, hiperbilirrubinemia, elevaciones de CK o amilasa y trombocitopenia.

Indinavir

El indinavir (IND) fue aprobado por la FDA para utilizar en combinación con ITIAN en marzo de 1996. Es un fármaco cuyo uso ha descendido notablemente. Su nombre comercial es Crixivan[®].

Presentación y dosis. Se presenta en forma de cápsulas de 400 y 200 mg de IND. La dosis aprobada es de 800 mg por vía oral cada 8 h, pero actualmente sólo se recomienda su uso en dosis de 800 mg cada 12 h potenciado con 100 mg de ritonavir.

Reacciones adversas. Entre los efectos adversos⁴⁴ que se han observado y atribuido a indinavir destacan:

1. Nefrolitiasis. La nefrolitiasis con clínica o no, se ha producido en el 12,4% de los pacientes (del 4,7 al 34,4%) de los que alrededor del 9,2%⁴⁶ suspendió IND.

Son factores predisponentes los antecedentes de nefrolitiasis, una escasa ingesta hídrica, los valores plasmáticos de IND elevados y las temperaturas ambientales calurosas⁴⁶.

La aparición de esta reacción adversa se puede limitar con abundante hidratación y suspendiendo la toma de IND durante 1-3 días o definitivamente si no se soluciona el problema. Es conveniente realizar un seguimiento.

2. Insuficiencia renal. IND puede producir nefrotoxicidad meses después de iniciado el tratamiento, habitualmente en pacientes con antecedentes de enfermedad renal o que usan otros fármacos nefrotóxicos concomitantemente. Se puede prevenir esta nefrotoxicidad con una ingesta adecuada de agua, evitando usar el fármaco con otros nefrotóxicos, realizando un seguimiento de la creatinina sérica y realizando análisis de orina que nos puedan alertar precozmente. No es necesario el ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal.

3. Hepatitis. Se han descrito casos de hepatitis con IND. Se pueden encontrar elevaciones de las enzimas hepáticas en los controles rutinarios hasta en un 1% de los tratados. Igualmente puede existir hiperbilirrubinemia, con bilirrubina total > 2,5 mg/dl, con predominio de un aumento de la bilirrubina indirecta. La mayoría de los pacientes puede seguir con su tratamiento sin reducir dosis y los valores recuperan de forma gradual la normalidad. En los casos de insuficiencia hepática leve o moderada es necesario reducir las dosis de IND. En los pacientes con cirrosis la dosis de IND debe ajustarse.

4. Anemia hemolítica aguda. Se ha descrito algunos casos graves; se manifiesta fundamentalmente por cansancio y aparece un aumento de hemorragias espontáneas en estos pacientes. Se recomienda suspender el tratamiento con IND.

5. Efectos adversos musculoesqueléticos. Mialgia y dolor de espalda en el 1% y aumento de la CK en el 6% de los pacientes en tratamiento. En raras ocasiones, rabdomiólisis, particularmente en combinación con análogos de nucleósidos.

Otros EA leves pero frecuentes son: náuseas (35%), cefalea (25%), diarrea (24%), fatiga (24%), exantema (19%), alteraciones del gusto (19%), sequedad de piel (16%), dolor abdominal (14%), vómitos (11%), mareo (10%), dispepsia (10%), meteorismo (8%), insomnio (7%), prurito (7%) y otros.

Nelfinavir

Fue aprobado por la FDA en marzo de 1997. Su nombre comercial es Viracept®.

Presentación y dosis. Se presenta en comprimidos de 250 mg de NFV. NFV se administra por vía oral: la dosis recomendada en adultos es de 750 mg de NFV (3 comprimidos de 250 mg) tres veces al día, o 1.250 mg (5 comprimidos de 250 mg) cada 12 h.

Reacciones adversas. NFV es habitualmente un fármaco bien tolerado. De forma global solamente alrededor del 3,5% de los pacientes que toman NFV interrumpen el tratamiento.

