

21. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

C. CODINA
M. T. MARTÍN
O. IBARRA

1 FISIOPATOGENIA DEL VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aislado por primera vez en 1983, es el agente causal del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (sida), que representa la expresión clínica final de la infección. La característica más importante es la destrucción del sistema inmune, pero el VIH también origina una serie de manifestaciones neurológicas y tumorales. Esto es debido al doble tropismo del VIH; por un lado, como todos los lentivirus infecta las células de la estirpe macrofágica y por otro, presenta un tropismo especial por los linfocitos CD4.

Se conocen 2 tipos de virus: VIH-1 y VIH-2, siendo VIH-1 el responsable de la epidemia en occidente.

1.1. Estructura del VIH(1, 2)

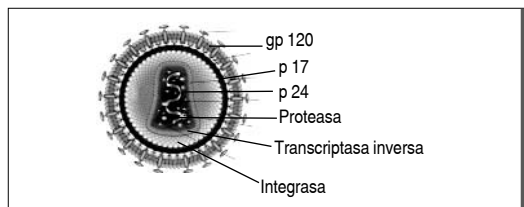
El VIH es un virus ARN que pertenece a la familia retroviridae, concretamente a la subfamilia lentivirus. Como todo retrovirus se caracteriza por poseer la enzima transcriptasa inversa, capaz de sintetizar ADN a partir del ARN viral.

Posee una estructura esférica, de aproximada-

mente 110 nm de diámetro, dentro de la cual se pueden diferenciar tres capas:

- Capa externa o envoltura: formada por una membrana lipídica, donde se insertan las glucoproteínas gp120 (glucoproteína de superficie) y gp41 (glucoproteína transmembranal) y proteínas derivadas de la célula huésped entre las que se encuentran receptores celulares y antígenos de histocompatibilidad de clase I y II. Debajo de la membrana lipídica, se encuentra la proteína matriz p17 que se une a la gp41.
- Cápside icosaédrica formada por la proteína p24.
- Capa interna o nucleóide: contiene el ARN viral, la nucleoproteína p7 y algunas enzimas (proteasa, integrasa, transcriptasa interna). El genoma del VIH está formado por dos moléculas de ARN monocatenario, idénticas, de polaridad positiva. Además de los tres genes estructurales característicos de los retrovirus (env, gag y pol) presenta una serie de genes reguladores (tat, rev, nef, vif, vpr, vpu, vpx y tev) que determinan la síntesis de las proteínas reguladoras, imprescindibles en la replicación viral.

Figura 1. Estructura del VIH.



1.2. Ciclo de replicación^(3,4,5,6)

El ciclo biológico del VIH tiene una fase temprana, que culmina con la integración del ADN proviral en el genoma de la célula, y una fase tardía, que implica la transcripción del genoma viral y la generación de una progenie infecciosa.

El ciclo replicativo del VIH se divide en las siguientes etapas:

a) Entrada del virus en la célula

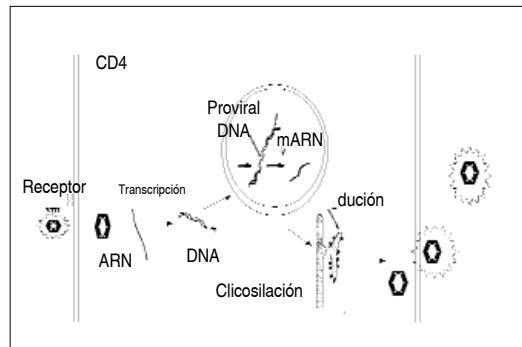
El VIH se une a la molécula CD4 a través de la gp120, produciendo un cambio conformacional que permite la interacción con un correceptor (perteneciente a la familia de receptores de quimiocinas). Esta interacción provoca un cambio en la gp41 que induce la fusión de la envuelta viral con la membrana celular. El proceso de unión del virus a la membrana celular y entrada al citoplasma se conoce como "internalización".

b) Transcripción inversa e integración

Tras la penetración del virus, se produce la liberación del genoma viral y se inicia la transcripción. La transcriptasa inversa cataliza la formación de la primera cadena de ADN, a partir del ARN viral. En la síntesis de la segunda cadena interviene la ribonucleasa H, generando un ADN de doble cadena. Una vez sintetizado el ADN proviral, se acopla a distintos factores celulares y virales formando el "complejo de preintegración". Este complejo se desplaza al núcleo para integrarse en el genoma de la célula, con la ayuda de la integrasa.

El genoma del VIH está formado por aproximadamente 10.000 nucleótidos, por lo que la transcriptasa inversa debe completar 20.000 reacciones de incorporación de nucleótido para generar ADN a partir de una molécula de ARN. La inhibición de cualquiera de estos 20.000 pasos conduce a una infección abortiva. Por ello, la transcripción inversa es una de las dianas terapéuticas más importante.

Figura 2. Replicación del VIH.



c) Periodo de latencia

Tras la integración, el VIH puede permanecer latente, replicarse de forma controlada o sufrir una replicación masiva que resulta en un efecto citopático para la célula infectada. En la mayoría de los linfocitos el virus está en forma latente. El paso de la fase de latencia a la de reactivación depende de factores celulares, como la proteína NF-kB (factor presente de forma natural en el organismo), que sólo es inducido en procesos de activación inmunológica. Tras dicha activación, el fenómeno de reactivación del estado de latencia es rápido y agresivo.

d) Síntesis y proceso del ARN

En la siguiente etapa el provirus mimetiza un gen. Al tratarse de un retrovirus complejo, en su regulación se implican tanto proteínas celulares, como proteínas reguladoras codificadas por el virus. Existe una expresión genética temprana (transcripción de los genes reguladores *tat*, *rev* y *nef*) y una tardía (transcripción de los genes estructurales y enzimáticos codificados por *gag*, *pol* y *env*; así como los accesorios *vif*, *vpr* y *vpu*). Dos proteínas virales son esenciales en la síntesis y el procesamiento del ARN viral: *Tat*, activador potente de la transcripción, que permite la síntesis de la totalidad del ARN viral y *Rev*, regulador de la expresión del virión, que codifica una proteína que facilita el transporte de los ARNm del núcleo al retículo endoplasmático, donde son traducidos en proteínas por los ribosomas celulares. El ARNm del VIH se sintetiza como un único transcrito, que se transporta al citoplasma, donde es procesado en ARN de distintos tamaños.

e) Traducción y maduración

Una vez sintetizadas las proteínas virales, deben ser procesadas de forma postraduccional antes de ensamblarse en partículas virales maduras. En este proceso participan las proteínas virales Vif; Vpr; una proteasa celular en el procesamiento de la gp160 en gp41 y gp120; y la proteasa viral, que procesa la poliproteína precursora gag-pol (que produce proteínas del virus, como la proteína de la matriz, de la cápside, etc). El procesamiento por la proteasa viral es esencial en la maduración del VIH, por lo que supone una diana importante en el desarrollo de fármacos.

Finalmente, una vez han madurado los viriones y se han ensamblado correctamente las proteínas virales, el nucleoide se desplaza a la membrana celular donde se recubre de la membrana lipídica y de glucoproteínas de superficie adheridas a ella y es liberado por gemación.

Mecanismos de transmisión

Transmisión parenteral

Drogadicción por vía parenteral
Transfusión de sangre, hemoderivados
Transplante de órganos y tejidos

Transmisión sexual

Relaciones homosexuales
Relaciones heterosexuales

Transmisión transversal

Intrauterina, parto, lactancia

1.3. Mecanismos de transmisión⁽⁹⁾

Entre las células susceptibles de ser infectadas por el VIH se encuentran los linfocitos T CD4+, T CD8+, monocitos, macrófagos, microglía y células de Langerhans. El principal receptor celular del VIH es la proteína CD4.

1.4. Estadios de la infección

La replicación del VIH es un proceso activo y dinámico que empieza con la infección aguda y perdura durante toda la infección, incluso en la fase de latencia clínica.

En la infección por VIH se distinguen las siguientes etapas:

a) Primoinfección

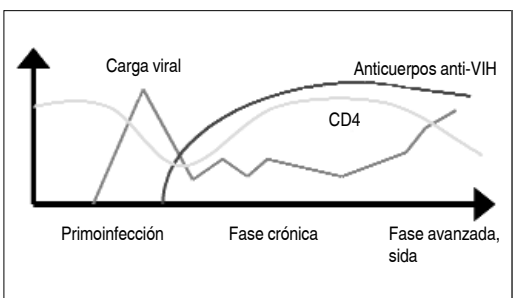
Tras la entrada en el organismo, el virus se disemina a través de los órganos linfoides y del sistema nervioso. En esta etapa de primoinfección (periodo ventana de 4-12 semanas), no es posible detectar anticuerpos específicos frente al VIH, pero sí existe una actividad citotóxica, que sugiere que la respuesta celular es más precoz e importante en el control inicial de la replicación viral que la síntesis de anticuerpos.

El paciente infectado puede persistir asintomático o presentar un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósido (30-70% de pacientes, a menudo inadvertido). Es una etapa donde inicialmente los niveles de viremia son altos (carga viral elevada), así como el número de CD4 infectados. A los 10-20 días del contagio irá apareciendo el antígeno p24 circulante (2-6 semanas). Paulatinamente aparecerán diferentes tipos de anticuerpos e inmunidad celular, coincidiendo con la desaparición del antígeno p24 y el descenso de virus circulante y CD4 infectados. Los linfocitos infectados y los viriones libres quedan atrapados en la red de células dendríticas de Langerhans de los ganglios linfáticos produciendo una hiperplasia folicular.

Como consecuencia de la virulencia de las cepas infectantes y de la intensidad de la respuesta antiviral generada por el huésped, se alcanza una carga viral basal tras la primoinfección, dato de gran valor pronóstico en la evolución de la infección. Aún así, esta respuesta antiviral no consigue erradicar el virus.

Se compara la evolución de la infección por VIH

Figura 3. Estadios de la infección.



con un tren que se dirige a un obstáculo. La cifra de CD4+ / (ml en sangre indica la distancia a la catástrofe y la carga viral la velocidad con que está avanzando el tren. Una medida de la viremia es el mejor y más precoz marcador pronóstico; mientras que los cambios en el nivel de CD4+ circulante se detectarían con un mayor retraso.

b) Fase crónica asintomática

La viremia disminuye respecto a la primoinfección, pero el virus continúa replicándose, sobretudo en tejido linfoide, el gran reservorio de la infección. Sólo en una proporción muy baja de los linfocitos infectados (<1%) el VIH se replica de forma activa, en el resto permanece de forma latente. La carga viral en los órganos linfoides es entre 10 y 10.000 veces superior a la circulante, con tendencia progresiva a igualarse. Los niveles de CD4+ se mantienen relativamente estables, pero van descendiendo paulatinamente. Esta fase es asintomática, con o sin adenopatías, plaquetopenia o mínimos trastornos neurológicos.

c) Fase avanzada o sida

Con el tiempo se da una incapacidad progresiva del sistema inmunitario para contener la replicación viral, que junto a la emergencia de variantes más agresivas (cepas X4) que aumentarán la destrucción inmunológica, desplazará ese equilibrio entre virus y huésped a una fase de replicación viral acelerada y de profunda inmunosupresión. El deterioro del sistema inmune, "agotamiento", se refleja en la disminución de la respuesta humoral y celular: disminuyen los niveles de anticuerpos p24, anticuerpos neutralizantes, actividad citotóxica y el número de linfocitos CD8. Esta etapa se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas y síntomas constitucionales, descenso de los niveles de CD4+ (menor de 200/ μ l) y aumento de la carga viral, igualándose la carga viral circulante y la de los ganglios linfáticos.

