

Artículo Original

## Reacciones adversas más frecuentes de los fármacos antirretrovirales Most frequent adverse reactions to antiretroviral drugs

**Autor:** José Zacarías Leguizamón<sup>1</sup>

Artículo recibido: 25 marzo 2014

Artículo aceptado: 18 agosto 2014

### Resumen

**Introducción:** las reacciones adversas a los antirretrovirales constituyen un obstáculo para el cumplimiento y la buena adherencia, debido a la gravedad que pueden alcanzar estos efectos, al abandono del tratamiento y/o remplazo del fármaco en cuestión.

**Objetivos:** describir las reacciones a antirretrovirales más frecuentemente observadas.

**Pacientes y métodos:** diseño observacional retrospectivo realizado en varones y mujeres, mayores de edad, portadores de HIV, que consultaron en el Servicio de Atención Integral del Hospital Nacional entre noviembre de 2007 y diciembre 2012.

**Resultados:** fueron incluidos 190 pacientes, en 59 casos (31%) se presentaron efectos secundarios al TARGA. La edad media fue 35 años (rango 19-63 años). El 62,2% de los sujetos correspondían al sexo masculino. Predominaron las manifestaciones neuropsicológicas (28%), dermatológicas (22%) y hematológicas (21%).

**Palabras claves:** HIV, fármacos antirretrovirales, reacciones adversas a medicamentos.

### Abstract

**Introduction:** Adverse reactions to antiretroviral drugs are obstacles for the compliance and good adherence because of their severity, the treatment dropouts and/or the replacement of the drug.

**Objective:** To describe the most frequently observed adverse reactions to antiretroviral drugs.

**Patients and methods:** Retrospective observational design carried out in adult men and women, HIV carriers, who attended the Comprehensive Care Service between November, 2007 and December, 2012.

**Results:** One hundred ninety patients were included and 59 cases (31%) presented side-effects to HAART. Mean age was 35 years (range: 19-63 years) and 62.2% of the subjects were men. Neuropsychological (28%), dermatologic (22%) and hematologic (21%) manifestations predominated.

**Keywords:** HIV, antiretroviral drugs, adverse reactions to drugs.

<sup>1</sup>Médico Especialista en Medicina Interna

**Autor de correspondencia :**

José Zacarías Leguizamón

Dirección: Dr. Frutos 3093 c/Concejales Vargas. Asunción, Paraguay

Teléfono: +(595) 983 225439

Correo: joczacleg@hotmail.com

## Introducción

En los años 80 surgen los primeros fármacos antirretrovirales para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Esto supuso un gran avance y dotó de esperanza a aquellas personas que hasta ese momento solo contaban con medicamentos para paliar los síntomas del deterioro físico al que lo sometía la enfermedad. Los primeros pasos de la terapéutica consistían en la administración de un solo medicamento o dos, en forma de monoterapia y biterapia, respectivamente, demostrando tener poca eficacia en la inhibición de la replicación viral, en el estado de la infección y en la sintomatología clínica que presentaba la enfermedad. Al mismo tiempo, demostraron tener efectos secundarios indeseados, en algunos casos de importante gravedad.<sup>1</sup>

Recién durante el transcurso del año 1996 empezó la nueva era antirretroviral denominada TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad) que consiste en la administración combinada de 3 ó 4 fármacos, permitiendo reducir la carga viral, recuperar progresivamente el número de células CD4+, restablecer el sistema inmune del paciente y produciendo menos frecuencia de efectos adversos.<sup>1, 3</sup> El TARGA con combinaciones de tres fármacos constituye el tratamiento inicial de elección de la infección crónica por el VIH. Las pautas deben incluir 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN) + 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo (ITINAN) ó 2 ITIAN + 1 inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir a excepción del nelfinavir.<sup>2,3</sup> Los esquemas que comprenden 2 ITIAN + 1 ITINAN son en general de posología más simple, lo que facilita la adhesión al tratamiento.<sup>2</sup>

El objetivo del tratamiento antirretroviral es reducir y mantener una carga viral plasmática de menos de 50 copias/ml de ARN/VIH y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible, por lo que la adherencia al tratamiento es fundamental en la duración de la respuesta antiviral. La terapia antirretroviral no es una emergencia y solo debe ser iniciada de acuerdo a los criterios clínicos, laboratoriales y en conformidad de los afectados.<sup>3</sup> Sin embargo, es obligatorio iniciar la terapia antirretroviral independiente del recuento de CD4+ en pacientes con nefropatía asociada al HIV, pacientes con HIV más co-infección con virus de la hepatitis C y en mujeres gestantes con HIV.<sup>4</sup>

La introducción del TARGA ha originado un cambio en el tratamiento de la infección por el VIH, produciendo variaciones positivas en cuanto a la morbimortalidad se refiere. El tratamiento mejora la condición de los pacientes, aun así no está exento de producir efectos colaterales indeseables en su administración a corto o largo plazo, los cuales se presentan con mayor o menor gravedad, pudiendo ser algunos de estos fulminantes. Ningún antirretroviral ha demostrado estar libre de efectos adversos, pudiendo presentar efectos adversos comunes a su grupo farmacológico y/o específicos de cada fármaco, motivo por los cuales los pacientes presentan menor adherencia y son motivo de cambios de esquemas de tratamientos.<sup>5-9</sup>

### Efectos adversos más frecuentes

**Síndrome de lipodistrofia:** es una combinación de lipoatrofia subcutánea periférica con una lipohipertrofia en la zona abdominal, mamas y región torácica superior. Su comienzo es gradual, habitualmente meses después de iniciar el tratamiento antirretroviral.<sup>10</sup> La pérdida de grasa corporal es más común en hombres, a nivel de la cara, glúteos y miembros, mientras que la acumulación de grasa en mamas y abdomen se intensifica en las mujeres. En general son leves o moderadas pero pueden ser severas en el 20% de los casos. Estos cambios físicos generan en muchos casos trastornos de la autoestima, en las relaciones sexuales y sociales, que afectan la calidad de vida y que en muchas ocasiones, comprometen la adherencia al TARGA.

