

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

***INVESTIGAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO  
ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES VIH POSITIVO,  
EN EL PRIMER CUATRIMESTRE DEL 2017***

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL  
TÍTULO DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**AUTOR**

**LUIS PEDRO AGUILAR LÓPEZ**

**TUTORA**

**DRA. MELISSA MARISOL MARTÍNEZ DOMÍNGUEZ**

**SEDE CENTRAL, ARANJUEZ, ABRIL, 2017**

## Contenido

Resumen.....	1
Capítulo I: Introducción.....	3
Planteamiento del problema.....	3
Objetivos .....	5
Objetivo general .....	5
Objetivos específicos.....	5
Justificación .....	6
Antecedentes .....	8
Proyecciones .....	12
Capítulo II: Marco referencial.....	14
Descripción y aspectos generales del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).....	14
Fisiopatología y patogenia de la enfermedad.....	15
Tratamiento antirretroviral.....	18
Principios del tratamiento farmacológico de la infección por VIH.....	19
Inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la retrotranscriptasa .....	21
Inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa.....	22
Inhibidores de proteasa de VIH.....	23
Inhibidores de la penetración celular.....	24
Inhibidores de la integrasa.....	24
Capítulo III: Marco metodológico.....	25
Método.....	25
Fuentes de información .....	25
Capítulo IV: Análisis de resultados .....	27
Listar los medicamentos que con mayor frecuencia consumen los pacientes VIH positivo, que generen una disminución de la adherencia al tratamiento antirretroviral.....	27
Enumerar las principales reacciones adversas que pueden presentar los pacientes VIH positivo, que los pueda llevar a tener una disminución en la adherencia al tratamiento antirretroviral .....	29
Identificar qué tan frecuente es la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral en los pacientes y qué factores influyen.....	31
Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones.....	34
Conclusiones.....	34

Referencias bibliográficas.....	37
Marco referencial y de los artículos del análisis .....	37

### **Índice de tablas**

<b>Tabla 1. Antirretrovirales aprobados por la FDA, (2/1/2017).....</b>	<b>21</b>
<b>Tabla 2. Cuadro de variables .....</b>	<b>26</b>

### **Índice de figuras**

<b>Figura 1. Evolución típica de individuos infectados con VIH, sin tratamiento. ....</b>	<b>16</b>
<b>Figura 2. Diagrama de flujo de los artículos incluidos en la revisión bibliográfica.....</b>	<b>25</b>

## Resumen

Hoy en día la propagación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una situación alarmante en la cual se debe trabajar de manera conjunta para erradicarla, debido a la fácil forma en la que se puede transmitir el virus, se vuelve vital un manejo adecuado de los pacientes infectados con el fin de administrar una terapia altamente efectiva a estos pacientes de una manera oportuna y así garantizar un control temprano, para mejorar cada vez más la atención a los mismos.

Es por esto que se realiza el presente trabajo de investigación titulado *Investigar la adherencia al tratamiento antirretrovirales en pacientes VIH positivo, en el primer cuatrimestre del 2017*, con el que se busca definir aspectos que puedan ser determinantes para la eficacia de los medicamentos antirretrovirales, por lo que se establece como objetivo general: Determinar los factores que inciden en la adherencia al tratamiento antirretroviral de pacientes VIH positivo, en el primer cuatrimestre del 2017.

Además, presenta los objetivos específicos, los cuales son los siguientes: Listar los medicamentos que con mayor frecuencia consumen los pacientes VIH positivo, que generen una disminución de la adherencia al tratamiento antirretroviral. También, enumerar las principales reacciones adversas que han tenido los pacientes VIH positivo, que los han llevado a tener una disminución en la adherencia al tratamiento antirretroviral; e identificar qué tan frecuente es la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral en los pacientes y qué factores influyen.

La adherencia al tratamiento antirretroviral es uno de los principales factores que determinan el éxito o el fallo de la terapia, la cual tiene como fin disminuir las concentraciones plasmáticas de las réplicas virales a niveles indetectables, brindando así una mejor calidad de vida a los pacientes infectados por el virus. La adherencia a los antirretrovirales se determina por múltiples factores tanto físicos, como psicológicos y que dependen en gran medida del individuo y su capacidad de afrontar la enfermedad de manera positiva.

Esta investigación se fundamenta en la revisión bibliográfica basada en 16 artículos científicos de actualidad, tomados de revistas indexadas de acceso libre, publicados entre enero del 2012 y febrero del 2017, que hacen referencia al tema en estudio y además, realizan aportes sustanciales al mismo.