La mediana de progresión a sida es de 10 años, alrededor del 20% progresan a sida en menos de 5 años y un 10% no habrá progresado a los 20 años (progresores lentos). Los factores asociados a la no progresión pueden ser de carácter inmunológico (respuesta CTL anti-VIH más potente y niveles altos de anticuerpos neutralizantes), virológico (niveles bajos o indetectables de viremia, infección

por cepas virales menos virulentas) o de carácter genético (predisposición genética para sintetizar con mayor eficacia factores solubles inhibidores de la replicación viral).

1.5. Respuesta inmune y mecanismos inmunodepresión⁷⁾

La infección por el VIH genera una respuesta inmune importante que a su vez acelera la propia destrucción de linfocitos. Además de el efecto citopático directo producido por el VIH, existen una serie de mecanismos indirectos de destrucción de CD4+ debidos a la propia respuesta inmunitaria del paciente y al efecto tóxico de proteínas que alteran las vías de transducción linfocitaria y llevan a la muerte celular.

Tras la entrada del VIH se genera una respuesta inmunitaria energética de tipo humoral y celular:

– Respuesta humoral:

- Específica: se generan anticuerpos contra la mayoría de las proteínas virales (anticuerpos frente a proteínas estructurales y reguladoras, anticuerpos neutralizantes: gp120, gp41 y anticuerpos facilitadores). No es muy eficaz e incluso puede facilitar la parasitación de células que poseen receptores para la fracción Fc de las inmunoglobulinas, como macrófagos y linfocitos.

- Inespecífica: sistema de complemento e interferones. El VIH es capaz de activar el complemento, pero además de no dañarlo, el complemento participa en la progresión y extensión de la infección.

– Respuesta celular:

- Específica: respuesta citotóxica CD8 (CTL). Probablemente la respuesta más eficaz frente al VIH. Además de una respuesta citotóxica muy intensa, los CD8 liberan unos factores solubles que inhiben la replicación viral.

- Inespecífica: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, actividad citotóxica NK (natural killer) y factores solubles (citocinas y quimiocinas).

No obstante, esta respuesta no es capaz de eliminar completamente la replicación del virus. Los mecanismos por los que el VIH es capaz de evadir la respuesta del sistema inmune son múltiples:

- Variabilidad genética: la alta tasa de mutabilidad, debido a los errores de la transcriptasa inversa viral (tasa de error de 10^{-3} - 10^{-6}), junto con la alta cinética de replicación (10^9 a 10^{10} viriones/ día), produce mutantes

- de escape, de forma que el VIH se encuentra en el organismo como un conjunto de poblaciones genéticamente distintas, denominadas “cuasiespecies”. La posibilidad de recombinación también contribuye a la variabilidad genética, cuando las moléculas de ARN proceden de distintos virus, puede generarse un virus con genoma híbrido (cepas recombinantes).
- Enmascaramiento de epítomos de neutralización: son mecanismos que protegen a la célula infectada frente a los CTL por internalización de los complejos de histocompatibilidad clase I, necesarios en el reconocimiento de la célula infectada por CTL.
 - Latencia y reactivación: una célula infectada de forma latente no puede ser reconocida por los CTL, escapa del sistema inmune y cuando se produce la reactivación, la generación de nuevos viriones es más rápida que la destrucción por el sistema inmune.
 - Infección de reservorios: la persistencia de un reservorio de VIH (probablemente las células del SNC, sistema reproductor y órganos linfoides) es el principal obstáculo para la supresión efectiva de la replicación viral debido a la baja biodisponibilidad de los fármacos y la escasa accesibilidad de los anticuerpos a estos reservorios.

1.6. Clasificación de la infección por VIH. Criterios de sida⁽⁶⁾

Uno de los puntos importantes en la evaluación inicial del paciente infectado por VIH, es determinar el estadio de la enfermedad. El sistema más utilizado es la revisión de 1993 de la CDC (Center Disease Control), que sustituye la clasificación de 1986:

La categoría clínica A se aplica a la infección primaria y a pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatías generalizadas persistentes (LGP).

Categorías según CD4+	CATEGORÍAS CLÍNICAS		
	A	B	C (sida)
□ 500 µl (□ 29%)	A1	B1	C1
200-499/µl (14-28%)	A2	B2	C2
< 199/µl (<14%) (SIDA)	A3	B3	C3

La categoría B se aplica a pacientes que presenten síntomas de enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por VIH

(enfermedad de Muguet; candidiasis vulvovaginal persistente; displasia cervical; fiebre o diarrea de más de un mes; leucoplasia oral vellosa; herpes zoster; púrpura trombocitopénica idiopática; listeriosis; enfermedad inflamatoria pélvica; neuropatía periférica).

La categoría C incluye pacientes que presenten las patologías incluidas en las enfermedades diagnósticas de sida.

Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados de sida. La supervivencia de estos pacientes no supera el 15-30% a los 3 años.

Las enfermedades diagnósticas de sida correspondientes a la clasificación de 1993, cuando el paciente tiene una infección por VIH demostrada y no existen otras causas de inmunodeficiencia que puedan explicarlas, son las siguientes:

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.
2. Candidiasis esofágica.
3. Carcinoma de cerviz invasivo.
4. Coccidioidomicosis diseminada (en localización diferente a pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
5. Criptococosis, extrapulmonar.
6. Criptosporidiasis, con diarrea de más de 1 mes.
7. Infección por citomegalovirus de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de más de 1 mes de edad.
8. Retinitis por citomegalovirus.
9. Encefalopatía por VIH.
10. Infección por virus del herpes simple que causa una úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de 1 mes de edad.
11. Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
12. Isosporidiasis crónica (más de 1 mes).
13. Sarcoma de Kaposi.
14. Linfoma de Burkitt o equivalente.
15. Linfoma inmunoblástico o equivalente.
16. Linfoma cerebral primario.
17. Infección por *M. avium-intracellulare* o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar.
18. Tuberculosis pulmonar.
19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
20. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar.

21. Neumonía por *P. carinii*.
22. Neumonía recurrente.
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*.
25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de un mes de edad.
26. "Wasting síndrome" (caquexia por VIH).

1.7. Métodos diagnósticos y carga viral^{9,10}

Los métodos diagnósticos se clasifican en:

1. Métodos directos: demuestran la presencia de virus o de sus constituyentes (proteínas y ácidos nucleicos).
 - Cultivo viral.
 - Detección de ácidos nucleicos: PCR, bDNA, NASBA, etc.
 - Antigenemia (p24).
2. Métodos indirectos: demuestran la respuesta inmunitaria (humoral o celular).
 - Detección de anticuerpos específicos (pruebas serológicas):
 - Pruebas de selección: ELISA, aglutinación, etc.
 - Pruebas de confirmación y suplementarias: WB, RIPA, IFI, LIA, etc.
 - Investigación de la inmunidad celular específica.

La determinación de anticuerpos en suero es la metodología más utilizada para el diagnóstico de la infección por VIH. Como prueba de selección se utiliza mayoritariamente el ensayo inmunoenzimático (ELISA), que determina anticuerpos IgG específicos anti-VIH. Se basa en la captura sobre una base antigénica, específica del VIH, de los anticuerpos anti-VIH presentes en la muestra de suero. Presenta una gran sensibilidad (superior del 98% con las técnicas desarrolladas actualmente) pero el número de falsos positivos en grupos de bajo riesgo puede ser significativo. Por ello, una prueba de ELISA positiva ha de ser repetida y posteriormente confirmada mediante alguna de las pruebas de confirmación. Habitualmente por la técnica de Western Blot (WB) o inmunoelectrotransferencia, que tiene similar sensibilidad a ELISA, pero mayor especificidad.

La carga viral (CV) es el número de copias de ARN viral (cada virión tiene dos copias de ARN, dividiendo entre dos la CV tendremos el número de viriones circulantes en plasma). Los resultados de carga

viral se expresan en copias/ μL , en log₁₀, en cambios en el porcentaje o el número de veces que se incrementa o reduce la carga viral.

En la actualidad se utilizan tres métodos de detección de la CV en plasma: retrotranscripción y amplificación o RT-PCR (Amplicor HIV-1 Monitor, Roche); método de ADN ramificado o bDNA (Quantiplex HIV RNA Assay, Chiron) y replicación secuencial de ácidos nucleicos o NASBA (Nuclisens, Organon Teknika). Las técnicas ultrasensibles actuales consiguen detectar entre 20 y 50 copias/ml. Este test posee gran sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo (validez interna) y reproducibilidad (validez externa), por lo que resulta un buen marcador.

Las características más importantes de la CV son que puede detectarse en casi la totalidad de los pacientes infectados, es la resultante del equilibrio dinámico entre los distintos compartimientos virales y entre las distintas cuasiespecies y las determinaciones son reproducibles. Se debe tener en cuenta la existencia de factores colaterales a la infección que pueden alterar significativamente los niveles de CV, que no existe equivalencia directa entre los distintos métodos y que cada método tiene su límite de detección, fuera del cual los valores pierden su fiabilidad.

En la práctica clínica la CV se utiliza para determinar el síndrome compatible con una infección aguda por VIH, la valoración inicial de una infección por VIH, la decisión de iniciar tratamiento y como marcador de respuesta terapéutica. El nivel de CV es el mejor marcador para predecir la progresión a SIDA y la supervivencia. Las cifras de CD4⁺ tienen un menor valor pronóstico, quizás porque los cambios se producen con retraso respecto a los cambios en la viremia. La reducción de la CV por debajo de 50 copias/ml se ha asociado a mayor duración de la supresión de la replicación viral. El "nadir" o punto más bajo alcanzado es importante para definir el riesgo de rebote de la CV y la posibilidad de resistencias.