La lipodistrofia está altamente relacionada al riesgo cardiovascular y a una mayor mortalidad. También se asocia clínicamente a la osteoporosis. Es irreversible, pero existe un retroceso de forma lenta y gradual pero incompleta.<sup>11,12</sup>

Los factores de riesgo para el desarrollo de lipodistrofia son:

- El tiempo de exposición a ITIAN y a IP
- Edad avanzada.
- El tiempo de infección por HIV
- Etapas avanzadas de la enfermedad
- Elevación de los triglicéridos
- Co-infección con el virus de la hepatitis C
- Factores genéticos.

El síndrome de lipodistrofia se subdivide según sus características morfológicas en:

- tipo 1: pérdida de grasa (lipoatrofia)
- tipo 2: acumulación de grasa (lipodistrofia)
- tipo 3: mixto (combinación de las dos anteriores)
- tipo 4: alteraciones metabólicas sin cambios morfológicos.

Los mecanismos de producción de dislipemias en personas con HIV pueden darse por el aumento de los niveles de apolipoproteína E, aumento de la síntesis hepática de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y por la reducción en la depuración de triglicéridos.<sup>12</sup>

La evolución descontrolada del HIV, genera un factor de riesgo independiente para la aparición de alteraciones lipídicas. Al mismo tiempo la infección viral produce reactantes de fase aguda y circulación de citoquinas, que favorecen las alteraciones del metabolismo de los lípidos. La prevalencia de hipertrigliceridemia se estima en 25% en pacientes que reciben IP, 20% en terapias con ITINAN, 10% con ITIAN y 8% para personas VIH positivas sin TARGA. Con el TARV los niveles de la LDL se incrementan, lo cual favorece el riesgo de enfermedades cardiovasculares, la HDL se ve disminuida, esta reducción es cercana al 25% para IP, 20% para ITINAN, 25% para ITIAN y 25% para personas con VIH sin tratamiento.<sup>11</sup> Se constataron además reportes de hiperglicemia asintomática en ayuna, resistencia a la insulina con normoglicemia, debut diabético y mal control metabólico en pacientes que recibían IP. La incidencia de hiperglicemia fue de 3-17% con una instalación promedio en 2 meses de iniciado el tratamiento.<sup>9,13</sup>

Cabe resaltar que de entre los fármacos que componen el TARGA, los ITIAN disminuyen la grasa periférica, incrementan el tejido visceral, y tienen menos efectos sobre los lípidos. De entre esta familia de fármacos el d4T es el que más alteraciones ha producido, generando aumento de los triglicéridos, aumento de la LDL, insulinoresistencia y lipoatrofia, así como disminución de la HDL. El AZT también es otro fármaco que produce aumento de los triglicéridos y la LDL pero en menor medida que el d4T, teniendo poca participación en los trastornos del metabolismo de la glucosa. El mayor riesgo del aumento de los triglicéridos es el desarrollo de pancreatitis.<sup>11</sup>

El abacavir tiene poca participación en el metabolismo de los lípidos. Lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y tenofovir (TDF) no producen cambios metabólicos significativos. Los fármacos de la familia de los

ITINAN tienen leves aumentos del colesterol total, la HDL, LDL y los triglicéridos. La nevirapina no aumenta los niveles de triglicéridos. Los IP son los que más efectos producen sobre el metabolismo de los lípidos, llevándose la delantera ante los ITIAN, ocasionando, principalmente, aumento de la grasa visceral y en menor medida, lipodistrofia clínica.<sup>10</sup> Un buen número de los IP aumentan el colesterol total, las LDL, los TG y reducen las HDL. Por otra parte el atazanavir (ATV) no produce mayores aumentos en los lípidos, el saquinavir (SQV) y el darunavir (DRV) ocasionan trastornos menores.<sup>13</sup>

Es aconsejable medir los niveles de lípidos antes de iniciar tratamiento antirretroviral y dentro de uno o dos meses después o de cualquier cambio en el régimen. Lo más adecuado es iniciar el tratamiento con la medicación antirretroviral menos propensa a empeorar los niveles de lípidos en pacientes con dislipemia. Así mismo, debe realizarse la evaluación de la grasa corporal en los pacientes adultos al inicio del tratamiento antirretroviral que incluya dos análogos de los nucleósidos y un IP, así como en aquellos casos de cambio de antirretrovirales.<sup>11</sup>

En aquellos casos donde los pacientes reciban el TARGA y se sospeche de un síndrome de lipodistrofia, la absorciometría de rayos x de energía dual (DEXA) es el método de elección para evaluar la disminución de la grasa de los miembros, no así la grasa visceral, ya que para ello la tomografía sería el mejor método de diagnóstico. El uso de resonancia magnética está solo indicado en ciertos casos (giba de búfalo). Hasta ahora no hay métodos eficaces para la evaluación de la lipoatrofia facial.<sup>10</sup>