Entre los EA⁴⁷ que se ha observado atribuidos a NFV destacan:

1. Efectos adversos gastrointestinales. NFV produce diarrea en el 15-30% de los casos, habitualmente moderada. Se puede tratar con antidiarreicos e incluso prevenirla con suplementos de fibra, probióticos y L-glutamina⁴⁸. En los casos más graves puede ser necesario suspender el tratamiento (menos del 2% de los casos). También se han registrado casos de flatulencia, dolor abdominal, astenia, fatiga y náuseas, aunque en porcentajes menores al 4%.

2. Efectos adversos musculoesqueléticos. Mialgia y dolor de espalda en el 1% y aumento de la CK en el 6% de los pacientes en tratamiento. En raras ocasiones rabdomiólisis, particularmente en combinación con análogos de nucleósidos.

3. Hematológicas. Disminución de neutrófilos en el 4% de los pacientes tratados, anemia 1%. En pacientes hemofílicos se han observado hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis.

4. Hepatobiliares. Se puede observar alteración de las enzimas hepáticas (3%), y excepcionalmente hepatitis por lo que se debe controlar la función del hígado.

5. Oculares. En menos del 2%, puede aparecer iritis aguda, sensación de quemazón y conjuntivitis.

Lopinavir/ritonavir

El lopinavir es un inhibidor de las proteasas del VIH-1 y VIH-2. Tiene un efecto aditivo con algunos inhibidores de la transcriptasa inversa (p. ej., zidovudina, zalcitabina, didanosina). Ha sido comercializado con el nombre de Kaletra® y está potenciado en la misma cápsula con ritonavir. Se ha comercializado recientemente una nueva presentación en forma de comprimidos con 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir.

Presentación y dosis. LPV está disponible en cápsulas de 133,3 mg de LPV y 33,3 mg de ritonavir, por lo que el tratamiento habitual es de 400/100 cada 12 h, o lo que es igual, la toma de 3 cápsulas cada 12 h. Se está evaluando la posibilidad de realizar monodosis diaria con tratamientos de 800/200 mg de LPV/ritonavir (LPV/r). Se va a comercializar una nueva presentación en forma de comprimidos con 200 mg de LPV y 50 mg de ritonavir.

La solución oral de LPV contiene 80 mg de LPV y 20 mg de ritonavir por mililitro, y contiene un 42,4% de alcohol.

Efectos adversos. Entre los EA⁴⁹ particulares de LPV/r encontramos:

1. Gastrointestinales. Son los EA más frecuentes⁵⁰. Se observó en un 20% de los pacientes diarrea. Otros EA que aparecieron fueron en un 15% náuseas, 2% vómitos, 2% dolor abdominal, y 2% flatulencia. En caso de diarrea se recomienda un seguimiento cuidadoso, ya que existe la posibilidad de que se vea afectada la absorción y la eficacia del ritonavir y otros medicamentos. En los casos que se presentan con vómitos intensos se puede afectar la función renal. Puede darse suplementos⁴⁸ de fibra o probióticos como cuando la produce NFV.

Las medidas preventivas son las indicadas para otros fármacos con el mismo EA.

2. Dermatológicos. Pueden aparecer erupciones exantemáticas (1-10%), prurito y urticaria.

3. Otros. Astenia (4%), cefalea (3%), depresión. Excepcionalmente pueden aparecer (< 1%) sueños anormales, agitación, ansiedad, insomnio (1-10%), confusión, temblores, etc. En pacientes adultos, a diferencia de los niños es raro que aparezcan infecciones (otitis media, bronquitis, sinusitis, forunculosis).

4. Alteraciones de laboratorio. Dentro de las anomalías de laboratorio características de los IP, LPV/r presentaban hipertrigliceridemia, hipercolesterinemia total y aumento de la gammaglutamil transferasa (GGT) grado 3 o 4 en más del 10% de los pacientes. También puede producir alteraciones de las pruebas de función hepáticas (transaminasas) en un 1-10% de los pacientes, pero son raros los abandonos por esta causa y elevaciones de la amilasa (<1% de pancreatitis incluyendo a los que presentaban hipertrigliceridemias).

Atazanavir

Atazanavir (ATV) es un fármaco que inhibe la proteasa del VIH de forma muy selectiva y fue aprobado por la FDA en junio de 2003 y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en septiembre de 2004. Se comercializa con el nombre de Reyataz®.