Dentro de las principales conclusiones destaca la prevalencia de reacciones adversas intrínsecas de los antirretrovirales, lo que genera por si sola una disminución en la adherencia al tratamiento antirretroviral. Además, se observó la presencia de fármacos inhibidores de proteasa en los grupos de pacientes que presentaron mayor cantidad de reacciones adversas. También, se mencionan como principales efectos adversos reportados, las reacciones adversas hematológicas y las metabólicas como la hipertrigliceridemia. Asimismo, se detectaron tasas bajas de adherencia al tratamiento antirretroviral, tomando en cuenta las repercusiones clínicas que podría presentar un paciente que no es buen adherente al tratamiento.

## Capítulo I: Introducción

### Planteamiento del problema

Fue el 5 de julio de 1981 cuando se habla por primera vez de manera oficial sobre el sida, cuando Gottlieb, Siegal y Masur de la Facultad de Medicina de la Universidad de California, en los Estados Unidos, publicaron un reporte donde se describía a cinco jóvenes homosexuales de tres hospitales diferentes de los Ángeles con infecciones en común, donde el sistema inmune de los jóvenes se encontraba debilitado o inexistente sin razón justificable. Sustentándolo con una ausencia importante de linfocitos T CD4. (Miranda y Nápoles, 2009)

Para el 2015, las cifras estimadas de pacientes que viven con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) rondan los 36,9 millones de personas a nivel mundial, de los cuales 17,1 millones no saben que son portadores del virus, además, se plantea que cerca de 22 millones de personas no tiene acceso al tratamiento antirretroviral contra el VIH, entre los que se encuentran 1,8 millones de niños. (Organización de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida [ONUSIDA], 2015)

El sida es una enfermedad que aqueja a los costarricenses desde el inicio de los años 70 aún cuando no se había descrito la patología. Existe evidencia donde se registran los primeros indicios de esta enfermedad, los pacientes hemofílicos fueron los primeros en verse afectados debido a la recepción de factores de la coagulación contaminados, no es hasta cerca de los años 1983 y 1984, cuando los hematólogos del Hospital México sabían que estaban manejando casos de sida. (Herrera, 1997)

Tomando en cuenta que el sida es una condición que afecta a la población mundial y que su expansión se ha dado de manera rápida y desmedida desde sus inicios, más que todo en países en los que sus habitantes tienen baja escolaridad o cuentan con pocos ingresos económicos, es importante que se tomen las medidas necesarias para combatir esta problemática. Solo en Costa Rica, para el año 2006 se reportó que los recursos destinados para combatir el VIH/sida fueron más de 18 mil millones de colones, de los cuales un 28.92 % provino del sector público y un 3.27% de organismos internacionales. (ONUSIDA, 2006, p.24)

Según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC, 2014) desde 1985, cuando se registró el primer caso de muerte por sida, hasta el 2014, se ha generado un total de 3130 muertes

por sida. Desde el inicio de los registros de las defunciones, se ha notado un claro incremento cada año por esta causa. Siendo en el año 1997 donde se registran más muertes con un total de 175 muertes, de las cuales 64 personas tenían entre 30 y 39 años, de esas 64 personas, 57 eran hombres y 7 eran mujeres.

En Costa Rica a partir del año 1997 en adelante, se nota una leve disminución de las muertes por causa del sida, mostrando un aumento en el 2014, de igual manera se mantiene una mayor cantidad de fallecimientos por causa del sida en los grupos etarios que va desde los 30 hasta los 39 años de edad, tomando en cuenta tanto mujeres y hombres de todo el territorio nacional. De igual forma que en el año 1997, la mayor cantidad de muertes corresponde al sexo masculino. (INEC, 2014)

Por otra parte, según el Ministerio de Salud de Costa Rica, (2014) los registros para casos de VIH comprendidos entre 2002 al 2014 suman un total de 7344 casos por cada 100.000 habitantes, entre los cuales 5883 casos son reportados en el sexo masculino y 1461 son reportados en el sexo femenino. Es sumamente importante mencionar que a pesar de que Costa Rica es un país relativamente pequeño, la población donde se encuentran la mayor cantidad de casos registrados de VIH está en el Gran Área Metropolitana (GAM), donde prevalecen San José y Heredia como las provincias con mayor cantidad de casos registrados de VIH.