### **Acidosis láctica**

El fracaso energético de la célula debido a una alteración en el metabolismo mitocondrial del piruvato se manifiesta mediante el ascenso de los niveles de lactato en sangre. Patogénicamente se acepta que el problema radica en la inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial en el hígado. Esto produce una inhibición de su replicación con alteración de la síntesis de enzimas de la cadena respiratoria, deterioro de la fosforilación oxidativa y disminución de los niveles de ATP.<sup>6</sup> Cuando una célula es incapaz de producir energía mediante la fosforilación oxidativa, se tiene como consecuencia la respiración anaerobia vía conversión de piruvato hacia lactato en el citoplasma. Esto ocasiona una producción excesiva de iones hidrógeno, lo que conlleva primero a una acidosis celular y luego sistémica, si no es controlada.<sup>9</sup>

Los factores de riesgo para la aparición de acidosis láctica son:

- Personas VIH positivas con el uso de didanosina, estavudina y zidovudina (en ese orden)
- La co-infección de VIH con virus hepatotrópos y las hepatopatías
- El uso de ribavirina
- Bajo recuento de CD4
- Embarazo
- Obesidad
- Sexo femenino.<sup>13</sup>

Las manifestaciones clínicas suelen presentarse recién cuando las cifras de lactato superan 5 mmol/L. Estas manifestaciones son de carácter inespecífico, se presentan usualmente en forma de astenia, pérdida de peso, náuseas, mialgias, dolor abdominal. Las alteraciones analíticas son transaminasas elevadas, hipoalbuminemia, hiperglucemia, hiperamilasemia, aumento del anión GAP, descenso del bicarbonato y en algunos casos puede presentarse acidosis.<sup>6</sup> Los hallazgos físicos pueden ser hepatomegalia blanda, edema

periférico, distensión abdominal, ascitis, encefalopatía, entre otras. Las pruebas de imagen ocasionalmente demuestran la presencia de esteatosis hepática.<sup>6</sup> El diagnóstico se establece mediante la medición de ácido láctico (mayor a 5 mmol/L).<sup>13</sup>

La hiperlactatemia leve-moderada asintomática es común, pero que raramente llega a presentarse de forma grave. La determinación rutinaria de ácido láctico en pacientes tratados con ITIAN debe realizarse únicamente en el caso de mujeres embarazadas y pacientes en los que se reintroduce algún ITIAN tras un episodio de hiperlactatemia.<sup>6</sup> Una vez que sea suspendida la droga en cuestión, los niveles de lactato retornan a lo normal luego de 3 meses. Sin embargo, los síntomas asociados a acidosis láctica pueden continuar o incluso empeorar por mayor tiempo. Observada la mejoría de los síntomas se puede reiniciar la terapia y la administración debe ser con mucha cautela, realizando determinaciones mensuales de lactato durante por lo menos 3 meses.<sup>9</sup>

### **Miopatía**

La zidovudina es la droga que se ha relacionado con la aparición de miopatía. Es un efecto dependiente de la dosis y es reversible al interrumpir el tratamiento. Actualmente, con la utilización de la terapia antirretroviral y la reducción de la dosis de zidovudina, este efecto secundario es menos frecuente.

La miopatía se manifiesta por debilidad muscular proximal, temblores y mialgias. Pueden encontrarse cifras elevadas de creatincinasa en sangre y, en algunas ocasiones, elevaciones del lactato. Pueden encontrarse evidencias electromiográficas de miopatía sin que haya alteraciones en las enzimas musculares. Es difícil diferenciar entre la miopatía causada por toxicidad de la producida por el VIH. Sin embargo, la producida por zidovudina presenta característicamente hallazgos histológicos que la hacen diferente.<sup>7</sup>

### **Toxicidad hepática**

Durante el TARGA los pacientes pueden presentar elevación de transaminasas, con o sin síntomas clínicos, hasta en 14-20%. Se han reportado hepatotoxicidad con el uso de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósido, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos y los inhibidores de las proteasas. Atribuir estas alteraciones a los fármacos antirretrovirales no es fácil ya que es frecuente observar alteraciones de la función hepática en el curso de la infección por VIH, co-infección por virus de hepatitis B o C, infecciones oportunistas, consumo de alcohol, interacciones medicamentosas o hepatotoxicidad inducida por otras drogas.<sup>9</sup> La toxicidad hepática se caracteriza por el incremento asintomático de las enzimas hepáticas, manteniendo los valores de bilirrubina en rango normal. Es raro observar hepatitis y esta ha sido reportada con todos los inhibidores de la transcriptas inversa análogos a los nucleósidos, excepto con lamivudina y abacavir.<sup>14</sup>

Los ITIAN poseen 2 mecanismos diferentes que producen la hepatotoxicidad 1) inhibición del ADN mitocondrial 2) inhibición en la  $\beta$  oxidación mitocondrial, conduciendo al almacenamiento de ácidos grasos libres intracelulares y la consecuente insuficiencia hepática asociada a microesteatosis.

El cuadro clínico se inicia con fatiga, taquipnea y dolor abdominal y puede progresar a hepatitis fulminante acompañado o no de acidosis láctica. Entre los ITIAN anteriormente solo se asociaba esta toxicidad con la zidovudina, actualmente el didanosina (dd4) y la estavudina (d4T) también han sido involucradas con cierta frecuencia. Dentro del grupo de los ITINAN, el que más hepatotoxicidad produce es la

nevirapina como se mencionó anteriormente y puede ocasionar aumento de transaminasas e hipersensibilidad. Estudios demuestran igual gravedad con el efavirenz. Entre los IP, el ritonavir e indinavir son las que más hepatotoxicidad producen ocasionando aumento asintomático de transaminasas en el 50% de los casos y la toxicidad hepática severa (ALT > a 5 veces el normal) es observada entre el 10 al 20% de los pacientes tratados.<sup>15</sup> Este cuadro severo debuta con dolor abdominal, fiebre, vómitos, prurito e ictericia. El mecanismo es de tipo idiosincrásico y asociado al depósito de metabolito tóxico, produciéndose así en un periodo mayor a 90 días posterior al inicio del TARGA. Por fortuna, no es una situación frecuente en la consulta de estos pacientes y oscila entre el 2-18%. Sin embargo, es particularmente importante porque puede ser causa de suspensión de la terapia.<sup>15</sup>