1.8. Principales patologías asociadas al VIH^{11,12}

El mecanismo de producción de patología en los pacientes con VIH es muy variado: por destrucción de células al ser infectadas por el virus, por disfunción del órgano debido a una infiltración linfocitaria o fenómenos de autoinmunidad y por infecciones o neoplasias oportunistas. Algunos de estos procesos se caracterizan

porque pueden sugerir la infección aguda por el virus pueden aparecer cuando la situación inmunológica todavía no está gravemente afectada y el tratamiento antirretroviral puede mejorar su sintomatología.

a) Manifestaciones clínicas debidas al VIH

Las principales enfermedades asociadas directamente con la infección por VIH son las siguientes:

- Pulmonares: neumonitis.
- Oftalmológicas: retinopatía microvascular.
- Cutáneas: exantema maculopapular de la primoinfección, tricomegalia.
- Orodigestivas: enteropatía, úlceras orales, úlceras esofágicas.
- Neurológicas: encefalopatía, neuropatía periférica, mielopatía vacuolar, meningitis aséptica.
- Renales: nefropatía.
- Cardiovasculares: miocarditis y miocardiopatía, vasculitis, púrpura trombocitopénica trombótica.
- Hematológicas: trombopenia, síndrome de infiltración linfocitaria CD8+ masiva.
- Reumatológicas: artritis, miopatía, síndrome seco.
- Otras: síndrome retroviral agudo, linfadenopatía generalizada persistente, enfermedad constitucional (pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, fatiga, diarrea crónica de más de 1 mes de evolución).

b) Infecciones oportunistas

Las infecciones oportunistas se pueden clasificar en aquellas que no causan enfermedad en el huésped inmunocompetente (ej. *Pneumocystis carinii*), aquellas que causan enfermedad leve en el huésped inmunocompetente (ej.: *Toxoplasma gondii*, virus herpes simples) y aquellas que debido a la inmunodepresión producen una enfermedad debilitante en el huésped (ej.: *Mycobacterium tuberculosis*).

Una de las infecciones oportunistas más frecuentes es la toxoplasmosis cerebral. Dentro de las infecciones fúngicas la incidencia depende del país o región pero entre las micosis de distribución mundial, tenemos la neumocistosis, la candidiasis y la criptococosis. Las infecciones víricas más frecuentes son el Herpes simplex (VHS) tipo 1 y 2, el Virus Varicella Zoster (VVZ), el Citomegalovirus (CMV), el Virus Herpes tipo 8 (VHH-8) y el Virus JC (causante de la leucoencefalopatía multifocal

progresiva). Como infecciones oportunistas de origen bacteriano más frecuentes están las neumonías bacterianas (relacionadas con *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*), la salmonelosis y la endocarditis (*Staphylococcus aureus* en la mayoría de las ocasiones).

En cuanto al desarrollo de tuberculosis, la infección por VIH constituye el principal factor de riesgo. Hasta hace poco, en España, la tuberculosis ha sido la primera causa diagnóstica de sida.

La profilaxis primaria y secundaria de las infecciones oportunistas (tabla 1) ha demostrado disminuir la incidencia de estas infecciones de forma significativa. Se recomienda iniciar la profilaxis cuando el recuento de células CD4 es bajo, habitualmente inferior a 200 copias/ μ L. Las profilaxis de mayor prioridad son la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis y tuberculosis. Hoy en día, con la introducción de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad se están modificando las estrategias de profilaxis. En las últimas recomendaciones de GESIDA/ PNS11 se considera la interrupción de la profilaxis en CMV, *Mycobacterium avium*, *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii* cuando el nivel de CD4 es superior a 200 copias/ μ L.

c) Neoplasias asociadas al sida

Cualquier estado de inmunodeficiencia presenta entre sus complicaciones una mayor incidencia de neoplasias. Los pacientes con VIH durante la evolución de la infección desarrollarán en el 30-40% de los casos distintas neoplasias malignas. El sarcoma de Kaposi, el linfoma no Hodgkin y el cáncer cervical invasivo, se consideran neoplasias definitorias de SIDA, ya que su incidencia es significativamente mayor que en la población general.

d) Manifestaciones clínicas en la era targa

Hoy en día y con la utilización de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha cambiado el espectro de manifestaciones clínicas relacionadas con la infección, respecto a las etapas iniciales de la epidemia. El grado de reconstitución inmune en la mayoría de los pacientes es el suficiente para evitar las infecciones oportunistas clásicas, en cambio, emergen nuevos trastornos, como

Tabla 1. Profilaxis de enfermedades oportunistas en la infección por VIH⁽⁴³⁾.

VIRUS	PROFILAXIS PRIMARIA	PROFILAXIS SECUNDARIA
CMV	1ª: TARGA + revisiones oftalmológicas 2ª: Ganciclovir 1 g/8 h vo	1ª: Ganciclovir iv 5-6 mg/kg 5-7 días/S; Ganciclovir oral 1 g/8 h vo; Foscarnet iv 90-120 mg/kg 5-7 días/S; implante de ganciclovir. 2ª: Ganciclovir iv 10 mg/kg 3 días/1 día/S Cidofovir iv 5 mg/kg cada 2 semanas; Formivirsen 330 µg intravítreo/mes.
VHS	No	1ª: Aciclovir 200 mg/8 h o 400 mg/12 h vo; Famciclovir 500 mg/12 h vo; Valaciclovir 500 mg/12 h vo. 2ª: Foscarnet o cidofovir iv en cepas resistentes.
VVZ	1ª: IG anti-VVZ tras contacto en pacientes susceptibles a VVZ. 2ª: Aciclovir 800 mg 5 veces/día, 7 días	
VHA	Vacuna HA (2 dosis) en anti-VHA negativas con hepatitis crónica por VHC.	
VHB	Vacuna HB (3 dosis) en anti- HBc negativas	
Virus Gripe	Vacuna antigripal/ año	
BACTERIAS	RECOMENDACIÓN	ALTERNATIVA
Mycobacterium tuberculosis	Isoniacida 300 mg/día 9-12 meses Rifampicina 600 mg/día + pirazinamida 20 mg/kg/día 2 meses Isoniacida 300 mg/día + rifampicina 600 mg/día 3 meses	Isoniacida 900 mg 2 días/S, 9-12 meses Rifampicina 600 mg/día, 4 meses
Mycobacterium avium complex	Pacientes con infección por MAC (profilaxis secundaria): Claritromicina 500 mg/12 h + Etambutol 15 mg/kg/día	Claritromicina 500 mg/12 h + Rifabutina 300 mg/día Azitromicina 500 mg/día + Etambutol 15 mg/kg/día Rifabutina 300 mg/día
Streptococcus pneumoniae	Vacuna neumocócica (todos adultos)	
HONGOS	PROFILAXIS PRIMARIA	PROFILAXIS SECUNDARIA
Candida	NO	1ª: Fluconazol 100-200 mg/día 2ª: Itraconazol 100 mg/12 h; anfotericina B iv
Cryptococcus neoformans	NO	1ª: Fluconazol 200 mg/día 2ª: Anfotericina B 1 mg/kg/S
Histoplasma capsulatum	Itraconazol 200 mg/día (regiones endémicas)	1ª: Itraconazol 200 mg/día
Coccidioides immitis	NO	1ª: Fluconazol 400 mg/día 2ª: Anfotericina B o Itraconazol

Tabla 1. Profilaxis de enfermedades oportunistas en la infección por VIH (continuación)

HONGOS	PROFILAXIS PRIMARIA	PROFILAXIS SECUNDARIA
Penicillium marneffei	NO	Itraconazol 200 mg/día
PARÁSITOS	PROFILAXIS PRIMARIA	PROFILAXIS SECUNDARIA
Pneumocystis carinii	1ª: TMP-SMZ forte/día o 3 comp/s; TMP-SMZ normal/día 2ª: Pentamidina aerosol; dapsona; dapsona + pirimetamina + ácido fólico; atovaquona; Fansidar.	1ª: TMP-SMZ forte/día. 2ª: TMP-SMZ forte 3 veces/s; Dapsona; Dapsona + pirimetamina + ácido fólico; Pentamidina; atovaquona; Fansidar.
Toxoplasma gondii	1ª: TMP-SMZ forte/día o 3 comp/s; TMP-SMZ normal/ día 2ª: Dapsona + pirimetamina + ácido fólico; pirimetamina + ácido fólico; atovaquona con/sin pirimetamina + ácido fólico.	1ª: Pirimetamina + ácido fólico + sulfadiazina. 2ª: Pirimetamina + ácido fólico + Clindamicina; Fansidar.
Leishmania infantum	NO	1ª: Antimonio pentavalente 850 mg/mes 2ª: Pentamidina; Anfotericina B
Isospora belli	NO	TMP-SMZ forte 3 veces/s; TMP-SMZ normal/ día.

CMV: citomegalovirus; VVZ: virus varicela zoster; VHA: virus hepatitis A; VHB: virus hepatitis B; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; 1ª: primera elección; 2ª: segunda elección; VO: vía oral; IV: vía intravenosa; Ig: inmunoglobulinas; HB: hepatitis B; HA: hepatitis A; VHC: virus hepatitis C; s: semana; TMP-SMZ: trimetoprima-sulfametoxazol.

son las complicaciones hepáticas y los tumores asociados a virus y las complicaciones relacionadas con el tratamiento antirretroviral:

- Complicaciones hepáticas en pacientes infectados por VHC y/o VHB: descompensación hepática, hepatocarcinoma, exacerbación de la hepatitis B tras retirada del 3TC o resistencia.

- Tumores asociados a virus: virus del papiloma humano-tumor de cerviz, virus herpes-linfoma no-Hodgkin.

- Complicaciones relacionadas con el tratamiento:

- Toxicidad de antirretrovirales: hepatotoxicidad, lipodistrofia, toxicidad mitocondrial, etc.

- Síndrome de reconstitución inmune: reacciones inflamatorias debidas a la reactivación inmune asociada al inicio del TARGA (infecciosas, tumorales, autoinmunes, etc).

- Síndrome de retirada del tratamiento antirretroviral: elevación brusca de la carga viral y descenso de CD4+, resultando un cuadro clínico superponible al de la primoinfección.

2 TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA Y UTILIZACIÓN CLÍNICA

2.1. Consideraciones generales

- La disponibilidad de un número creciente de fármacos antirretrovirales junto a las rápidas modificaciones derivadas de los nuevos estudios hacen que el tratamiento de las personas con infección por VIH sea extremadamente complejo y sujeto a numerosos cambios.

- En el momento actual, el tratamiento antirretroviral con combinaciones de al menos tres fármacos constituye el tratamiento de elección de la infección por VIH, ya que contribuye a retrasar la progresión clínica, a disminuir los ingresos hospitalarios y los costes asociados y a aumentar significativamente la supervivencia.

- Los objetivos del tratamiento antirretroviral deben consistir en la consecución de una supresión viral máxima durante el mayor periodo de tiempo posible,

el restablecimiento o conservación de la función inmunológica, la mejoría de la calidad de vida y la reducción de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH.

– La toxicidad a medio y largo plazo de los antirretrovirales en general y de los IP en particular son un factor limitante del tratamiento antirretroviral y obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas que, manteniendo la potencia antivírica, limiten o eliminen esos efectos secundarios.

2.2. Elección del tratamiento antirretroviral^(14, 15, 16, 17)

a) Pacientes sin tratamiento antirretroviral previo

Ésta es la situación clínica más frecuente. En todos estos casos se debe valorar cuándo debe iniciarse el tratamiento antirretroviral y qué combinación se va a administrar, sopesando siempre las ventajas e inconvenientes de todas las opciones y tomando decisiones individualizadas.

¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento?

La decisión del inicio del tratamiento debe basarse en tres elementos: la presencia o ausencia de sintomatología, la carga viral y el recuento de linfocitos CD4+:

– Deben recibir tratamiento antirretroviral todos los pacientes diagnosticados de una enfermedad por VIH avanzada que cumpla la definición de SIDA, independientemente de los niveles de carga viral. Asimismo, deben recibir tratamiento todos los pacientes con una infección sintomática por VIH sin SIDA, definida por la presencia de aftas o fiebre inexplicable. Si el paciente tiene una infección oportunista aguda, el tratamiento antirretroviral puede diferirse unas semanas una vez el proceso esté estabilizado, sobre todo si pueden existir interacciones farmacocinéticas con los antimicrobianos que está recibiendo (ej.: rifampicina).

– Las recomendaciones de ofrecer un tratamiento antirretroviral a pacientes asintomáticos precisa del análisis de muchos riesgos y beneficios reales y potenciales. Por lo general, se debe ofrecer tratamiento a los pacientes con un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 350 células/mm³ o niveles plasmá-

ticos de ARN superiores a 30.000 copias/ml (ensayo bDNA) o 55.000 copias/ml (ensayo PCR de la transcriptasa inversa). Por el contrario, se recomienda retrasar el inicio del tratamiento en los pacientes con una cifra de linfocitos CD4+ superior a 500 células/mm³ o niveles plasmáticos de ARN inferiores a 10.000 copias/ml (ensayo bDNA) o 20.000 copias/ml (ensayo PCR de la transcriptasa inversa). En los pacientes asintomáticos con una cifra de linfocitos CD4+ entre 350 y 500 células/mm³ y/o unos niveles plasmáticos de ARN entre las cifras previas puede considerarse el tratamiento antirretroviral, teniendo en cuenta la evolución de la carga viral y de los linfocitos CD4+ en los meses previos o en 2-3 visitas sucesivas.

La decisión de iniciar tratamiento en este grupo de pacientes debe basarse en el deseo y disposición del paciente para iniciar el tratamiento, el grado de inmunodeficiencia determinado en función del recuento de linfocitos CD4+, el riesgo de progresión de la enfermedad evaluado en función del recuento de linfocitos CD4+ y carga viral, los beneficios y riesgos potenciales de iniciar el tratamiento en individuos asintomáticos y la probabilidad, tras asesoramiento y formación, de adherencia terapéutica al régimen prescrito.

¿Qué combinación de fármacos debe utilizarse?

Se debe administrar en primer lugar un régimen que, a priori, sea capaz de conseguir una supresión mantenida de la carga viral, un incremento prolongado de los linfocitos CD4+ y un pronóstico clínico favorable. Además se debe considerar el número de comprimidos, la frecuencia de dosificación, las restricciones dietéticas, la comodidad, la toxicidad y las interacciones farmacológicas con otros tratamientos.

– Los regímenes terapéuticos energicamente recomendados incluyen indinavir, nelfinavir, ritonavir + saquinavir, ritonavir + indinavir, ritonavir + lopinavir o efavirenz en combinación con una de las siguientes combinaciones de 2 ITIANs: didanosina + lamivudina, estavudina + didanosina, estavudina + lamivudina, zidovudina + didanosina o zidovudina + lamivudina.

– Los datos sobre la evolución clínica de los pacientes apoyan el uso de 1 IP + 2 ITIANs.

Se debe tener en cuenta que ritonavir y saquinavir cápsulas de gelatina blanda, empleados como únicos IP, no son fármacos de elección debido a la dificultad que

tienen muchos pacientes para tolerar sus dosis estándar, las múltiples interacciones farmacológicas en el caso de ritonavir y el elevado número de cápsulas en el caso de saquinavir. No obstante, no existen motivos para retirar ritonavir o saquinavir cuando los pacientes los toleran y el régimen es eficaz.

Los decepcionantes resultados obtenidos con los regímenes antirretrovirales prescritos como consecuencia de un fracaso virológico a un régimen previo, sugieren que el primer régimen es el que tiene la mayor oportunidad de ocasionar un control prolongado de la replicación viral. Debido a que la barrera genética a la resistencia es máxima con los IP, muchos especialistas consideran que el régimen preferencial es el compuesto por 1 IP + 2 ITIANs.

– El régimen compuesto por efavirenz + 2 ITIANs parece ser, como mínimo, tan eficaz respecto a la supresión de la viremia plasmática y el incremento de células T CD4+ como la combinación de 1 IP + 2 ITIANs y muchos especialistas sostienen que la combinación de efavirenz + 2 ITIANs constituye el régimen inicial preferente, dado que permite restringir las toxicidades de los IP durante un periodo de tiempo considerable.

Aunque no existen ensayos comparativos directos que permitan establecer una clasificación de los ITINN en función de su eficacia relativa, la demostración de que la eficacia de efavirenz, en combinación con 2 ITIANs es equivalente a la obtenida con la administración de 1 IP + 2 ITIANs hace que se prefiera la utilización de efavirenz respecto a los restantes ITINN.

– También se han conseguido resultados bastante buenos con abacavir + 2 ITIANs (un régimen de ITIANs triple). Sin embargo, este régimen puede no ser eficaz cuando la carga viral basal es mayor de 100.000 copias/ml.

– El empleo exclusivo de 2 ITIANs no consigue el objetivo de suprimir la viremia hasta valores inferiores al nivel de detección de forma tan sistemática como los regímenes anteriores. Por tanto, sólo debe emplearse en los casos en los que no sea posible un tratamiento más potente.

– El uso de fármacos antirretrovirales en monoterapia está contraindicado, excepto cuando no existan opciones alternativas o durante el embarazo para disminuir la transmisión perinatal.

– La hidroxiurea se ha empleado en ensayos clínicos, sin embargo, no se ha establecido su seguridad y eficacia, por lo que no se considera tratamiento de elección.

Monitorización de la eficacia del tratamiento antirretroviral

Los resultados del tratamiento se evalúan fundamentalmente mediante la determinación de los niveles plasmáticos de ARN-VIH. Es esperable que dichos niveles disminuyan 1 Log10 después de 8 semanas y que se produzca una ausencia de virus detectables (<50 copias/ml) 4-6 meses después del inicio del tratamiento. El fracaso del tratamiento tras 4-6 meses de tratamiento puede estar ocasionado por un incumplimiento terapéutico, una potencia inadecuada de los fármacos utilizados o concentraciones subóptimas de los mismos, resistencia viral y otros factores actualmente desconocidos.

b) Pacientes con tratamiento antirretroviral previo

Las recomendaciones relativas al cambio del tratamiento dependen de la indicación del cambio. Los motivos clásicos de cambio de tratamiento antirretroviral son el fracaso terapéutico, la intolerancia o toxicidad aguda y la falta de adhesión. A éstos se han añadido: la posibilidad de iniciar tratamiento con un régimen más intenso para pasar después a otro menos potente y más tolerable, la intensificación de regímenes que no han alcanzado el objetivo de carga vírica indetectable o de regímenes subóptimos (aun a pesar de haber llegado a una carga vírica indetectable) y, por último, la posibilidad de modificar un tratamiento antirretroviral eficaz en el que está incluido un IP por otro que no incluya este grupo de fármacos, en pacientes que han desarrollado efectos secundarios o en los que el cumplimiento adecuado sea difícil de mantener y que se encuentran en situación de carga vírica indetectable.

En los casos en los que se han conseguido los objetivos virológicos deseados y los pacientes presentan intolerancia o toxicidad, se debe realizar una sustitución del fármaco causal, preferiblemente por un agente de la misma clase que tenga un perfil de tolerancia o toxicidad distinto. Por el contrario, en los casos en los que se han conseguido los objetivos virológicos, pero el paciente recibe un régimen no incluido en la categoría preferente (como 2 ITIANs o monoterapia), existe la opción de no modificar el tratamiento y realizar una monitorización de la carga viral; otra opción posible es añadir los fármacos necesarios para que el tratamiento administrado pase a ser de elección. La mayoría de los especialistas piensan que los tratamientos con regímenes que no son preferentes se asocian finalmente con fracaso

y recomiendan esta última táctica.

Si el cambio obedece a un fracaso terapéutico, debe valorarse la adhesión al tratamiento, ya que es la principal causa de fracaso y, por tanto, debe conocerse el grado de cumplimiento por parte del paciente antes de ofrecerle nuevas opciones terapéuticas. En el último apartado de este capítulo se exponen las estrategias destinadas a mejorar la adherencia.

La realización de un test de resistencias puede ser muy útil para orientar el cambio de tratamiento antirretroviral ya que permitirá identificar los fármacos a los que el virus es resistente. Si no se puede realizar un test de resistencias se debe utilizar el mayor número posible de fármacos antrirretrovirales y familias nuevas. Esto es posible en el primer o segundo fracaso terapéutico. Sin embargo, a partir del segundo fracaso las opciones son muy limitadas. En estos pacientes se deben valorar opciones poco conocidas pero que pueden ser útiles conociendo los fármacos usados y las interacciones entre ellos.

2.3. Descripción de los fármacos antirretrovirales^(6, 17, 18, 19, 20)

Los fármacos antirretrovirales actúan en dos fases fundamentales del ciclo replicativo del VIH. Unos fármacos inhiben la transcriptasa inversa, evitando la síntesis de la cadena de DNA proviral, y otros inhiben la proteasa del VIH, evitando la formación de las proteínas estructurales del VIH, necesarias para la formación de partículas virales maduras. En el siguiente apartado se describen las principales características de los fármacos antirretrovirales disponibles en la actualidad.

2.3.1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIANs)

Los ITIANs (ver Tabla 2) fueron el primer grupo de fármacos antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por VIH. En la actualidad han sido comercializados en nuestro país: zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC) y abacavir (ABC). Todos ellos necesitan, para ser activados, sufrir tres fosforilaciones mediadas enzimáticamente por cinasas intracelulares.

Farmacocinética: todos los ITIANs se pueden administrar con alimentos salvo el ddI que debe administrarse en ayunas y requiere de un medio básico

para su absorción. Los ITIANs presentan una vida media plasmática corta, sin embargo, su vida media intracelular es más prolongada, especialmente en el caso de ddI y 3TC. DdI y d4T se metabolizan en parte en el hígado, al igual que AZT y ABC que sufren glucuronidación hepática, mientras que ddC y 3TC se eliminan en un elevado porcentaje inalterados por vía renal.

