

Estrategias farmacológicas para facilitar la adherencia a la terapia antirretroviral altamente activa

Oneyda Clapé-Laffita^a

Pharmacological strategies to improve the adherence to highly active antiretroviral therapy

Background: adherence to antiretroviral therapy is an important factor in achieving human immunodeficiency virus suppression. The aim was to apply a pharmacological strategy, based in pharmacokinetics measures for improvement the adherence to antiretroviral therapy.

Methods: it was done a descriptive study during eight months, in 75 human immunodeficiency virus positive patients with clinical and social criteria for highly active antiretroviral therapy in Opuwo, Namibia. Pharmacological aspects such as major side effects and dangerous drug-drug interactions were evaluated. Descriptive statistics analysis was applied.

Results: three minor side effects were detected (two for efavirenz and one for nevirapine), and one major side effect for stavudine/lamivudine. Dangerous drug interactions were avoided doing pharmacokinetics measures with efavirenz, stavudine/lamivudine and zidovudine; and between nevirapine and fluconazol or ketoconazol.

Conclusions: the adherence to highly active antiretroviral therapy was improvement with the application of the proposal pharmacological strategy to avoid side effects and dangerous drug interactions.

Key words

antiretroviral therapy, highly active
adverse effects

La *adherencia* se refiere al proceso por el cual un paciente toma su medicación de acuerdo con el horario prescrito y es seguido con visitas médicas. En la práctica clínica, abarca todos los factores necesarios para mantener o restaurar la defensa inmune que requiere este tratamiento continuado.

Específicamente en los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), la adherencia a la terapia antirretroviral es fundamental para lograr la supresión del virus de la inmunodeficiencia humana. En la terapia antirretroviral altamente activa, los fármacos más usados en el sector público son la estavudina, la lamivudina, la nevirapina, el efavirenz, la zidovudina y el tenofovir.^{1,2} Para facilitar la adherencia al tratamiento, se debe informar sobre los efectos adversos y las interacciones medicamentosas riesgosas.

Las reacciones adversas de la terapia antirretroviral pueden ser farmacoespecíficas y claseespecíficas, a corto o largo término, menores, moderadas o potencialmente fatales. Así, las interacciones medicamentosas pueden ser en fase farmacocinética (interacciones medicamento-alimento) o en fase farmacológica (interacciones medicamento-medicamento, en los cuales los fármacos pueden ser sustratos, inhibidores o inductores de enzimas).^{3,4}

Se realizó esta investigación con el objetivo de aplicar estrategias basadas en medidas farmacocinéticas, para una correcta adherencia a la terapia antirretroviral altamente activa y con ello evitar los efectos adversos y las interacciones medicamentosas riesgosas.

Métodos

Este estudio lo realizó personal farmacéutico cubano en el Hospital de Opuwo, en Namibia, durante ocho meses (octubre de 2005 a mayo de 2006), en 75 pacientes positivos al virus de la inmunodeficiencia humana, con criterios clínicos y sociales para recibir antirretrovirales altamente activos. Se analizaron los efectos adversos y las interacciones medicamentosas.

Estas variables fueron aplicadas en los niños y en los adultos (incluidas las mujeres embarazadas) para las combinaciones de los fármacos antirretrovirales más comunes en el sector público: estavudina, lamivudina, nevirapina, efavirenz, zidovudina y tenofovir:

- *Combinación 1:* 30 mg de estavudina-150 mg de lamivudina-200 mg de nevirapina.
- *Combinación 2:* 40 mg de estavudina-150 mg de lamivudina-200 mg de nevirapina.
- *Combinación 3:* 300 mg de zidovudina-150 mg de lamivudina-200 mg de nevirapina.
- *Combinación 4:* 30 mg de estavudina-150 mg de lamivudina-600 mg de efavirenz.

Introducción: la adherencia a la terapia antirretroviral es un factor importante para suprimir el virus de la inmunodeficiencia humana. El propósito de la investigación que se presenta fue aplicar estrategias farmacológicas basadas en medidas farmacocinéticas para facilitar la adherencia a la terapia antirretroviral.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo durante ocho meses, con 75 pacientes positivos al virus de inmunodeficiencia humana, con criterios clínicos y sociales para una terapia antirretroviral altamente activa, en Opuwo, Namibia. Se analizaron aspectos farmacológicos como la no existencia de efectos adversos graves ni interacciones medicamentosas riesgosas. El análisis de resultado fue realizado con estadística descriptiva.