Las alteraciones de función hepática puede presentarse en cualquier momento, ya sean estas antes de las 6 semanas (tempranas) o posterior a esta (tardías). Los pacientes deben ser monitorizados de forma cercana para detectar tempranamente las reacciones de hipersensibilidad, principalmente en aquellos que presentan elevaciones de la transaminasas antes de las 6 semanas, y en aquellos en quienes ocurre meses posteriores al inicio del tratamiento hay que considerar la probabilidad de evolución a acidosis láctica y esteatosis hepática. Si el aumento de las enzimas hepáticas es >10 veces el límite superior normal, se recomienda suspender el tratamiento antirretroviral a fin de evitar una insuficiencia hepática que puede progresar rápidamente y que de producirse requerirá cuidados intensivos. No se recomienda reiniciar la droga que ocasionó el problema.<sup>15,16</sup>

### **Pancreatitis**

La prevalencia de pancreatitis se estima alrededor de 4,7%, pero es un efecto adverso dependiente de la dosis. Los fármacos que más se hallan relacionados con su aparición son la didanosina (ddI) y la estavudina (d4T).<sup>7,17,18</sup>

Los síntomas clínicos que se presentan en la pancreatitis incluyen dolor abdominal, náuseas y vómitos, es de suma importancia no atribuir solamente a la medicación esta patología y se debe descartar rápidamente otras causas de pancreatitis como colelitiasis, alcohol e hiperlipemia no relacionada con fármacos. Se debe realizar un diagnóstico temprano ya que una pancreatitis severa puede ser fatal, más aun el contexto del síndrome de acidosis láctica.<sup>7</sup>

El riesgo de padecer pancreatitis se ve aumentado con la combinación de bajo peso corporal y tratamiento con didanosina.<sup>17,18</sup>

### **Neuropatía periférica**

Se caracteriza por disestesias en los dedos de las manos y los pies, atenuación de los reflejos osteotendinosos, pérdida de sensibilidad a nivel distal y debilidad muscular moderada.<sup>6</sup> Es más frecuente con el uso de estavudina, didanosina y nevirapina, la prevalencia es 21%. El riesgo se ve aumentado con el uso de drogas neurotóxicas como la isoniazida u otras. Entre las causas que favorecen la aparición de la neuropatía periférica se pueden mencionar: el estadio avanzado de la infección por HIV, el envejecimiento, la diabetes y los estados nutricionales deficientes. Las concentraciones de lactato en sangre podrían ser útiles para distinguir la neuropatía asociada al VIH de la producida por los fármacos antirretrovirales.<sup>19,20</sup>



## Manifestaciones neuropsicológicas

Estas manifestaciones aparecen al cabo de días de iniciar la terapia antirretroviral y desaparecen al cabo de las primeras 2 a 4 semanas. Debido a que el TARGA comprende una combinación de 3 o más drogas, es difícil en muchas ocasiones determinar cuál es el fármaco causante del efecto adverso en cuestión. Es posible que la combinación de estas drogas genere un aumento en las concentraciones de cada droga en particular y potencien las manifestaciones de sus efectos adversos. Estas manifestaciones se observan en la mitad o más de las personas que reciben terapia antirretroviral con efavirenz y en menor medida de la zidovudina: trastornos del sueño, insomnio, somnolencia, mareos, dificultad de concentración, confusión, cefalea, irritabilidad, nerviosismo. En algunos casos pueden presentarse con ideas suicidas, reacciones paranoides o maniacas, estados depresivos. En la mayoría de los casos se presentan de forma transitoria, pero en algunos pueden ser de duración prolongada. Generalmente estos síntomas revierten por sí mismos.<sup>21,22,23</sup>

## Osteopenia y osteoporosis

La asociación entre osteopenia, osteoporosis y HIV ha sido bien documentada en varios estudios, así como su relación con el uso de tenofovir (TDF). Es de esperar que esta manifestación de los antirretrovirales aumente con el tiempo, debido a la mayor sobrevivencia de los pacientes con infección por HIV y al efecto acumulativo de los antirretrovirales. Las zonas de presentación más frecuentes son: cabeza femoral y humeral, tibia proximal y cóndilos femorales. La afectación de caderas es bilateral en más del 50%. Los factores de riesgo para osteopenia u osteoporosis están asociados tanto con la infección misma como con el tratamiento: duración de la infección, carga viral elevada, alteraciones de la distribución de la grasa, tratamiento con tenofovir e inhibidores de la pro-teasa, acidosis láctica y alteraciones del metabolismo de lípidos.<sup>24,25,26</sup>

## Anemia

Se produce usualmente durante los primeros seis meses de terapia con zidovudina. Por lo general no produce síntomas pero si aparecen, éstos se manifiestan por fatiga o disnea. Puede observarse macrocitosis como un marcador de uso de zidovudina. En algunos casos puede presentarse por crisis aplásica y poner la vida en peligro. Generalmente presentan mayor riesgo de desarrollar anemia severa aquellos pacientes que al inicio de la terapia presentaban niveles bajo de hemoglobina, recuentos de CD4 bajos, bajo índice de masa corporal, sexo femenino. Es importante descartar otras causas de anemia, ya que en ciertas regiones los pacientes presentan tasa de hemoglobina más bajas debido a afecciones parasitarias, tuberculosis, hemorragias, malas condiciones dietéticas o nutricionales, consumo de otros medicamentos, entre otras.<sup>27,28,29</sup>