Efectos adversos: los principales efectos secundarios de los análogos nucleósidos son: AZT (anemia, neutropenia, cefalea, astenia, intolerancia digestiva), ddI (pancreatitis, intolerancia digestiva, neuropatía periférica, diarrea), ddC (neuropatía periférica, estomatitis) d4T (neuropatía periférica), 3TC (escasa toxicidad), ABC (hipersensibilidad en el 4% de los pacientes). Todos estos fármacos pueden causar un síndrome infrecuente pero potencialmente mortal de acidosis láctica con esteatosis hepática. Recientemente, los ITIANs se han relacionado también con la aparición de lipodistrofia (ver inhibidores de la proteasa). Mención especial merece el cuadro de hipersensibilidad producido por ABC, que se caracteriza por eritema cutáneo, fiebre y afectación del estado general; aunque raro —aparece en sólo un 4% de los casos—, en caso de aparecer obliga a suspender de forma definitiva el ABC ya que su reintroducción podría provocar un cuadro grave e incluso la muerte del paciente.

Interacciones: la presentación de ddI en comprimidos, debido al tampón alcalino que contiene en su formulación, presenta interacciones a nivel de absorción con los fármacos que precisan medio ácido para su absorción. Se recomienda administrar estos fármacos 2 horas antes del ddI. Las cápsulas gastroresistentes de ddI no contienen antiácidos, por lo que, en principio, no existe riesgo de interacción. Algunas asociaciones de análogos como d4T con AZT o ddC con 3TC están contraindicadas por antagonismo en la activación intracelular. Otras asociaciones están contraindicadas por incremento del riesgo de toxicidad como ddC con ddI, disulfiram, metronidazol, pentamidina intravenosa o vincristina. Al asociar 3TC con cotrimoxazol a altas dosis puede reducirse la eliminación de 3TC ya que ambos fármacos se eliminan por vía renal y por ello debe evitarse esta combinación. No hay problema si el cotrimoxazol se administra a dosis profilácticas.

Tabla 2. Análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa.

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddI	Zalcitabina ddC	Estavudina d4T	Lamivudina 3tC	Abacavir ABC
Nombre comercial	Retrovir® *Combivir® **Trizivir®	Videx®	Hivid®	Zerit®	Epivir® *Combivir® **Trizivir®	Ziagen® **Trizivir®
Dosis recomendada	250-300 mg BID	<60 kg: 250 mg QD ó 125 mg BID >60 kg: 400 mg QD ó 200 mg BID	0,75 mg TID	<60 kg: 30 mg BID >60 mg: 40 mg BID	150 mg BID	300 mg BID
Presentaciones comerciales	cáps. 100, 250 mg y comp 300 mg; sol. oral 10 mg/ml vial i.v. (10 mg/ml)	comp 25, 50, 100, 150 y 200 mg; cáps entéricas 125, 200, 250 y 400 mg; sol. oral 5 y 10 mg/ml	comp 0,75 mg	caps. 15, 20, 30 y 40 mg; sol. oral 1mg/ml	comp. 150 mg sol. oral 10 mg/ml	comp. 300 mg sol. oral 20 mg/ml
Biodisponibilid. oral	60-70%	30-40% Espaciar 2 h con algunos fármacos ¹	85% Espaciar 2 h con antiácidos e isoniacida	85%	85%	83%
Vida media plasmática	1,1 horas	1,6 horas	1,2 h	1 hora	3-6 h	1,5 h
Vida media intracelular	3 horas	25 horas	3 h	3,5 h	12 h	3,3 h
C _{max}	1,8 µg/ml (6,7 µM)	0,9 µg/ml (3,8 µM)	0,012 µg/ml (0,0568 µM)	0,85 µg/ml (3,79 µM)	1,5 µg/ml (6,54 µM)	3,0 µg/ml (7,42 µM)
CI50	0,061 µg/ml (0,23 µM)	0,116 µg/ml (0,49 µM)	0,0004-0,04 µg/ml (0,0019-0,19 µM)	0,002-0,9 µg/ml (0,0089-4 µM)	0,002-0,3 µg/ml (0,0087-1,308 µM)	0,105 µg/ml (0,26 µM)
Penetración LCR	50-85%	20%	20%	40%	10%	27-33%
Actividad	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2/VHB	VIH-1,2/VHB
Restricción dietética	No	Sí	No	No	No	No
Metabolización	Glucuronidación hepática	Hepática 50%	Hepática 5-10%	Hepática 50%		Glucuronidación hepática Alcohol deshidrogenasa
Excreción	Renal (15% inalterado)	Renal (50% inalterado)	Renal (70% inalterado) y fecal <10%	Renal (50% inalterado)	Renal (70% inalterado)	Renal 83% (2% inalterado y 81% metabolitos)
Seguridad Embarazo (FDA)	C	B	C	C	C	C

Tabla 2. Análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (continuación).

Nombre genérico	Zidovudina AZT	Didanosina ddi	Zalcitabina ddC	Estavudina d4T	Lamivudina 3TC	Abacavir ABC
Efectos adversos	Mielosupresión: anemia y/o neutropenia a dosis elevadas Cefalea Mareo Intol. G-I Lipodistrofia ² Acidosis láctica con esteatosis hepática ³	Pancreatitis Hiperuricemia Neuropatía periférica Diarrea Náuseas Lipodistrofia ² Acidosis láctica con esteatosis hepática ³	Neuropatía periférica Estomatitis Aumento transaminasas Lipodistrofia ² Acidosis láctica con esteatosis hepática ³	Neuropatía periférica Pancreatitis Lipodistrofia ² Acidosis láctica con esteatosis hepática ³	(Toxicidad mínima) Lipodistrofia ² Acidosis láctica con esteatosis hepática ³	Hipersensibilidad (3%) Lipodistrofia ² Acidosis láctica con esteatosis hepática ³
Asociaciones contraindicadas	d4T Ribavirina	ddC	ddI Disulfiram Doxorrubicina 3TC Metronidazol Pentamidina IV Vincristina	AZT	ddC Cotrimoxazol (dosis altas; a dosis profilácticas no requiere ajuste de dos ^{1/2s})	
Otras interacciones	Ganciclovir: max. 300 mg/día AZT IFN: reducir AZT 50-75% Probenecid: evitar o reducir 50% AZT qoQ Cp fenitoína		Nefrotóxicos: posible qCp ddC		Nefrotóxicos posible qCp 3TC	Clopromazina, disulfiram e isoniacida qCp de ambos.

BID: dos veces al día; CI50: concentración inhibitoria 50%; Cmax: concentración plasmática máxima; Cp: concentración plasmática; LCR: líquido cefalorraquídeo; QD: una vez al día; TID: tres veces al día. *Combivir®: asociación a dosis fijas de AZT 300 mg y 3TC 150 mg. **Trizivir®: asociación a dosis fijas de AZT 300 mg, 3TC 150 mg y abacavir 300 mg.

1 El ddi en comprimidos tamponados debe espaciarse con los siguientes fármacos: amprenavir, cimetidina, ciprofloxacino, dapsona, delavirdina, digoxina, etambutol, indinavir, isoniacida, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, ofloxacino, propranolol, rifampicina, tetraciclinas.

2 Efecto adverso infrecuente.

3 Reacción poco frecuente aunque potencialmente muy grave.

Categorías seguridad embarazo (FDA): A= ausencia de riesgos para el feto; B= no teratogenicidad en animales, falta de estudios en humanos; C= no datos de seguridad en embarazadas y los estudios en animales muestran toxicidad fetal o no se han realizado y no deben utilizarse dichos fármacos, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo fetal.

2.3.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (ITIANt)

Los ITIANt (ver Tabla 3) constituyen un grupo de fármacos antirretrovirales de relativamente reciente aparición que se encuentran próximos a su comercialización. En la actualidad, el único fármaco aprobado perteneciente a este grupo es tenofovir. La utilización de

adefovir como antirretroviral no fue aprobada por la FDA (Food and Drug Administration, de Estados Unidos) debido a su elevada nefrotoxicidad (tan sólo se sigue investigando este fármaco a dosis más bajas como tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B). Tenofovir se puede obtener como medicamento extranjero en espera de su comercialización en nuestro país.

Tabla 3. Análogos de los nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa.

Nombre genérico	Tenofovir disoproxil fumarato (DF)
Dosis recomendada	300 mg QD
Presentaciones comerciales	comp 300 mg (Medicamento extranjero)
Biodisponibilidad oral	40% (profármaco con alimentos)
Vida media plasmática	10-14 horas (profármaco con alimentos)
Vida media intracelular	12-15 horas (en el interior de linfocitos activados) 33-50 horas (en el resto de linfocitos)
Cmax	362 ng/ml (1,2 µM)
CI50	<3 ng/ml (<0,01 µM)
Actividad	VIIH-1,2
Restricción dietética	Administrar junto con alimentos
Metabolización	Metabolismo sistémico escaso. Tenofovir DF es rápidamente hidrolizado a tenofovir por las esterasas plasmáticas
Excreción	70-80% se excreta inalterado a través del riñón
Seguridad Embarazo (FDA)	No se dispone de datos
Efectos adversos	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Proteinuria
Interacciones	No se debe asociar con otros fármacos nefrotóxicos La asociación con probenecid puede reducir la eliminación renal de tenofovir

CI50: concentración inhibitoria 50%; Cmax: concentración plasmática máxima; QD: una vez al día.

Farmacocinética: tenofovir presenta una limitada biodisponibilidad oral, por lo que se administra como tenofovir disoproxil fumarato, un profármaco que presenta una biodisponibilidad del 40%, cuando se administra con alimentos. Tenofovir se elimina por vía renal (filtración glomerular y secreción tubular activa).

Efectos adversos: no se han descrito efectos adversos graves con tenofovir. Los efectos secundarios más frecuentes han sido de tipo gastrointestinal (vómitos, sensación de malestar abdominal y diarrea), cefalea, mareo y astenia. La afectación renal es excepcional.

Interacciones: Tenofovir no es sustrato, inhibidor o inductor del citocromo P450, por lo que no se espe-

ran interacciones medicamentosas con fármacos que actúen como inductores o inhibidores de este citocromo. No se debe asociar con otros fármacos nefrotóxicos.

2.3.3. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)

El grupo de ITINN actualmente aprobados por la FDA y la EMEA (Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos) y disponibles en nuestro país, está formado por tres fármacos: delavirdina (DLV), nevirapina (NVP) y efavirenz (EFV) (ver Tabla 4). DLV está dis-

Tabla 4. No análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa.