Presentación y dosis. ATV está disponible en cápsulas de 150 y 200 mg. La pauta recomendada en pacientes sin tratamiento previo son 2 cápsulas de 200 mg/24 h. En pacientes en rescate se aconseja 2 cápsulas de 150 mg potenciado con 100 mg de ritonavir diarios. La EMA aprobó la comercialización del ATV en septiembre de 2004, pero exclusivamente para pacientes pretratados a las dosis mencionadas, 300 mg potenciado con ritonavir.

Efectos secundarios. ATV es un fármaco seguro que se tolera bien. Entre los EA⁵¹ más frecuentes encontramos:

1. Generales (1-10%). Astenia, fatiga.

2. Gastrointestinales. Comparados con otros IP fueron menos frecuentes con ATV. Entre el 1 y el 10% se observó náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia.

3. Hepatobiliares. El principal EA de atazanavir es la elevación de la bilirrubina indirecta que ocurre aproximadamente en un grado 3 ó 4 en un tercio de los pacientes tratados⁵². En estudios clínicos, un 7-10% de los pacientes desarrolla ictericia, incluso en algunos casos escleral, aunque rara vez es causa de suspensión del tratamiento (< 1%). En el 1% de los casos puede aparecer hepatitis. La hiperbilirrubinemia y la ictericia son más frecuentes cuando se usan 300 mg de ATZ potenciado con 100 mg de ritonavir.

4. Cardiovasculares. ATV produce en algunas ocasiones aumento del espacio PR en el electrocardiograma (EC) y en ocasiones puede producir bloqueo auriculoventricular.

5. Dermatológicos (1-10%). Erupciones exantemáticas (0-1%), prurito, urticaria.

6. Musculoesqueléticos (0-1%). Artralgia, atrofia muscular y mialgia.

7. Neuropsiquiátricos (1-10%). Cefalea, insomnio y síntomas neurológicos periféricos. Menos frecuentemente pueden aparecer sueños anormales, confusión, somnolencia, alteraciones del sueño, ansiedad o depresión, y raramente alteraciones de la marcha.

8. Metabolismo (1-10%). El ATV es el IP con un perfil más favorable respecto a las alteraciones del metabolismo lipídico, su favorable efecto está bien documentado en los estudios en los que se ha comparado con otros IP como el NFV y LPV/r. También se ha documentado que los pacientes que cambiaron de NFV a ATV mejoraron su perfil lipídico, el colesterol total se redujo de 202 a 169 mg/dl y los TG de 127 a 102 mg/dl en las 24 primeras semanas tras el cambio. También ATV es el IP que presenta menor incidencia de efectos cardiovasculares.

9. Anomalías de laboratorio. Además de la hiperbilirrubinemia, más del 5% de los pacientes pueden presentar elevaciones de amilasa (12%) CK (7%) transaminasas y lipasa.

Fosamprenavir

El amprenavir (APV) (Agenerase®) es un inhibidor no peptídico de la enzima de la proteasa aspártica del VIH. La actividad antiviral de APV es específica para el VIH.

Aprobado por la FDA en abril de 1999. En el 2005 se presentó una nueva forma galénica, un profármaco, fosamprenavir (FPV) que se ha comercializado con el nombre de Telzir®.

Presentación y dosificación. Se presenta en forma de comprimidos de 700 mg y como suspensión oral con 50 mg/ml. Se administra en dosis de 700 mg, potenciado con 100 mg de ritonavir cada 12 h. No se recomienda el uso sin ritonavir.

Reacciones adversas. FPV se tolera bien, sus EA en la mayoría de los casos fueron de carácter leve o moderado, de aparición temprana y rara vez limitante del tratamiento. Los EA⁵⁴ más frecuentes fueron:

1. Gastrointestinales. Son los más frecuentes, sobre todo la diarrea. También fueron frecuentes las náuseas⁵⁴ (31%), los vómitos (11%), el dolor abdominal (4%) y la flatulencia (10%).

2. Dermatológicos. Puede aparecer en el tratamiento con FPV una reacción de hipersensibilidad junto a erupción cutánea. En general, es de carácter leve o moderado, con o sin prurito, y aparece durante la segunda semana del tratamiento. Se suele curar de forma espontánea en el espacio de dos semanas sin tener que interrumpir el tratamiento con APV. Se ha observado mayor incidencia entre los tratados con APV en combinación con EFV. Los pacientes con un número de CD4 bajo y el sexo femenino conferían un mayor riesgo de desarrollar erupción cutánea a APV. Muy raramente estas erupciones son graves (< 1%), tipo síndrome de Stevens-Johnson.