## Alteraciones cardiovasculares

Las alteraciones metabólicas repercuten de forma directa en el sistema cardiovascular. Este terreno metabólicamente modificado también favorece las alteraciones hemostáticas ocasionando aumento del inhibidor tisular del plasminógeno con disminución de la fibrinólisis, generando un estatus pro-inflamatorio, proliferativo y protrombótico, que aumenta el riesgo cardiovascular en comparación a personas no infectadas.<sup>30,31,32</sup>

Un gran estudio evaluó el riesgo cardiovascular en pacientes que reciben antirretrovirales halló una

incidencia de infarto de miocardio de 3,5 por 1000 sujetos/año. De estos infartos, 29% fueron fatales, que representan el 6% de todas las muertes en el estudio. Hubo un adicional de 77 eventos relacionados con la isquemia, incluyendo cirugía de angioplastia o bypass de arteria coronaria, accidente cerebrovascular isquémico y la endarterectomía carotídea. La incidencia de infarto de miocardio o de cualquier evento vascular isquémico aumentó directamente con una exposición más larga a la terapia antirretroviral.<sup>11</sup>

### Efectos dermatológicos

Los antirretrovirales afectan la piel, mucosas, uñas, pelos y cabellos. Las lesiones más frecuentes son reacciones de hipersensibilidad manifestadas por máculas y pápulas. De entre los ITIAN, la zidovudina se ha asociado a hiperpigmentación mucocutánea y ungueal, usualmente se presenta antes de las 4 semanas de haber iniciado la terapia. El abacavir se asocia a necrosis epidérmica tóxica. El tenofovir a exantemas maculopapulosos y lesiones vesículo-ampollosas. La emtricitabina ha presentado pigmentación palmo-plantar.

Los IP, como el indinavir, están asociados al síndrome de Stevens Johnson, exantema maculopapuloso, porfiria aguda, alopecia que se presenta en los primeros 6 meses de tratamiento y paroniquia. El ritonavir está asociado a hematomas, sangrados espontáneos, reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgA. Entre los ITINAN es la nevirapina la que presenta mayor toxicidad dérmica: puede presentar un exantema maculopapuloso, que se presenta entre las 4 a 6 semanas de iniciado el tratamiento. La frecuencia es de 9 a 32%. Al presentarse este efecto es obligatorio suspender la droga en cuestión. También tiene estrecha relación con el eritema multiforme. El efavirenz también puede asociarse a este síndrome.<sup>33,34</sup>

### Objetivo

Determinar las reacciones adversas más frecuentes de los antirretrovirales en pacientes con VIH atendidos en el Hospital Nacional de Itauguá en el período de noviembre de 2007 a diciembre de 2012.

### Pacientes y métodos

**Diseño:** estudio observacional descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.

**Población de estudio:** varones y mujeres adultos con infección por HIV atendidos durante el período de noviembre de 2007 a diciembre 2012 en el Hospital Nacional (Itauguá).

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico confirmado de infección por HIV por Western Blot.
- Pacientes que reciben TARGA.

**Criterios de exclusión**

- Historia clínicas incompletas
- Pacientes con cambio de medicación por otros motivos diferentes a las reacciones adversas.

**Variabes:** sexo, edad, drogas utilizadas para la terapia antirretroviral, reacciones adversas de los fármacos, datos laboratoriales.

**Gestión de datos:** las variables fueron extraídas de los archivos del Servicio de Atención Integral del Hospital Nacional por el autor. Los datos fueron registrados en planilla electrónica y sometidas a estadística descriptiva con Epi Info®.



**Cálculo de tamaño de muestra:** para una prevalencia esperada de 30%<sup>2</sup> de reacciones adversas, precisión 10%, intervalo de confianza 95%, el tamaño mínimo calculado fue 64 casos.

**Cuestiones éticas:** se mantuvo total discreción y anonimato respecto a la identidad de los participantes de la investigación.

## Resultados

Fueron atendidos 283 pacientes en el Servicio de Atención al Paciente del Hospital Nacional en el periodo comprendido de noviembre del 2007 a diciembre de 2012.

De 190 pacientes incluidos, 59 casos (31%) presentaron efectos secundarios al TARGA. La edad media fue 35 años (rango 19-63 años). El 62,2% de los sujetos correspondían al sexo masculino.

El esquema inicial del TARGA en los pacientes que presentaron reacciones adversas estuvo constituido por 2 ITIAN (AZT + 3TC) + 1 ITINAN (EFV) en 66,6% y 2 ITIAN (AZT + 3TC) + 1 ITINAN (NVP) en 33,3%.

Posteriormente se produjeron cambios en la terapia antirretroviral y la introducción de otros fármacos que también produjeron efectos adversos, como los IP.

En total se produjeron 110 reacciones adversas. Las más frecuentes fueron la anemia y el insomnio/ansiedad extrema (ver tabla 1).