En lo que respecta al tratamiento antirretroviral que se administra a los pacientes infectados con el VIH, se contempla la terapia antirretroviral altamente activa, según el artículo 7 de la Ley General del VIH/sida de la República de Costa Rica. Ley Nro. 7771, “la Caja Costarricense de Seguro Social deberá importar, comprar, mantener en existencia y suministrar directamente a los pacientes los medicamentos antirretrovirales específicos para el tratamiento del VIH-Sida”. (Ley General del VIH/sida de la República de Costa Rica, 1998).

Además de la problemática descrita anteriormente, se suma al difícil escenario los elementos propios del VIH, el cual tiene como una de las principales características la alta diversidad genética, lo cual lleva a la generación de variantes virales con mutaciones asociadas a la evasión de la respuesta inmune y resistencia al tratamiento antirretroviral. La terapia antirretroviral altamente activa es un esquema que utiliza dos o más familias de antirretrovirales, y su propósito es llevar las concentraciones plasmáticas del virus a niveles prácticamente

indetectables, para de esta manera reducir la morbimortalidad y mejorar la calidad y expectativa de vida de los pacientes. (Acevedo, Díaz, Vanegas y Velilla, 2014)

Las mutaciones que confieren resistencia a los medicamentos, pueden ser fijadas en el genoma viral y por tanto ser transmitidas a nuevos hospederos, aportando así la resistencia a medicamentos a los nuevos infectados por el virus. La no adherencia al tratamiento es la principal causa de falla virológica y ha sido fuertemente asociada con la aparición de mutaciones de resistencia específicas para las diferentes clases de medicamentos antirretrovirales (ARV). Una segunda infección con otra cepa de VIH, fenómeno conocido como superinfección, es otro de los factores que contribuyen a la generación de virus recombinantes que pueden llevar a la aparición de variantes resistentes a medicamentos ARV. (Acevedo et al, 2014, p.93)

Es por eso que se pretende determinar algunos de los factores más relevantes que interfieren de manera directa en la adherencia al tratamiento, con el fin de recopilar información que sirva de ayuda para los profesionales en salud que tienen contacto directo con los pacientes VIH positivo y, por ende, intervenir de una mejor manera a la hora de dar el seguimiento farmacoterapéutico, beneficiando al paciente al disminuir los posibles problemas relacionados con los medicamentos que se puedan descubrir. La forma de agrupar los datos de interés será por medio de una revisión bibliográfica con artículos de actualidad en los que se señalen algunos de los puntos de interés de la presente investigación.

Por lo mencionado anteriormente, surge la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los factores que determinan la adherencia al tratamiento antirretroviral en los pacientes VIH positivo?

## Objetivos

### Objetivo general

Determinar los factores que inciden en la adherencia al tratamiento antirretroviral de pacientes VIH positivo, en el primer cuatrimestre del 2017.

### Objetivos específicos

- Listar los medicamentos que con mayor frecuencia consumen los pacientes VIH positivo, que generen una disminución de la adherencia al tratamiento antirretroviral.
- Enumerar las principales reacciones adversas que han tenido los pacientes VIH positivo, que los han llevado a tener una disminución en la adherencia al tratamiento antirretroviral.

- Identificar qué tan frecuente es la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral en los pacientes y qué factores influyen.

## Justificación

Así como lo menciona ONUSIDA (2015, p.4) para el 2014 se estima que a nivel mundial 36,9 millones de personas vivían con VIH, además, se menciona que el número de personas infectadas cada vez va en aumento, en gran medida porque ha ido en aumento la cantidad de personas que tienen acceso a tratamiento antirretroviral, se estima que para junio de 2015, cerca de 15,8 millones de personas tenían acceso al mismo. Por lo que al identificar los factores que afecten la adherencia al tratamiento tendría implicaciones trascendentales para los problemas prácticos que representa la falta del cumplimiento en las pautas terapéuticas determinadas para tratar el VIH.