Nombre genérico	Nevirapina	Delavirdina	Efavirenz
Nombre comercial	Viramune®	Rescriptor®	Sustiva®
Dosis recomendada	200 mg QD x 14 días seguidas de 400 mg QD ó 200 mg BID	400 mg TID 600 mg BID	600 mg QD
Presentaciones comerciales	comp. 200 mg	comp 100 mg (programa Acceso expandido)	cáps. 50, 100 y 200 mg
Biodisponibilidad oral	> 90%	> 85% (requiere medio ácido; retrasar > 1 h antiácidos y ddi)	66% (aumenta con comida con contenido graso)
Vida media plasmática	25-30 h	6 h	40-50 h
Cmax	200 mg/24 h: 3,6 µg/ml (13,51 µM) 400 mg/24 h: 4,5µg/ml (17 µM)	19,3 µg/ml (35 µM)	4,07 mg/ml (12,9 µM)
CI 50	0,0026-0,026 µg/ml (0,01-0,1 µM)	0,00276-0,016 µg/ml (0,005-0,03 µM)	CI 90-95): 0,00014-0,0021 µg/ml (0,00046-0,0068 µM)
Penetración en LCR	45%	0,4%	69%
Actividad	VIIH-1	VIIH-1	VIIH-1
Restricción dietética	No	No	No
Metabolización	Hepática CYP3A4 (Inducción)	Hepática CYP3A4 (Inhibición)	Hepática CYP3A4 (inducción-inhibición)
Excreción	Renal 80% Heces 10%	Renal 51% Heces 44%	Renal 34% Heces 16-61%
Seguridad Embarazo (FDA)	C	C	C
Efectos adversos	Exantema Aumento de transaminasas y Hepatitis aguda	Exantema Cefalea	Exantema Síntomas neuropsiquiátricos Aumento de las transaminasas Teratogenicidad en monos
Asociaciones contraindicadas	Anticonceptivos orales Ketoconazol Rifampicina Saquinavir ¹	Antihistamínicos H2 Astemizol Estatinas (excepto pravastatina) Carbamazepina Cisaprida Deriv. ergotamina Fenitoína Fenobarbital Ketoconazol Midazolam Omeprazol	Astemizol Cisaprida Claritromicina Delavirdina Deriv. ergotamina Midazolam Nevirapina Pimozida Saquinavir (como único IP) Terfenadina Triazolam

Tabla 4. No análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (continuación).

Nombre genérico	Nevirapina	Delavirdina	Efavirenz
Asociaciones contraindicadas	Pimozida Rifabutina Rifampicina Terfenadina Triazolam		
Otras interacciones	Puede fCp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ² . Monitorizar las Cp de anticoagulantes orales.	Puede d Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ² así como de dapsona y anticoagulantes orales. Monitorizar las Cp de anticoagulantes orales.	Puede d Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ² aunque es más probable que las f. Monitorizar las Cp de anticoagulantes orales.

AUC: área bajo la curva; BID: dos veces al día; CI50: concentración inhibitoria 50%; Cmax: concentración plasmática máxima; Cp: concentración plasmática; LCR: líquido cefalorraquídeo; QD: una vez al día; TID: tres veces al día.

1. No se recomienda la asociación de saquinavir en cápsulas de gelatina dura con nevirapina, excepto si se usa en combinación con ritonavir, en cuyo caso datos preliminares han mostrado buenos resultados. No se dispone de datos sobre la combinación de nevirapina con saquinavir en cápsulas blandas.
2. Principales fármacos metabolizados a través del CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, amprenavir, bupropion, ciclofosfamida, ciclosporina, clonacepam, cloracepato, dexametasona, diazepam, disopiramida, estazolam, etionamida, fentanilo, finasterida, fluracepam, glipizida, itraconazol, lacidipino, lidocaína, loratadina, meperidina, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, prednisona, quinidina, sertralina, sildenafilo (Viagra[®]), tacrolimus, vincristina y zolpidem.

Categorías seguridad embarazo (FDA): A = ausencia de riesgos para el feto; B = no teratogenicidad en animales, falta de estudios en humanos; C = no datos de seguridad en embarazadas y los estudios en animales muestran toxicidad fetal o no se han realizado y no deben utilizarse dichos fármacos, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo fetal.

ponible, en la actualidad, a través de un Programa de Acceso Expandido.

A pesar de actuar al mismo nivel que los análogos de nucleósidos, ambos actúan inhibiendo la transcriptasa inversa viral, su combinación es generalmente sinérgica o por lo menos aditiva.

A diferencia de los ITIANs, los ITINN no requieren ser fosforilados para ejercer su acción.

Farmacocinética: los no análogos presentan una buena biodisponibilidad oral y, a diferencia de los análogos, tienen una semivida plasmática muy larga (a excepción de DLV), lo que permite su administración una vez al día. DLV requiere medio ácido para su absorción, por lo que ésta puede verse afectada por la presencia de antiácidos. La metabolización de todos los ITINN es hepática y a través del CYP3A4, sistema enzimático del citocromo P450.

Efectos adversos: el exantema es un efecto adverso común a todos los ITINN siendo más frecuente, por este orden, en DLV, NVP y finalmente EFV, no obligan-

do siempre su aparición a la suspensión definitiva del fármaco. Otro efecto adverso común es la elevación de las transaminasas que, ocasionalmente, puede obligar a suspender el fármaco. EFV se asocia en un 20-40% a alteraciones neuropsiquiátricas en forma de mareos, inestabilidad, sueños intensamente vividos y más raramente cuadros depresivos e ideaciones suicidas.

Interacciones: DLV requiere medio ácido para su absorción, debiendo separarse su toma de la de dDI en comprimidos tamponados (o cualquier otro fármaco que contenga antiácidos) por lo menos una hora. Su asociación a fármacos como ranitidina y omeprazol está contraindicada. Los no análogos de nucleósidos actúan de forma diversa sobre la isoenzima CYP3A4: DLV la inhibe, NVP la induce y EFV puede actuar de forma indistinta, aunque predomina el efecto inductor. Por tanto, puede estar contraindicada su asociación o puede requerirse ajuste de dosis si se administran otros fármacos que son substratos del citocromo P450 o que lo inhiben o inducen (ver Tabla 4).

Tabla 5. Inhibidores de la proteasa

Nombre genérico	Indinavir IDV	Ritonavir RTV	Saquinavir SQV	Nelfinavir NFV	Amprenavir APV	Lopinavir/ritonavir LPV/r
Nombre comercial	Crixivan®	Norvir®	Invirase® (I) Fortovase® (F)	Viracept®	Agenerase®	Kaletra®
Dosis recomendada	800 mg TID	600 mg BID (=7,5 ml BID)	(I) 600 mg TID (F) 1.200 mg TID	750 mg TID o 1250 mg BID	1.200 mg BID	400/100 mg BID
Presentaciones comerciales	cáps. 200 y 400 mg	sol. oral 80 mg/ml cáps. 100 mg	(I-F) cáps. 200 mg	comp 250 mg polvo (1 cuch. 1 g = 50 mg de NFV)	cáps. 50 y 150 mg sol. oral 15 mg/ml	cáps 133/33 mg sol. oral 80/20 mg/ml
Biodisponibilidad oral	30- 60%	80%	(I) 4-8% (F) 16-32%	20-80%	□ 70% (cápsulas) sol. oral un 14% menor que las cáps.	70%
Vida media plasmática	1,5-2 horas	3-5 horas	(I-F) 1-2 horas	3,5-5 horas	9 horas	5-6 horas
Cmax	8 mg/ml (12,6 µM)	11,2 µg/ml (15,54 µM)	I: 0,24 µg/ml (0,32 µM) F: 2,0 µg/ml (2,61 µM)	3 µg/ml (4,5 2µM)	5,36 µg/ml (10,60 µM)	10 µg/ml ABT-378 (15,9 µM)
CI	90: <0,07 µg/ml (<0,098 µM)	90: <0,1 µg/ml (<0,138 µM)	90: 0,1 µg/ml (0,13 mM)	95: 0,0046- 0,13 µg/ml (0,007-0,196 µM)	50: 0,006 µg/ml (0,012 µM)	50: 0,062 µg/ml (0,1µM)
Actividad	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2
Restricción dietética	Restricción dietética Ingesta abundante de líquidos no carbónicos Espaciar 1 hora ddl y omeprazol	Tomar con comida	(I-F) Tomar con comida grasa	Tomar con comida grasa	Evitar comidas con alto contenido en grasas Espaciar 1 hora ddl y antiácidos	Tomar con comida
Metabolización	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Seguridad Embarazo (FDA)	C	B	B	B	C	C
Efectos adversos	Nefrolitiasis Intolerancia digest. Hiperbilirrub. Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia digest. (vómitos, diarrea) Parestesias orales Hepatitis Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia digest. (diarrea) Cefalea ↓ transaminasa Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Diarrea Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia digest. (diarrea) Exantema Cefalea Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos	Intolerancia digest. (vómitos, diarrea) Cefalea Astenia Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento del sangrado en hemofílicos

BID: dos veces al día; CI50: concentración inhibitoria 50%; Cmax: concentración plasmática máxima; Cp: concentración plasmática; QD: una vez al día; TID: tres veces al día.

¹ Se puede asociar SQV(F) 400-800 mg c/12 h+RTV 400 mg c/12 h +EFV 600 mg c/24 h.

² Se puede asociar rifampicina a la combinación SQV 400mg c/12 h+RTV 400 mg c/12 h y rifabutina 300 mg/semana o 150 mg/día 2-3 veces por semana a la combinación SQV 400 mg c/12 h+RTV 400 mg c/12 h.

³ Principales fármacos metabolizados a través del CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, bupropion, ciclofosfamida, ciclosporina, clonacepam, cloracepato, dextropropoxifeno, diazepam, diltiazem, disopiramida, estazolam, etionamida, etosuximida, felodipino, fenatano, finasterida, flunaricina, fluracepam, lacidipino, lidocaína, loratadina, meperidina, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, prednisona, quinidina, quinina, sertralina, sildenafilo (Viagra®), tacrolimus, verapamilo, vincristina y zolpidem.

⁴ RTV pueden aumentar hasta 3 veces el AUC de los siguientes fármacos metabolizados a través del CYP3A: alfentanilo, antagonistas del

Tabla 5. Inhibidores de la proteasa (continuación).

Nombre genérico	Indinavir IDV	Ritonavir RTV	Saquinavir SQV	Nelfinavir NFV	Amprenavir APV	Lopinavir/ritonavir LPV/r
Asociaciones contraindicadas	Astemizol Cisaprida Deriv. ergotamina Estatinas (excepto pravastatina) Hypericum Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Amiodarona Astemizol Bupropion Cisaprida Cloracepato Clozapina Dextropropoxifeno Diacepam Deriv. ergotamina Disulfiram Encainida Estatinas (excepto pravastatina) Estazolam Éxtasis Flecainida Fluracepam Hypericum Meperidina Metanfetamina Midazolam Pimozida Piroxicam Propafenona Quinidina Rifabutina Terfenadina Triazolam Zolpidem	Astemizol Estatinas (excepto pravastatina) Carbama cepina Cisaprida Dexametasona Deriv. ergotamina Efavirenz ¹ Fenitoína Fenobarbital Hypericum Midazolam Nevirapina Pimozida Rifabutina ² Rifampicina ³ Terfenadina Triazolam	Astemizol Estatinas (excepto pravastatina) Cisaprida Deriv. ergotamina Hypericum Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Deriv. ergotamina Estatinas (excepto pravastatina) Hypericum Midazolam Pimozida Rifampicina Terfenadina Triazolam	Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Deriv. ergotamina Encainida Estatinas (excepto pravastatina) Éxtasis Flecainida Hypericum Metanfetamina Midazolam Pimozida Propafenona Quinidina Rifampicina Terfenadina Triazolam
Otras interacciones	↑Cp de los fármacos metabolizados a través de la isoenzima CYP3A4 ³	↑Cp de los fármacos metabolizados a través de las isoenzimas CYP3A4 ⁴ y CYP2D6 ⁵ (en menor proporción) • Cp si CYP2C9 ⁶ Cp si CYP1A2 ⁷ y glucuronidación ⁸ -	↑Cp de los fármacos metabolizados a través de la isoenzima CYP3A4 ³	↑Cp de los fármacos metabolizados a través de la isoenzima CYP3A4 ³ Cp de los fármacos que sufren glucuronidación ⁸	↑Cp de los fármacos metabolizados a través de la isoenzima CYP3A4 ³	↑Cp de los fármacos metabolizados a través de las isoenzimas CYP3A4 ⁴ y CYP2D6 ⁵ (en menor proporción)

calcio (amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino, verapamilo), carbamazepina, ciclosporina, citostáticos (etopósido, paclitaxel, tamoxifeno, vinblastina y vincristina), clonacepam, dexametasona, disopiramida, eritromicina, etosuximida, fentanilo, lidocaína, loratadina, nefazodona, ondansetron, prednisona, quinina, rifampicina, sertralina, tacrolimus y trazodona, entre otros.