**TABLA 1**

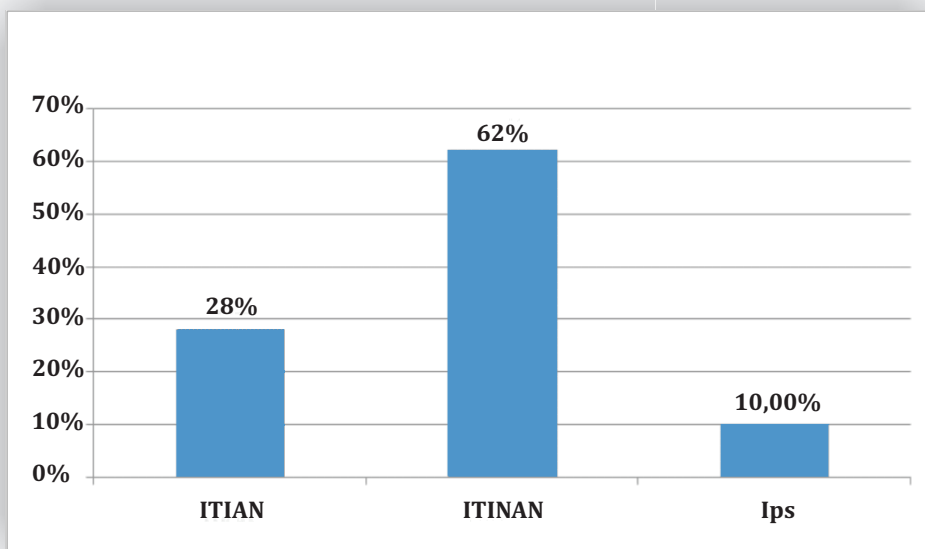
**Efectos adversos a antirretrovirales (n 110)**

	ITIAN (n 31) N (%)	ITINAN (n 68) N (%)	IP (n 11) N (%)
<b>Hematológicos</b>			
Anemia	16 (51)	7 (10)	0
<b>Hepatotóxicos</b>			
Aumento de GOT y GPT	1 (3)	4 (6)	2 (18)
Aumento bilirrubina	1 (3)	4 (6)	0
<b>Gastrointestinales</b>			
Náuseas/vómitos	2 (6)	6 (9)	2 (18)
Diarreas	0	2 (3)	1 (9)
<b>Neuropsicológicos</b>			
Mareos	2 (6)	2 (3)	0
Insomnio/ansiedad extrema	3 (10)	20 (29)	3 (27)
<b>Cutáneas</b>			
Hiperpigmentación	1 (3)	1 (2)	0
Rash	2 (7)	18 (26)	2 (18)
<b>Neuromusculares</b>			
Neuropatía	0	1 (2)	1 (9)
Miositis	0	1 (2)	0
<b>Metabólicas</b>			
Dislipidemia	3 (10)	2 (3)	0

Entre las familias farmacológicas, los ITINAN fueron los fármacos que presentaron mayor números de reacciones adversas (ver gráfico 1).

### GRÁFICO 1

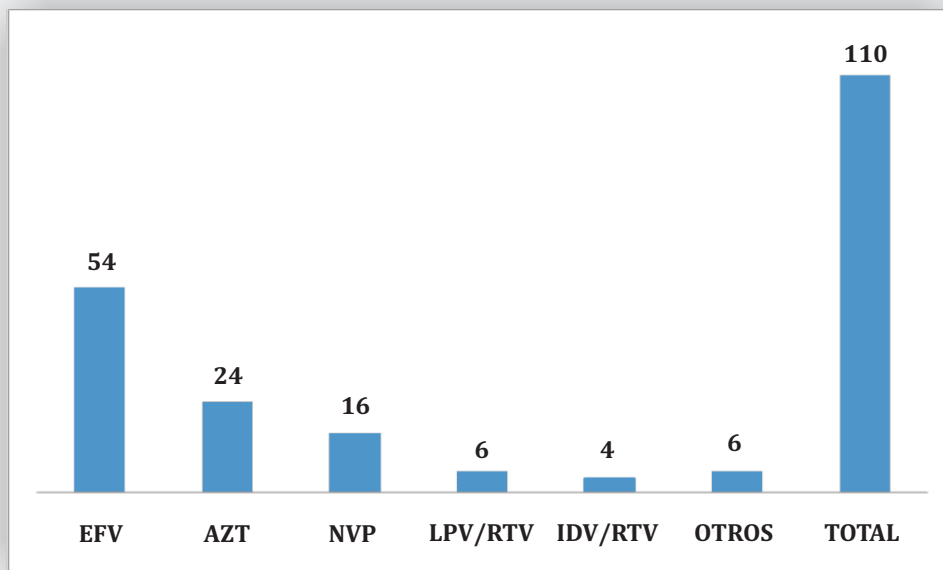
Distribución de reacciones adversas según grupo farmacológico (n 110)



El efavirenz fue el fármaco que más número de reacciones adversa presentó, seguido de AZT y NVP. (ver gráfico 2)

### GRÁFICO 2

Frecuencia de efectos adversos por fármacos (n 110)



## Discusión

Los fármacos antirretrovirales son drogas que si bien favorecen las condiciones clínicas de los pacientes infectados por HIV, han demostrado poseer también efectos colaterales indeseables, que ponen en riesgo el cumplimiento de la terapia indicada a la ya desdichada condición del paciente, poniendo en riesgo la vida del mismo.

Se utilizó el banco de datos del Servicio de Atención Integral a pacientes con HIV. Se observó que en el 2012 se registró un descenso del número de pacientes nuevos ese Servicio, lo cual coincide con la tendencia de los últimos años a nivel mundial según la Organización Mundial de la Salud.<sup>35,36</sup>

El predominio del sexo masculino (62,2%) y la edad promedio (35,4 años) encontrados, coinciden con la descrita en la literatura mundial, donde la mayoría son varones entre 15 a 49 años, con promedio de 30-35 años.<sup>37-39</sup>

Se observó que los ITINAN producen el mayor número de efectos adversos (62%), como se reporta en otros informes.<sup>2</sup> De entre las reacciones adversas presentadas por los ITINAN, 32% se presentaron en forma de alteraciones neuropsicológicas, siendo el efavirenz el causante del 78% de estas manifestaciones, ocasionando en el paciente insomnio, mareos, alucinaciones, ideas suicidas, ansiedad extrema, entre otros. Estos hallazgos son similares a los hallados por otros autores.<sup>2</sup> La elevada frecuencia se debería a que el esquema nacional de tratamiento del HIV incluye al efavirenz como droga de inicio, siendo ésta la que más efectos neuropsicológicos presenta, así como manifestaciones cutáneas.<sup>5</sup>