3. Alteraciones generales. Es frecuente la aparición de astenia.

4. Neuropsiquiátricas. También se ha descrito dolores de cabeza, mareos, fatiga, parestias periorales (entumecimiento y picores), alteraciones del sueño, alteraciones del estado del ánimo (3%) y alteraciones depresivas (3%).

5. Anomalías de laboratorio. Las anomalías más comunes del laboratorio son la hipertrigliceridemia (4%), la elevación de la AST (3,1%), elevación de la ALT (2,8%), hiperbilirrubinemia (0,6%) y aumento de la lipasa. Elevaciones grado 3 ó 4 de colesterol fueron muy raras (< 1%).

Tipranavir

Tipranavir (TPV) es un nuevo inhibidor de la proteasa que, a diferencia del resto de los comercializados hasta ahora, es un análogo no peptídico.

Presentación y dosis. TPV se presenta en forma de CGB de 250 mg con el nombre comercial de Aptivus®. La dosis recomendada es de 500 mg junto a 200 mg de ritonavir dos veces al día.

Efectos secundarios. Existe poca experiencia clínica con TPV y los efectos secundarios descritos hasta ahora son los hallados en los ensayos clínicos. Los más frecuentes⁵⁵, excluidos los de grupo, son:

1. Gastrointestinales. Diarrea (4,2%), náuseas (2,8%), vómitos (1,4%), flatulencia, dolor abdominal y disminución del apetito. La diarrea es el efecto secundario más frecuente y ocurre hasta en un porcentaje elevado de casos. Es el motivo de abandono más frecuente, si bien en la mayoría de ocasiones cede de forma espontánea. Su prevención es la ya comentada con otros fármacos.

2. Hepatotoxicidad. TPV provoca un aumento de las transaminasas hasta en un 10% de los pacientes. En el estudio RESIST el 9,7% de los pacientes presentó elevación de ALT grado III/IV. Esta elevación era mayor de una manera estadísticamente significativa en pacientes coinfectados por el VHB o VHC, en los que presentaban cifras basales elevadas de transaminasas y en los que presentaban cifras de CD4 > 200 células/ μ l. Se recomienda realizar un seguimiento de la función hepática y prestar especial atención a los pacientes con factores de riesgo.

3. Otros. Cefalea (2,8%), insomnio, fiebre y tos.

4. Anomalías de laboratorio. TPV produce con elevada frecuencia (> 20%) un aumento de los TG, pero no suele producir aumento del CT.

TOXICIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA FUSIÓN

Enfuvirtide

Enfuvirtide (T-20) es el primer inhibidor de la entrada disponible para el tratamiento del VIH-1. La característica que diferencia a este fármaco de otros FARV es su mecanismo de acción, de diana extracelular, lo que hace que su perfil de resistencias sea distinto al del resto de antirretrovirales, por lo que es una alternativa al tratamiento de los pacientes que presenten cepas virales multirresistentes. Se comercializa con el nombre de Fuzeon®.

Presentación y dosis. T-20 se dispensa en viales que proporcionan cada uno de ellos 108 mg en polvo blanco, que equivale a 90 mg una vez se ha reconstituido con el vial de agua estéril que se utiliza para su disolución. La administración debe hacerse por vía subcutánea profunda en abdomen, y hay que evitar la zona del cinturón y cara externa de brazos y muslos. Se debe alternar las zonas de punción para disminuir las reacciones locales.

La dosis más idónea hasta el momento y con mejor relación entre eficacia y seguridad es de 90 mg/12 h administrados de forma subcutánea.