Resultados: fueron detectados tres efectos adversos leves (dos para efavirenz y uno para nevirapina) y uno grave para estavudina/lamivudina. Se evitaron las interacciones medicamentosas riesgosas aplicando medidas farmacocinéticas con efavirenz, estavudina/lamivudina y zidovudina; así como entre nevirapina y fluconazol (o ketoconazol).

Conclusiones: la adherencia a la terapia antirretroviral altamente activa se facilitó al aplicar las estrategias farmacológicas propuestas y se evitaron efectos adversos e interacciones medicamentosas riesgosas.

Palabras clave

terapia antirretroviral altamente activa
efectos adversos

Resumen

- **Combinación 5:** 300 mg de zidovudina-150 mg de lamivudina-600 mg de efavirenz.
- **Combinación 6:** 300 mg de zidovudina-150 mg de lamivudina (posviolación sexual).
- **Combinación 7:** 300 mg de tenofovir-150 mg de lamivudina-200 mg de efavirenz.

Para la prevención de infecciones oportunistas fueron analizadas las asociaciones con cotrimoxazol y con los fármacos tuberculostáticos (usados para el tratamiento de la tuberculosis asociada con el sida).

Se incluyeron los pacientes enviados al Departamento de Servicio Social (donde se les explicaban los beneficios y riesgos del tratamiento). Hubo claridad en el régimen terapéutico (en correspondencia con los parámetros clínicos), siempre en comunicación con los miembros del equipo de salud (doctores, farmacéuticos, enfermeros, asistente social y consejero).

- **Lamivudina:** acidosis láctica y pancreatitis.
- **Zidovudina:** anemia, leucopenia, miositis y acidosis láctica.
- **Tenofovir:** osteopenia, insuficiencia renal y acidosis láctica.
- **Nevirapina:** rash severo (síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica) y falla hepática.
- **Efavirenz:** teratogenia, depresión y alteraciones psiquiátricas.

Ante acidosis láctica deben discontinuarse los antirretrovirales y tratar los síntomas. Las mujeres y los sujetos con obesidad tienen más probabilidad de desarrollarla.⁵

Consejos para la adherencia terapéutica

La adherencia que muestra un paciente a un tratamiento antirretroviral está relacionada con el tiempo para tomar los medicamentos, la administración con o sin alimentos, los efectos adversos de cada medicamento y las interacciones medicamentosas riesgosas. Para los diferentes fármacos antirretrovirales se han expresado algunas recomendaciones al respecto:

Efectos adversos

Fueron analizados conforme a los informes de la literatura especializada⁵⁻¹⁰ y se preguntó a los pacientes por la presencia de posibles efectos adversos, según los fármacos que estaban recibiendo.

Menores

- **Estavudina o lamivudina:** trastornos gastrointestinales mínimos.
- **Zidovudina:** náusea, cefalea, fatiga y rash.
- **Nevirapina:** reacción maculopapular y rash.
- **Efavirenz:** desorientación, trastornos del sueño, rash.

Mayores

- **Estavudina:** neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica y lipotrofia.

- **Estavudina o lamivudina:** no hay restricciones para la administración con alimentos, aunque es preferible una o dos horas antes de los alimentos. Ante náusea, vómito o dolor abdominal, debe consumirse con o sin alimentos, como se tolere mejor.
- **Nevirapina:** no hay restricciones para la administración con alimentos. El incremento en la dosis debe realizarse si no se presenta rash.
- **Zidovudina:** no hay restricciones para la administración con alimentos. Si se producen efectos adversos tomándola antes de las comidas, entonces tomarla junto con alimentos.