⁵ Aumento de 1,5 a 3 veces en el AUC de los fármacos metabolizados a través del CYP2D6: amitriptilina, clomipramina, clorpromazina, desipramina, fluoxetina, haloperidol, imipramina, maprotilina, metoprolol, mexiletina, nortriptilina, paroxetina, perfenazina, pindolol, propranolol, risperidona, timolol, tioridacina, tramadol y venlafaxina.

⁶ Aumento o reducción de 1,5 a 3 veces en el AUC de los fármacos metabolizados a través del CYP2C9/19: diclofenac, ibuprofeno, indometacina, fenitoína, gliburida, glicipizida, lansoprazol, losartan, omeprazol, proguanilo y tolbutamida.

⁷ Teofilina, tacrina, clozapina.

⁸ atovaquona, clofibrato, codeína, difenoxilato, ketoprofeno, ketorolaco, lamotrigina, loracepam, metoclopramida, morfina, naproxeno, oxa cepam, propofol, tenacepam y valproico.

Categorías seguridad embarazo (FDA): A = ausencia de riesgos para el feto; B = no teratogenicidad en animales, falta de estudios en humanos; C = no datos de seguridad en embarazadas y los estudios en animales muestran toxicidad fetal o no se han realizado y no deben utilizarse dichos fármacos, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo fetal.

2.3.4. Inhibidores de la proteasa (IP)

Los IP revolucionaron con su aparición en 1996 el tratamiento de la infección por el VIH, provocando una disminución espectacular de la morbi-mortalidad. En la actualidad existen en nuestro país los siguientes IP: saquinavir (SQV) (en dos formulaciones, cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV), amprenavir (APV) y lopinavir/ritonavir (LPV/r) (ver Tabla 5).

Farmacocinética: los IP presentan una farmacocinética poco favorable con, en general, una baja biodisponibilidad (especialmente saquinavir) y una corta vida media, aunque con una gran potencia intrínseca. Para una óptima absorción ritonavir y, especialmente, saquinavir y nelfinavir deben administrarse junto con alimentos, mientras que indinavir se absorbe mejor con el estómago vacío (sin embargo, IDV puede administrarse con alimentos cuando se combina con RTV). Todos los IP se metabolizan a través del hígado y principalmente a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, vía que comparten con otros fármacos con los que pueden interactuar de forma importante, lo que puede obligar a modificaciones importantes en las posologías (ver Tabla 5).

Efectos adversos: los IP son, en general, un grupo de fármacos relativamente mal tolerados. Entre los efectos secundarios a corto plazo destacan nefrolitiasis e intolerancia gastrointestinal con IDV, diarrea con NFV e intolerancia gastrointestinal con RTV. A medio y largo plazo, se pueden producir trastornos metabólicos, así como un fenómeno de redistribución anómala de la grasa del organismo conocido como lipodistrofia. De entre los trastornos metabólicos, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y en menor medida la hiperglucemia son los más frecuentes.

Interacciones: en general, los IP actúan como inhibidores del metabolismo de otros fármacos, aumentando sus concentraciones plasmáticas y su toxicidad. Al igual que ocurría con delavirdina o efavirenz, puede estar contraindicada su asociación o puede requerirse ajuste de dosis, si se administran otros fármacos que son sustratos del citocromo P450 o que lo inhiben o inducen (ver Tabla 5). Aunque las interacciones con los IP son frecuentes y pueden llegar a ser graves, no siempre tienen un

efecto perjudicial y, en este sentido, la importante acción inhibidora de RTV sobre la isoenzima CYP3A4 va a permitir, al emplearlo conjuntamente con otros IP, la administración de dosis más reducidas y espaciadas de éstos.

3 ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

La identificación temprana de una mala adherencia terapéutica ayudará a prevenir cambios innecesarios de tratamiento. Es crucial poder distinguir entre mal cumplimiento o falta de respuesta intrínseca a los medicamentos.

Las estrategias de intervención se pueden resumir en tres tipos. El primero implica la aceptación, por parte del profesional de la salud, de la existencia e importancia del incumplimiento terapéutico. El segundo tipo de estrategia debe ir dirigido al paciente y se centra en la comunicación y el apoyo psicosocial. El tercero se centra en la educación y motivación del propio equipo de salud(21).

Cada centro hospitalario debe adaptarse a su realidad asistencial según el número de pacientes que atiende, recursos de personal y servicios de apoyo. En principio, el equipo asistencial consta de tres núcleos básicos: el médico que realiza la prescripción, el farmacéutico que realiza la dispensación de los fármacos, y el soporte a la atención del paciente, formado por enfermería y, en los centros en que sea posible, psicólogos y psiquiatras. La coordinación con la atención primaria, los servicios sociales y las organizaciones no gubernamentales debería ser un objetivo deseable en la atención global del paciente VIH.

Recomendaciones para la dispensación de medicamentos

Después de la prescripción y a través de la dispensación, el Servicio de Farmacia puede actuar sobre los pacientes y desarrollar todas las actividades englobadas dentro del concepto de "Atención Farmacéutica", cuya finalidad es la de facilitar soporte y ayuda en todas las cuestiones relacionadas con la farmacoterapia de los pacientes atendidos.

En esta sección se describen las cuatro etapas

que contempla el proceso de "Atención Farmacéutica" orientada a los pacientes infectados por el VIH y que son atendidos, con carácter ambulatorio, en el Servicio de Farmacia (SF) o en la Unidad de Farmacia Ambulatoria (UFA)(22).

a) Etapa - Presentación

En esta primera etapa y coincidiendo con la primera visita, el farmacéutico, además de presentarse al paciente, le indicará el procedimiento a seguir en el futuro para la dispensación de medicamentos. Así mismo, insistirá sobre los beneficios que representa el disponer este servicio de atención farmacéutica y sobre la relevancia de adherirse a la terapia prescrita por el médico. El objetivo primordial de esta primera etapa es que el paciente identifique al farmacéutico como un profesional del medicamento que le ofrece comprensión y ayuda en los temas relacionados con su enfermedad y, sobre todo, con el factor clave de la misma que es la farmacoterapia.

El farmacéutico que atienda a los pacientes deberá tener facilidad de expresión y comunicación, ser accesible, transmitir confianza y seguridad, así como mantener una constante actualización sobre la farmacoterapia de estos pacientes. Con el fin de establecer esta relación de confianza farmacéutico-paciente, es conveniente que, en las sucesivas visitas al SF, sea el mismo equipo de personas las que atiendan siempre a un determinado paciente.

b) Etapa - Prospección

El farmacéutico a través de una simple conversación ha de tener la habilidad suficiente para averiguar el nivel de conocimientos que el paciente tiene sobre su enfermedad y concretamente sobre su tratamiento. Para ello, se le formularán preguntas que respondan a estos términos: conocimiento de la enfermedad, indicación y motivo del tratamiento, conocimiento del régimen terapéutico incluyendo nombre de los fármacos, dosis (en unidades de medicación), frecuencia y consideraciones de administración, condiciones especiales de conservación (si procede), precauciones y efectos adversos.

Asimismo, es preciso conocer el estilo de vida del paciente, horarios y actividades cotidianas para poder, posteriormente, establecer un esquema individualizado de administración de fármacos.

A partir de la segunda visita, además de determinar igualmente los datos anteriores, el farmacéutico deberá hacer un cálculo estimado de la adherencia del paciente al tratamiento antirretroviral(25). Es difícil establecer un solo sistema o método que determine con fiabilidad el grado de adherencia, por lo que se aconseja combinar varios de ellos. Se proponen los siguientes:

- Entrevista con el paciente.
- Comprobación de la asistencia a las dispensaciones/visitas programadas.
- Recuento medicación sobrante.
- Evolución de la carga viral.

El primer sistema que se propone es la entrevista con el paciente. Durante la atención farmacéutica, puede realizarse un cuestionario validado, aplicándolo a modo de conversación a base de preguntas indirectas, que nos dará orientación aproximada del grado de cumplimiento referido por el propio paciente.

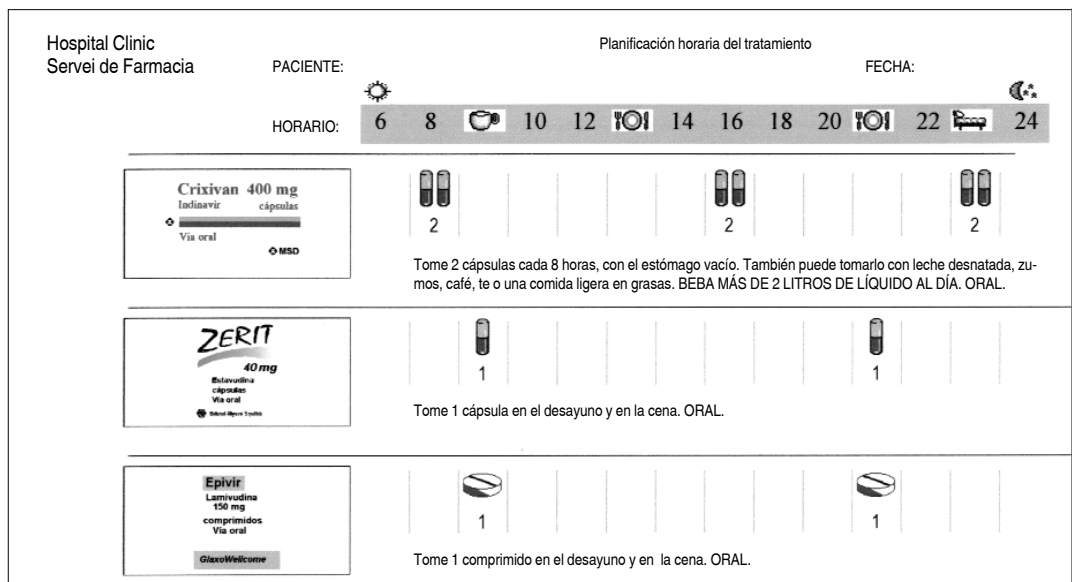
Otro sistema fácilmente aplicable es el registro de las visitas que realizan los pacientes al SF para recoger la medicación. Según los cálculos de aprovisionamiento de dicha medicación, podemos saber con seguridad el plazo de tiempo que el paciente tiene garantizado el suministro. Siempre que se sobrepase dicho plazo de tiempo, se debe sospechar incumplimiento (exceptuando determinadas situaciones).