Reacciones adversas. T-20 presenta un patrón de EA diferente en muchos aspectos al resto de los FARV. Sin duda las reacciones locales en el punto de la inyección son el EA más frecuente. Entre sus efectos secundarios⁵⁶ encontramos:

1. Reacciones locales. Eritema, prurito, nódulos, dolor, equimosis y, más infrecuentemente, abscesos. Estos EA aparecen desde el principio del tratamiento y, aunque suelen ser de carácter leve o moderado, afectan a casi todos los pacientes. Puede ser la causa del abandono del tratamiento en un 3% de los pacientes. Sólo un 10% de ellos necesita analgésicos al estar limitadas sus actividades habituales. No existen factores predisponentes, excepto la existencia de neuropatía previa.

Para su prevención es útil educar al paciente en técnicas correctas de administración del fármaco, y usar técnicas estériles, comprobar que la temperatura de la solución sea igual a la del ambiente, cambiar el lugar de la inyección, y evitar su administración en zonas con poca grasa subcutánea o con lesiones.

2. Efectos adversos generales. Náuseas, diarrea y astenia⁵⁷ son los síntomas adversos más frecuentes con T-20.

3. Infecciones. Los pacientes en tratamiento con T-20 presentan tasas más altas de neumonía, aunque son necesarios más datos que confirmen estas tasas mayores. También

1 Toxicidad de los fármacos antirretrovirales

pueden presentar otras infecciones como sinusitis, candidiasis, herpes simple, papilomas o gripe.

4. Reacción de hipersensibilidad. Poco frecuente (< 1%). Se manifiesta con erupción cutánea y síntomas generales, como hipotensión, hipertransaminemia, náuseas y vómitos.

5. Trastornos neuropsiquiátricos. Más del 10% de los pacientes presentan neuropatía periférica. Más raramente (< 10%) presentan ansiedad, irritabilidad, temblores e hipotensión.

6. Otros efectos adversos. Más del 10% de los pacientes refieren pérdida de peso, y menos del 10% de los pacientes en los estudios han presentado náuseas y vómitos, linfadenopatías, anorexia, insomnio frecuente junto con depresión y ansiedad de forma menos habitual, cefalea frecuente, también alteraciones del gusto, mareos y neuropatía periférica o de síndrome de Guillain-Barré, insuficiencia renal, trombosis, tromboflebitis y hematuria.

7. Anomalías de laboratorio. Raramente se produce elevación de enzimas hepáticas, hiperamilasemia, hipertrigliceridemia, anemia y neutropenia. También aparecen aumentos de CK y lipasa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Situación de la epidemia de SIDA. Diciembre de 2005. Disponible en: <http://www.onusida.org.co/documentos/situaciondelaepidemiadesida2005.pdf>
2. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1987;317:185-91.
3. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1987;317:192-7.
4. D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *AIDS.* 2000;14:499-507.
5. Estudio Transversal (junio de 1998) sobre la sanidad penitenciaria española. Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Observatorio español sobre drogas: informe 3 (1999). Población Penitenciaria: Indicadores de prisiones. Plan Nacional sobre drogas. [Consultado 23.12.03]. Disponible en: <http://www.mir.es/pnd/observa/html/penint.htm>
6. Saiz de la Hoya P, Bedia M, Murcia, J, Cebriá J, Sánchez-Payá J, Portilla J. Factores predictivos de infección por el VIH, VHC y coinfección en la población reclusa de una prisión española. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:53-7.
7. Falco V, Rodriguez D, Ribera E, Martinez E, Miro JM, Domingo P, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002;34:838-46.
8. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH (octubre de 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:564-642.
9. Polo R, Galindo MJ, Martínez E, Álvarez J, Arevalo JM, Asensi V, et al. Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:77-80.
10. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS.* 2004;18:1029-36.
11. Semba RD, Gray GE. The pathogenesis of anemia during human immunodeficiency virus infection. *J Investig Med.* 2001;49:225-39.
12. Ficha técnica zidovudina (Retrovir®).