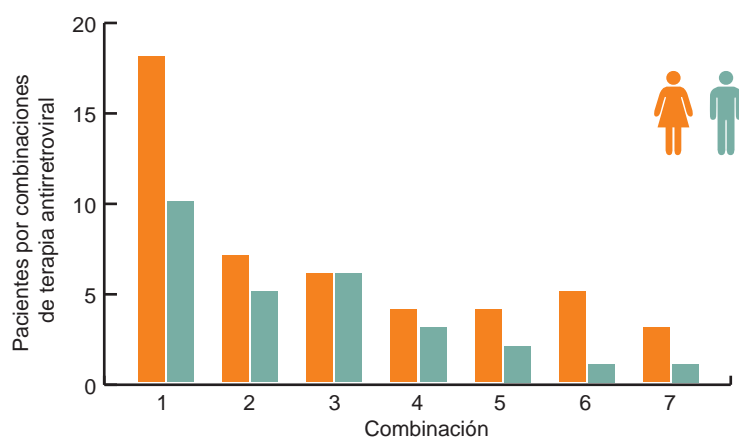


Figura 1 Pacientes por combinaciones de terapia antirretroviral

- *Efavirenz*: tomarlo preferentemente en la noche, con el estómago vacío. Si es necesario tomarlo con alimentos porque se presenten efectos adversos gastrointestinales, entonces evitar comidas grasas por la noche.

Se evitó el uso concomitante de otros medicamentos con los fármacos del esquema antirretroviral altamente activo.⁸⁻¹⁰

Resultados

Entre los 75 pacientes con terapia antirretroviral altamente activa predominaron los adultos (91 %) y hubo siete niños (9 %). Predominó el sexo femenino. En la muestra estudiada hubo dos mujeres embarazadas.

Al analizar el tratamiento antirretroviral, la combinación 1 fue la más usada: 30 mg de estavudina-150 mg de lamivudina-200 mg de nevirapina, en 28 pacientes (37.3 %), de los cuales 18 eran del sexo femenino (24 %). Le siguieron el uso de la combinación 2 y de la combinación 3, con 12 pacientes (16 %) cada una (figura 1).

En cuanto a las asociaciones con otros fármacos para prevenir las infecciones oportunistas predominó el uso concomitante de cotrimoxazol en 69 pacientes (92 %), seguido de fármacos para tratar la tuberculosis en 17 (22.7 %) y de antifúngicos: fluconazol en 6 (8 %) y ketoconazol en uno (1.3 %).

Efectos adversos

Se identificaron pocos efectos adversos: entre los efectos adversos menores, rash ligero por nevirapina en dos pacientes (una mujer y un hombre) y náuseas y trastornos del sueño por efavirenz en una mujer; como efecto mayor se identificó neuropatía periférica por

estavudina/lamivudina en dos mujeres, en quienes fue necesario suspender todos los fármacos antirretrovirales y administrar piridoxina.

Interacciones medicamentosas

Se establecieron medidas farmacocinéticas con efavirenz, zidovudina y estavudina/lamivudina:

- *Efavirenz*: en 17 pacientes se administró en la noche, con el estómago vacío (en un paciente fue necesario administrarlo con alimentos, por presentar náuseas).
- *Zidovudina*: en 25 pacientes se administró sin restricciones alimentarias, aunque se indicó de preferencia con alimentos.
- *Estavudina/lamivudina*: en 46 pacientes se administró sin restricciones alimentarias, preferiblemente una o dos horas antes de las comidas.

Además, se evitaron interacciones entre la nevirapina y el fluconazol y el ketoconazol: estos fueron administrados dos o más horas después de la nevirapina.

Discusión

En nuestro estudio predominaron los pacientes adultos, del sexo femenino. Lo anterior está determinado por las costumbres de esta población: dado que los hombres practican la poligamia, infectan a todas sus esposas una vez que contraen la enfermedad. Esto coincide con lo reportado en estudios realizados en África,^{11,12} en los que se registra que las mujeres siguen siendo las que con mayor frecuencia son infectadas por el VIH, por lo tanto también son ellas las que mayormente reciben los tratamientos proporcionados en el sector público, en especial la terapia antirretroviral altamente activa.

El esquema terapéutico más empleado fue estavudina-lamivudina-nevirapina, conforme los resultados de otras investigaciones,¹³⁻¹⁵ al cual las mujeres respondieron adecuadamente.

El cotrimoxazol fue el antimicrobiano más usado para prevenir las infecciones oportunistas. Le siguieron los medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis asociada y el uso de los antifúngicos (principalmente para tratar las candidiasis).