Para poder llevar a cabo el tercer método es preciso indicar al paciente que devuelva siempre los envases, tanto vacíos como parcialmente llenos, de cada uno de los medicamentos dispensados. Este sistema facilitará, a través del recuento, el cálculo de la adherencia. El procedimiento debe realizarse con la máxima discreción posible. Si los recursos del SF no permiten este procedimiento, puede solicitarse la colaboración del paciente y que sea el mismo quien anote las unidades sobrantes en un diario u hoja de registros.

Por último y a título de orientación, se puede observar la evolución de la carga viral. Aunque tampoco se puede considerar un sistema exacto, sí que puede indicarnos, como se ha comentado anteriormente, la falta de adherencia o lo que es más importante, el fracaso de la terapia antirretroviral.

La información obtenida con la combinación de todos estos métodos tendrá mayor validez y exactitud que la que pueda proporcionar cada uno de

Figura 4. Ejemplo de hoja individualizada de tratamiento farmacológico.



ellos por separado.

Es importante obtener los datos de adherencia por medicamento, ya que si por cualquier razón existe un medicamento que tenga una cifra baja de cumplimiento, ésta puede reducir la media de la tasa de cumplimiento global y obtener una imagen errónea de la actitud del paciente hacia el tratamiento. También es necesario registrar el grado de adherencia en cada periodo de dispensación ya que éste suele variar con el transcurso del tiempo.

En cualquier caso, todas las medidas de apoyo que se apliquen para mejorar la adherencia serán beneficiosas para el paciente, ya que la supervisión de por sí ayuda a aumentar la adherencia(25).

c) Etapa - Información

Esta es una fase sumamente importante dentro del proceso de Atención Farmacéutica. En ella, el farmacéutico debe transmitir al paciente los conocimientos suficientes para conseguir una correcta utilización de los medicamentos y, por tanto, obtener el máximo beneficio, optimizando así, la terapia antirretroviral. Para ello, puede ser de gran ayuda utilizar programas informáticos y otras herramientas de soporte que faciliten dicha labor. Debe combinarse la información oral con la escrita, a efectos de que el paciente pueda leer tranquilamente en su domicilio cualquier aspecto relacionado con el tratamiento, asentando los conceptos ad-

quiridos en la entrevista. La información proporcionada debe ser fácilmente comprensible, utilizando siempre un lenguaje sencillo y asequible e incorporando, en lo posible, imágenes gráficas en el diseño de los folletos.

Para conseguir mayor implicación, es conveniente elaborar conjuntamente con el paciente la hoja individualizada del tratamiento farmacológico. Esta hoja se puede obtener a través de sistemas informatizados o a partir de material impreso previamente disponible y, en ella, se debe hacer constar la información necesaria sobre el tratamiento y la planificación del mismo según las necesidades y hábitos particulares del paciente(25).

La información básica que deberá contener el folleto informativo es: nombre del fármaco (preferentemente el comercial), dosis (expresada en forma farmacéutica), frecuencia (indicando si debe asociarse o no con las comidas), acción del medicamento, consideraciones y consejos sobre la administración, y efectos adversos más importantes o aquellos que tengan más probabilidad de aparecer.

El lenguaje que se debe utilizar durante la visita ha de ser apropiado según las características de cada paciente, intentando no utilizar tecnicismos que hagan incomprensibles las explicaciones y, por último, animando y resaltando una vez más el papel de la adherencia como determinante del éxito de la terapia y, en consecuencia, de la evolución de la enfermedad. Éste es un proceso de retroalimentación continua.

d) Etapa - Dispensación y cita próxima visita

La medicación debe dispensarse para periodos no superiores a dos meses (preferiblemente entre 1-2 meses) coincidiendo, a ser posible, con la visita médica, a fin de procurarle al paciente el mínimo número de desplazamientos al hospital. El periodo de dispensación debe ajustarse a las características del paciente en cuanto se refiere a adherencia, así, en pacientes poco adherentes, la cantidad de medicación dispensada debe ser menor para facilitar el apoyo a la adherencia o evitar el derroche de medicación en estos pacientes que probablemente no la aprovecharán.

Al inicio de la terapia este periodo no debería superar los 15-30 días, ya que se necesita una vigilancia más estrecha. Por otra parte, la dispensación no se debe alargar más allá de los dos meses, ya que no hay que olvidar que todo paciente cumplidor es un potencial no cumplidor con el paso del tiempo, por lo que es importante reforzar el concepto de adherencia en cada cita con el farmacéutico.

El acondicionamiento de los fármacos con envasado en dosis unitarias es un sistema que facilita una conservación más higiénica, es más cómodo para el paciente que puede evitar el uso de pastilleros, y favorece la dispensación de las unidades precisas para un determinado periodo de tiempo. Así mismo, permite evitar muchas pérdidas derivadas de una mala conservación y ofrece la posibilidad de reutilización de envases fraccionados. Por estas razones, la industria farmacéutica debería considerar el envasado de los fármacos antirretrovirales en estas condiciones.

Actualmente, ya que no se dispone de esta presentación en todos los antirretrovirales, se pueden facilitar, si procede, contenedores de medicación que ayuden al paciente a identificar el medicamento, dosis y horario de la toma. Este tipo de contenedores (diarios o semanales) son muy útiles en los inicios de la terapia o en aquellas ocasiones en que un cuidador, o el propio paciente, prepara la medicación para un determinado periodo de tiempo que oscile entre uno o varios días.

El registro de la dispensación se hace necesario realizarlo a través de sistemas informáticos que faciliten posteriormente la explotación de los datos.

Antes de despedir al paciente, cabe insistir de nuevo en la adherencia y en la devolución de los frascos de medicación. Es importante determinar la fecha para la próxima dispensación, así como proporcionar un nombre y un teléfono para cualquier consulta o duda que se le plantee al paciente una vez fuera del hospital.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nájera R, Thomson M, Medrano L, et al. Retrovirus humanos. Etiopatogenia. En: Gatell JM, Clotet B (eds.). Guía práctica del SIDA: Clínica, diagnóstico y tratamiento. 6.ª ed. Barcelona: Masson, 2000; 1-18.
2. Mas A, Yuste E, Menéndez-Arias L, et al. Retrovirus humanos. Estructura y ciclo de replicación del VH. En: Soriano V, González-Lahoz J (eds.). Manual del SIDA. 4ª ed. Barcelona: Permanyer, 2001; 1-22.
3. Alcamí J. Inmunopatología del SIDA. En: Gatell JM, Clotet B (eds.). Guía práctica del SIDA: Clínica, diagnóstico y tratamiento. 6.ª ed. Barcelona: Masson, 2000; 19-52.
4. Phair JP, Murphy RL. Patogenia de la infección por VIH. En: Actualización diagnóstica y terapéutica en las infecciones por VIH/SIDA. Barcelona: DOYMA, 1999; 7-14.
5. Rullas J, Alcamí J. Inmunopatogenia de la infección por el VIH. En: Ortega E (eds.). Avances en el manejo del paciente infectado por VIH 2000. Madrid: TEAM PHARMA, 2000; 1-20.
6. Kuritzkes DR. HIV pathogenesis and viral markers. En: http://hiv.medscape.com/Medscape/HIV/Clinical_Mgmt/CM.v02/pnt-CM.v02.html
7. Salavert M, Aguilar A, Mengual MJ, et al. Inmunopatogenia de la infección por VIH: un acercamiento. JANO 1999; 1:13-19.
8. Gatell J. Clasificación de la infección por el VIH. Criterios de sida. En: Soriano V, González-Lahoz J (eds.). Manual del SIDA. 4ª ed. Barcelona: Permanyer, 2001; 140-45.
9. Holodniy M. Establishing the diagnosis of HIV infection. En: Dolin R, Masur H, Saag MS (eds.). AIDS Therapy. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999; 3-14.
10. Ruiz L, Paredes R, Clotet B. Carga viral: utilidad clínica y pronóstica para el seguimiento del paciente VIH+. En: Gatell JM, Clotet B (eds.). Guía práctica del SIDA: Clínica, diagnóstico y tratamiento. 6.ª ed. Barcelona. Masson, 2000; 175-192.
11. Soriano V, Núñez M, Barreiro P, et al. Manifestaciones clínicas por el propio VIH. En: Soriano V, González-Lahoz J (eds.). Manual del SIDA. 4ª ed. Barcelona. Permanyer, 2001; 172- 83.

12. Núñez M, Soriano V. Manifestaciones clínicas de la infección por VIH en la era HAART. En: Soriano V, González-Lahoz J (eds). Manual del SIDA. 4ª ed. Barcelona. Permanyer, 2001; 158-71.
13. Berenguer J, Laguna F, López-Aldeguer J, et al. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA.
14. Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretroviral Therapy in Adults. Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2000; 283:381-390.
15. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents. Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) y la fundación Henry J. Kaiser Family. Edición de 13 agosto del 2001 ([http://: www.hivatis.org](http://www.hivatis.org)).
16. Miró JM, Antela A, Arrizabalaga J, et al. Recomendaciones GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida del tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH en el año 2000 (I). Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18:329-351.
17. Miró JM, Antela A, Arrizabalaga J, et al. Recomendaciones GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida del tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH en el año 2000 (II). Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18:396-412.
18. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 11ª ed. Barcelona, Ediciones Masson. 2001.
19. Parfitt K, Sweetman SC, Blake PS, et al, editores. Martindale. The complete drug reference. 32ª Ed. Londres: Pharmaceutical Press, 1999.
20. Abate M, Beaird S, Siepler J. Drugdex© Editorial Staff. Drug evaluation monographs. Drugdex© Information System. Denver, Colorado: Micromedex Inc, 2001.
21. Codina C, Knobel H, Miró JM, et al. Recomendaciones GESIDA/SEP/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Farmacia Hospitalaria 1999; 23(4):215-229.
22. Echarri E, Napal V, García D, et al. Recomendaciones de la SEFH para el desarrollo de Atención Farmacéutica a pacientes externos. Boletín de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2000; XXIV, 93:4-5.
23. Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. AIDS 1999; 13 Suppl 1:S61-S72.
24. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 2000; 133:21-30.
25. Sian AK. Encouraging adherence to antiretroviral drug regimes. Fam Pract 2001; 18:463.
26. Knobel H, Carmona A, Grau S, et al. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med 1998; 158:1953.