Por otra parte, los nuevos casos de infecciones no cesan y se mantienen números inaceptablemente altos de nuevas infecciones por VIH y por muertes relacionadas con el sida. En 2014, se estimaba que dos millones de personas se infectaron con el VIH y 1,2 millones de personas murieron por causas relacionadas con el sida, esto a pesar de que las nuevas infecciones han disminuido en un 35 % en relación con el año 2000, las muertes por causas relacionadas con el sida también disminuyeron en un 42% desde su punto más alto en 2004. (ONUSIDA, 2015, p.11)

Una adecuada adherencia al tratamiento es vital para poder cumplir con el objetivo de los antirretrovirales, el cual es llevar las concentraciones plasmáticas del VIH a niveles indetectables o a concentraciones bajas para mejorar la expectativa y la calidad de vida de las personas infectadas. Al lograr que el paciente sea adherente a la terapia farmacológica, se disminuyen las posibilidades de generar resistencia a los medicamentos. Por lo que una investigación como esta llega a ser muy conveniente, al significar un apoyo a los profesionales de salud que van a brindar el seguimiento farmacológico a estos pacientes, pues va a servir para identificar los factores que puedan estar afectando la adherencia al tratamiento antirretroviral. (Vanegas et al, 2014, p.94)

La trascendencia social que pueda tener este trabajo se fundamenta en ayudar a cumplir las metas propuestas por las entidades que velan por el control y erradicación de la enfermedad, pues se espera que para el año 2030 se pueda poner fin a la pandemia del sida, el cual es un objetivo ambicioso, pero se cree que es plenamente alcanzable debido al abordaje que se le ha dado al problema, lo cual representaría un giro al curso de la historia de la humanidad. En los últimos años

se ha mejorado la respuesta al tratamiento de la enfermedad y cada vez más países adoptan la respuesta rápida para poner fin, estas proyecciones son parte de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). (ONUSIDA, 2015, p.3)

Con el presente trabajo se ayudará de alguna manera a resolver una problemática real como lo es la propagación del virus a nivel mundial, más aun buscando la manera de erradicarlo según las proyecciones que presenta ONUSIDA para el año 2030, beneficiando de manera directa a cada una de las personas infectadas, al brindar información que mejore las experiencias y evite que los factores destacados en este trabajo vayan a tener influencia negativa en la adherencia al tratamiento farmacológico. Teniendo como proyección social la mejora en la calidad de vida de cada una de las personas que se puedan beneficiar con la información recopilada y analizada en esta investigación.

Por otra parte, realizar una investigación donde se puedan determinar las principales causas de la falta de adherencia al tratamiento ayudará a llenar algún vacío del conocimiento, al recopilar información de primera línea sobre el tema en estudio, esto representa una gran ayuda para el personal encargado de atender a estas personas, pues se pueden tomar las experiencias sobre las fallas terapéuticas que pudieron sufrir en su momento los sujetos sometidos a el tratamiento antirretroviral, y mejorar la atención de futuros pacientes para evitar una falla terapéutica. Ayudando a conocer en mayor medida las diferentes variables que puedan influir en la falta de adherencia al tratamiento para así abordar al paciente de una manera integral.

Además, se ofrece un panorama en el que se puede realizar una exploración fructífera de los fenómenos que presenten mayor relevancia en la falta de cumplimiento a las pautas terapéuticas, abriendo el camino para que en futuras investigaciones se pueda analizar de manera individual cada uno de estos elementos.

Adicionalmente, se puede crear un instrumento para recolectar información a nivel local en los centros de atención de estos pacientes con el fin de comparar los datos recopilados en esta investigación y hacer más extenso el conocimiento, pues no existen publicaciones recientes que puedan dar sustento a la situación actual del país en este tema en particular.

## Antecedentes

Los primeros informes de sida se dieron en 1981 en los Estados Unidos cuando US Centers for Disease Control and Prevention (CDC por sus siglas en inglés) reportaron infecciones por pneumocystis jiroveci en cinco varones homosexuales anteriormente denominados sanos, además de casos de sarcoma de Kaposi, con o sin neumonía por P. jiroveci en 26 varones homosexuales previamente sanos en New York y Los Ángeles. Rápidamente se encontró la enfermedad en varones y mujeres consumidores de drogas inyectadas, receptores de transfusión sanguínea, en hemofílicos; en parejas sexuales femeninas de varones con sida y entre lactantes nacidos de mujeres infectadas o con antecedentes de consumo de drogas inyectadas. (Longo et al, 2012)

Posteriormente, se descubrió que la enfermedad se estableció en poblaciones africanas, estudios demuestran que poblaciones de monos al sur de Camerún que albergan el virus de inmunodeficiencia en simios VIS, tienen una estrecha relación con el linaje de la pandemia del VIH-1. A finales de 1980 la diversidad genética del VIH-1 fue mayor y más compleja en la República Democrática del Congo que en todo el mundo, esto da pie a la hipótesis geográfica donde se originó la pandemia, pero la misma no ha sido probada formalmente. (Arinaminpathy et al, 2014, p.56)

Según Cabezas, López y Martínez (1995, p.15) en el artículo *Origen de la atención farmacéutica en España: El Congreso de Ciencias Farmacéuticas de Alcalá de Henares de 1995*, la atención farmacéutica nace cuando está en auge una orientación de la farmacia dirigida al paciente y al uso racional de los medicamentos, entendido como la adecuación de eficacia y seguridad del medicamento en concreto para cada paciente a través del seguimiento farmacoterapéutico. Esta conceptualización de la dispensación farmacéutica confluye en una nueva filosofía de la práctica denominada Atención Farmacéutica.