Luego de aplicar las medidas farmacocinéticas en este estudio, se obtuvo una baja frecuencia de efectos adversos: tres casos de efectos adversos menores y dos de mayor. Al igual que lo informado en la literatura especializada,^{7,9,16} en nuestro estudio predominó el rash por nevirapina, las náuseas y los trastornos del sueño por efavirenz; y como efecto adverso mayor,

neuropatía periférica por estavudina y lamivudina, frecuente también en los pacientes que reciben estos antirretrovirales.¹⁷

Se evitaron las interacciones medicamentosas riesgosas mediante medidas farmacocinéticas: el efavirenz se administró en la noche, con el estómago vacío, para facilitar su absorción gastrointestinal, aunque en un paciente fue necesario administrarlo con alimentos debido a las náuseas (se le sugirió evitar comidas ricas en grasas); la zidovudina se administró sin restricciones alimentarias, aunque de preferencia con alimentos para prevenir los efectos adversos gastrointestinales; la combinación estavudina-lamivudina se administró sin restricciones alimentarias, preferiblemente una o dos horas antes de las comidas para facilitar su absorción gastrointestinal. Además, para minimizar las interacciones de la nevirapina con el fluconazol y el ketoconazol, se estableció administrar los antifúngicos dos o más horas después de la nevirapina, pues

este antirretroviral disminuye las concentraciones plasmáticas del ketoconazol y la concentración plasmática de la nevirapina se puede incrementar con el fluconazol al emplearlos conjuntamente.¹⁰

Conclusiones

La adherencia a la terapia antirretroviral altamente activa se facilitó con estrategias farmacológicas basadas en medidas farmacocinéticas, con las que se evitaron los efectos adversos y las interacciones medicamentosas riesgosas de los antirretrovirales.

Declaración de conflicto de interés: la autora ha completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aCentro de Toxicología y Biomedicina, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba

Comunicación con: Oneyda Clapé-Laffita
Teléfonos: (53 226) 41000; (53 226) 17880
Correo electrónico: oneyda.clape@medired.scu.sld.cu

Referencias

1. Adherence. En: Training on the use of the Namibian guidelines for antiretroviral therapy. 2005 (Section 1-1).
2. World Health Organization. Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS case definitions for Surveillance. African Region. Geneva: WHO; 2006.
3. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS*. 1999;13(9):1099-107.
4. World Health Organization-UNAIDS. Key elements in HIV care and support. Geneva: WHO-UNAIDS; 2000. Texto libre en http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNACM629.pdf
5. Principles of art. Resistance and adherence. En: Training on the use of the Namibian guidelines for antiretroviral therapy. 2005 (Unit 3):35.
6. Ministry of Health and Social Services. Guidelines for anti-retroviral therapy in Namibia. Windhoek, Namibia: CDC; 2005.
7. Antiretroviral therapy. Patient counseling information. Ministry of Health and Social Services: Pharmaceutical Services; 2005. p. 27-32.
8. Ministry of Health and Social Services. ARV NEM-List drugs interactions. Windhoek, Namibia: Ministry of Health and Social Services; 2004. p. 1-2.
9. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Appendix 1. En: British National Formulary. London: British Medical Association; 2005. p. 716.
10. Infomed. Formulario nacional de medicamentos. Segunda edición. Cuba: Editorial de Ciencias Médicas; 2006. p. 163-70.
11. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Lo M, Omer SB, Regensberg L, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(1):78-84.
12. Commeyras Ch, Rey JL, Badre-Sentenac S, Essomba-Ntsama C. Determining factors of observance of antiretroviral treatments in Cameroon during the start-up period (2000-2002). *Pharmacy Pract*. 2006;4(3):117-22. Texto libre en <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=69040303>
13. Rodríguez TG, Iranzu AM, Berrocal JM, Gómez-Serranillo R. Adherencia al tratamiento antirretroviral: repercusión del número de tomas diarias. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2009;43(1). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol43_1_09/far08109.htm
14. Sierra-Madero JG, Franco-San Sebastián D. Tratamiento antiviral en el manejo de la infección por VIH. ¿En dónde estamos y hacia dónde vamos? *Rev Invest Clin*. 2004;56(2):222-31.
15. Tornero-Estébanez C, Soria AC, Bonmatí AN, Soler EC, Segura SR. Gasto farmacéutico en medicación antirretroviral y posibilidades de optimización. *An Med Intern*. 2005;22(12):575-8.
16. Santos-Corraliza E, Fuertes-Martín A. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales: fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *An Med Intern*. 2006;23(7):338-44.