13. Simpson DM, Katzenstein DA, Hughes MD, Hammer SM, Williamson DL, Jiang Q, et al. Neuromuscular function in HIV infection: analysis of a placebo-controlled combination anti-retroviral trial. AIDS Clinical Group 175/801 Study Team. AIDS. 1998;12:2425-32.
14. Ficha técnica didanosina (Videx®).
15. Saint-Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. AIDS. 1999;13:2188-9.
16. Ficha técnica estavudina (Zerit®).
17. Ficha técnica lamivudina (Epivir®).
18. Van Leeuwen R, Katlama C, Kitchen V, Boucher CA, Tubiana R, McBride M, et al. Evaluation of safety and efficacy of 3TC (lamivudina) in patients asymptomatic or mildly symptomatic HIV infection: a phase I/II study. J Infect Dis. 1995;171:1166-71.
19. Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, Harris M, Montessori V, O'Shaughnessy MV, Montanera JS. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. AIDS. 2001;15:231-9.
20. Kessler HA, Johnson J, Follansbee S, Sension MG, Mildvan D, Sepulveda GE, et al. Abacavir expanded access program for adult patients infected with human immunodeficiency virus type 1. Clin Infect Dis. 2002;34:535-42.
21. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, et al; CNA30027 Study Team; CNA30032 Study Team. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. Pharmacogenomics. 2004;5:203-11.
22. Ficha técnica abacavir (Ziagen®).
23. Ficha técnica tenofovir (Viread®).
24. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med. 2006;354:251-60.
25. Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. AIDS. 2005;19:93-5.
26. Ficha técnica emtricitabina (Emtriva®).
27. Richman D. Antiretroviral activity of emtricitabine, a potent nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Antivir Ther. 2001;2:83-8.
28. Departamento de Salud y servicios humanos de los Estados Unidos de América (DHSS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Abril de 2005. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=7&ClassID=1>
29. Manosuthi W. Prevalence and risk factors of rash from in HIV-infected patients with preceding nevirapina-associated rash. Abstract H-343. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC: 2005

30. Rodríguez-Rosado R, García-Samaniego J, Soriano V. Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1998;12:1256.
31. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*. 2002;35:182-9.
32. Martínez E, Blanco J, Arnaiz J, Pérez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A, et al. Hepatotoxicity in HIV-1 infected patients receiving nevirapina-containing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15:1261-8.
33. Ficha técnica nevirapina (Viramune®).
34. Ficha técnica efavirenz (Sustiva®).
35. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS*. 2003;17 Suppl 1:S141-8.
36. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, 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;37:613-27.
37. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Data collection on adverse events of anti-HIV drugs (DAD) study group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993-2003.
38. Glesby MJ. Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2003;37(Suppl 2):91-5.
39. Sollima S, Osio M, Muscia F, Gambaro P, Alciati A, Zucconi M, et al. Protease inhibitors and erectile dysfunction. *AIDS*. 2001;15:2331-3.
40. Collazos J, Martínez E, Mayo J, Ibarra S. Sexual dysfunction in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:322-6.
41. Schrooten W, Colebunders R, Youle M, Molenberghs G, Dedes N, Koitz G, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS*. 2001;15:1019-23.
42. Ficha técnica saquinavir (Invirase®).
43. Perry CM, Noble S. Saquinavir soft-gel capsule formulation. A review of its use in patients with HIV infection. *Drugs*. 1998;55:461-86.
44. Ficha técnica indinavir (Crixivan®).
45. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team*. *N Engl J Med*. 1997;337:725-33.
46. Martínez E, Leguizamon M, Mallolas J, Miro JM, Gatell JM. Influence of environmental temperature on incidence of indinavir-related nephrolithiasis. *Clin Infect Dis*. 1999;29:422-5.

47. Ficha técnica nelfinavir (Viracept®).
48. Heiser CR, Ernst JA, Barrett JT, French N, Schutz M, Dube MP. Probiotics, soluble fiber, and L-Glutamine (GLN) reduce nelfinavir (NFV)- or lopinavir/ritonavir (LPV/r)-related diarrhea. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)*. 2004;3:121-9.
49. Ficha técnica lopinavir/r (Kaletra®).
50. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2003;63:769-802.
51. Ficha técnica atazanavir (Reyataz®).
52. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:1011-9.
53. Ficha técnica fosamprenavir (Telzir®).
54. Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naive patients with HIV infection. *Drugs*. 2004;64:2101-24.
55. Rodríguez-French A, Boghossian J, Gray GE, Nadler JP, Quinones AR, Sepulveda GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:22-32.
56. Ficha técnica Enfuvirtide (Fuzeon®).
57. Trottier B, Walmsley S, Reynes J, Piliro P, O'Hearn M, Nelson M, et al. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:413-21.