Se obtuvo una proporción importante de pacientes con manifestaciones hematológicas, la anemia se presentó en el 51% de las reacciones adversas atribuidas a los ITIAN, y represento el 21% de todas las reacciones adversas presentadas por la población en estudio, siendo el AZT el causante de este efecto en la mayoría de los casos. En futuras investigaciones debería evaluarse las causas de estas anemia.<sup>27-29</sup>

Las afecciones dermatológicas también fueron observadas con regular frecuencia, dentro del grupo de los ITINAN se presentó con una frecuencia del 28%, representando los 22% de todas las reacciones adversas encontradas en la población estudiada. Estos hallazgos también coinciden con la literatura ya que la gran mayoría de los antirretrovirales tienen repercusión a nivel de los tegumentos.<sup>33,34</sup>

Los IPs presentaron menos efectos adversos que los ITIAN e ITINAN: 10% del total de efectos adversos presentados por la población en estudio. Esto quizás se deba a que no es una familia de drogas que se acostumbre a usar al inicio de la terapia antirretroviral en nuestro país. Los efectos que se le atribuyeron fueron: náuseas y vómitos, insomnio, transaminasa elevadas, rash cutáneo, cada uno estos con una frecuencia menor al 2,5% de todas las reacciones adversas presentadas en la población.<sup>2,39</sup>

En el 93% de los casos se discontinuó el tratamiento, en ocasiones por abandono por parte del paciente al temor del efecto secundario y, en otras, por indicación médica. No se registraron casos de fallecimiento a causa de estos efectos, que en su mayoría revirtieron al suspender la medicación.

No se hallaron registros de otras reacciones adversas, tales como lipodistrofia, pancreatitis, Stevens Johnson, necrolisis epidérmica toxica, alteraciones cardiovasculares, acidosis láctica, como se describen en otros estudios.<sup>19</sup>

La presencia de estos efectos adversos debe repercutir de forma negativa en los pacientes, tanto física como psicológica, en el buen cumplimiento de la terapia antirretroviral, ocasionando en la mayoría de los casos en abandono del TAR, la recaída de la enfermedad o la posibilidad de resistencia. Este tema deberá ser investigado próximamente, evaluando la calidad de vida con cuestionarios apropiados.

En conclusión, los efectos secundarios más frecuentemente presentados en la población de pacientes con HIV en el Hospital Nacional fueron en primer lugar las neuropsicológicas (28%), seguido por seguidos por las manifestaciones dermatológicas (22%) y las hematológicas (21%).

Los efectos secundarios frecuentemente observados fueron los producidos por el efavirenz, entre ellos insomnio, ansiedad extrema, alucinaciones e ideas delirantes. Los efectos producidos por el AZT fueron la anemia y leucopenia.

## Referencias bibliográficas

1. Astuvilca J, Arce-Villavicencio Y, Sotelo R, Quispe J, Guillén R, Peralta L, Huaranga J, Gutiérrez C. Incidencia y factores asociados con las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral inicial en pacientes con VIH. Rev Peru Med Exp Salud Pública 2007; 24(3): 218-24.
2. Grupo de Estudio de Sida (*GeSIDA*). Documento de consenso del Grupo de Estudio de Sida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2010). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28(6): 362.e1-e91.
3. Programa Nacional de Control de SIDA/ITS. Normas nacionales de tratamiento antirretroviral en adultos y adolescentes. /Internet/. 5ª ed. Asunción: PRONASIDA; 2011. /citado 20 marzo 2014/. Disponible en: [http://www.cird.org.py/sida/documentos/NORMAS\\_TARV\\_2011.pdf](http://www.cird.org.py/sida/documentos/NORMAS_TARV_2011.pdf)
4. Clarke TR, Barrow G, Thompson D, Gibson R, Barton EN. Response to first line HAART using CD4 cell counts experience in a university hospital in Kingston. West Indian Med J. 2010 Jul; 59(4): 439-44.
5. Saldaña Gastulo JC, Purizaca Rosillo C, Carreño Ramírez J, Malqui Huaman C, La Chira Albán A, Gutiérrez Aguado A. Reacciones adversas al tratamiento antirretroviral de gran actividad en el Hospital Santa Rosa Piura. CIMEL. 2009; 14(1): 21-6.
6. Santos Corraliza E, Fuertes Martín A. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales. Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. An Med Interna (Madrid). 2006; 23(7): 338-44
7. Santos Corraliza E, Fuertes Martín A. Antiretroviral therapy and mitochondrial toxicity. Med Clin (Barc). 2007 Mar 3; 128(8): 311-6.
8. Larrea Fabra R, Roque Acosta MC. Vigilancia farmacológica con el uso de los antirretrovirales. Rev Cubana Med. 2007; 46(4).
9. Gutiérrez Rodríguez R, Soto Arquíñigo L. Efectos adversos de la terapia antirretroviral. /Internet/. Peru : Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt. /citado 19 marzo 2014/. Disponible en: <http://www.upch.edu.pe/tropicales/telemedicinatarga/REVISION%20DE%20TEMAS/efectos%20adversos%20version%20final.pdf>
10. Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la infección por HIV/SIDA y sus comorbilidades asociadas. /Internet/. SADI; 2012. /citado 18 marzo 2014/. Disponible en: [http://aidstar-one.com/sites/default/files/Argentina\\_2012\\_tagged.pdf](http://aidstar-one.com/sites/default/files/Argentina_2012_tagged.pdf)
11. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med. 2005 Jan 6; 352(1): 48-62.
12. Castro Sansores CJ, Santos Rivero A, Salazar Rendón JC, Díaz Rodríguez I, Góngora Biachi RA, González Martínez PM. Síndrome de lipodistrofia en pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral. Med Int Mex. 2008; 24(1):8-15.
13. Calvo M, Martinez E. Update on metabolic issues in HIV patients. Curr Opin HIV AIDS. 2014; 9(4):332-9
14. Rodríguez-Carranza SI, Aguilar-Salinas CA. Anormalidades metabólicas en pacientes con infección por VIH. Rev Invest Clin. 2004 Mar-Apr; 56(2): 193-208.

15. Lana R, Núñez M, Mendoza JL, Soriano V. Rate and risk factors of liver toxicity in patients receiving antiretroviral therapy. *Med Clin (Barc)*. 2001 Nov 17;117(16):607-10.
16. Gayle F, Lee MG, Hanchard B, Mills M. Steatohepatitis due to antiretroviral therapy. *West Indian Med J*. 2008 Jan; 57(1): 66-9.
17. Manfredi R, Calza L. HIV infection and the pancreas: risk factors and potential management guidelines. *Int J STD AIDS*. 2008 Feb; 19(2): 99-105.
18. Oliveira NM, Ferreira FA, Yonamine RY, Chehter EZ. Antiretroviral drugs and acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: is there any association? A literature review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014 Jan-Mar; 12(1): 112-9.
19. Sánchez Hellín V, Gutiérrez Rodero F. Toxicogenetics of antiretroviral treatment (II): neurotoxicity, hepatotoxicity, lactic acidosis, kidney damage, and other adverse effects of antiretroviral drugs. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 May; 26 Suppl 6: 24-33.
20. Decloedt EH, Maartens G. Neuronal toxicity of efavirenz: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2013 Nov; 12(6): 841-6.
21. Liner KJ 2nd, Ro MJ, Robertson KR. HIV, antiretroviral therapies, and the brain. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010 May; 7(2): 85-91.
22. Cespedes MS, Aberg JA. Neuropsychiatric complications of antiretroviral therapy. *Drug Saf*. 2006; 29(10): 865-74.
23. Raines C, Radcliffe O, Treisman GJ. Neurologic and psychiatric complications of antiretroviral agents. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2005 Sep-Oct; 16(5): 35-48.
24. Erlandson KM, O'Riordan M, Labbato D, McComsey GA. Relationships between inflammation, immune activation, and bone health among HIV-infected adults on stable antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Mar 1; 65(3): 290-8.
25. Choe PG, Choi HJ, Kim NH, Park WB, Song KH, Bang JH, et al. High prevalence of low bone mass and associated factors in Korean HIV-positive male patients undergoing antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc*. 2014 Jan 9; 17: 18773.
26. Del Carpio-Cano FE, DeLa Cadena RA, Sawaya BE. HIV and Bone Disease: A perspective of the role of microRNAs in bone biology upon HIV Infection. *J Osteoporos*. 2013; 2013: 1-8
27. Mijiti P, Yuexin Z, Min L, Wubuli M, Kejun P, Upur H. Prevalence and predictors of anemia in patients with HIV infection at the initiation of combined antiretroviral therapy in Xinjiang, China. *Int J STD AIDS*. 2014 May 8.
28. Redig AJ, Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013: 377-81
29. Gedefaw L, Yemane T, Sahlemariam Z, Yilma D. Anemia and risk factors in HAART naïve and HAART experienced HIV positive persons in south west Ethiopia: a comparative study. *PLoS One*. 2013 Aug 16;8(8):e72202.

30. Cabanelas N, Ferreira P, Roxo F. Cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy: case report. *Rev Port Cardiol.* 2009 Jun; 28(6): 749-58.
31. Neumann T, Kondratieva J, Eggebrecht H, Wieneke H, Esser S, Bartel T, Erbel R. Coronary heart disease associated with the use of highly active antiretroviral therapy (HAART). A case report and review. *Herz.* 2005 Sep; 30(6):504-9.
32. Pérez-Camacho I, Camacho A, Torre-Cisneros J, Rivero A. Cardiovascular risk factors associated with antiretroviral therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009 Sep; 27 Suppl 1:24-32.
33. Blanes M, Belinchón I, Portilla J. Cutaneous drug reactions in HIV-infected patients in the HAART era. *Actas Dermosifiliogr.* 2009 May; 100(4): 253-65.
34. Lehloenya RJ, Kgokolo M. Clinical presentations of severe cutaneous drug reactions in HIV-infected Africans. *Dermatol Clin.* 2014 Apr; 32(2): 227-35.
35. Domingo P, Lozano F. Manejo de la toxicidad por fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(7): 535-44.
36. Ribera E, Tuset M, Martín M, del Cacho E. Characteristics of antiretroviral drugs. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011 May; 29(5): 362-91.
37. Escudero Vilaplana V, Plata Paniagua S, Rodríguez González C, Castillo Romera I, Ais Larisgoitia A, Sanjurjo Sáez M. Permanencia del tratamiento antirretroviral de última generación en la práctica clínica diaria. *Farm Hosp.* 2013 Mar-Apr; 37(2): 151-5.
38. Bottaro EG. Enfuvirtide: the first step for a new strategy of antiretroviral therapy. *Medicina (B Aires).* 2007; 67(2): 195-205.
39. Blamey R. Experiencia y manejo de las toxicidades en esquemas con inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos alternativos. *Rev Chil Infectol.* 2004; 21(4): 299-306