A nivel internacional el fenómeno del VIH/sida ha sido bastante estudiado, debido a la repercusión que tienen en la humanidad, haciendo que se establezcan organizaciones a nivel mundial como ONUSIDA que se encargan de organizar programas y llevar a cabo estrategias que serán acatadas por demás organizaciones alrededor del mundo, esto con el fin de trabajar de manera conjunta y con los mismos propósitos, teniendo metas que permitan ir avanzando en el abordaje general del problema.

Codina et al (2004) publican un artículo titulado *Evaluación de un programa de atención farmacéutica dirigido a mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral*, mismo que se realiza en Madrid, con el objetivo de determinar el impacto de un programa de atención farmacéutica en la mejora de la adherencia al tratamiento antirretroviral y en la evolución inmunológica y virológica de los pacientes. Con base en los resultados alcanzados después de la investigación, se obtuvo como principal conclusión: se observó una tendencia al aumento en el porcentaje de pacientes con buena adherencia. Estos resultados confirman la necesidad de incorporar programas de seguimiento a los pacientes con tratamiento antirretroviral a efectos de lograr el máximo beneficio de la terapia.

Por otra parte, Barber, Margulies, y Recoder, (2006) en su artículo *VIH-sida y "adherencia" al tratamiento. Enfoques y perspectivas*, estudio realizado en la ciudad de Buenos Aires, Argentina, recalcan el gran aporte que hizo la incorporación de la terapia antirretroviral para tratar el VIH, además de las causas por las que los pacientes presentan poca adherencia a este tipo de tratamiento, dentro de los factores destacan personas que no responden a la medicación, efectos colaterales que podrían superar los efectos positivos en los pacientes, desarrollo de resistencia a los fármacos, y los problemas que conlleva el uso de esquemas terapéuticos sumamente complejos.

Según Flores et al (2009) en su artículo: *Adherencia al tratamiento antirretroviral en personas con VIH en Tamaulipas, México*, se tuvo como objetivo conocer la magnitud de la no adherencia al tratamiento antirretroviral e identificar los factores que intervienen en personas adscritas al programa de VIH de la Secretaría de Salud de Tamaulipas en México entre junio de 2006 hasta octubre del 2008. Dentro de los resultados obtenidos, principalmente se recalca una no adherencia al tratamiento antirretroviral de un 50% y el 48% para los últimos cuatro días y cuatro semanas previa a la aplicación de la encuesta, respectivamente. Dentro de los factores que llevaron a esta no adherencia al tratamiento sobresalen no guardar el medicamento en un lugar específico, percepción insatisfecha de su salud actual y considerar difícil el manejo de su tratamiento.

Con respecto a la publicación de Berrocal, Gómez, Iranzu y Rodríguez, (2009) en su artículo *Adherencia al tratamiento antirretroviral: repercusión del número de tomas diarias*, investigación realizada en Cuba, se quería conocer el grado de adherencia de los pacientes VIH y relacionar el incumplimiento del tratamiento con la sobrecarga en el número de comprimidos. El estudio arrojó los siguientes resultados: se analizaron 162 pacientes. La adherencia determinada

mediante entrevista fue del 63,6% (98 pacientes). Además, se comenta que no experimentaron cambios en el tratamiento 68 pacientes, mientras que 94 pacientes si lo hicieron, 47 pacientes tuvieron aumento en el número de comprimidos, 36 disminución y 11 mantuvieron el número de tomas diarias.

En el 2013, Galindo, Gómez, Mueses, Tello y Varela (2013) publican el artículo *Factores relacionados con la adherencia al tratamiento farmacológico para el VIH/sida, sobre un estudio en una institución de salud, en la ciudad de Cali, Colombia*, en el cual desean establecer la prevalencia de adherencia al tratamiento farmacológico y los factores relacionados con personas con VIH; los principales resultados muestran que la prevalencia de adherencia al tratamiento farmacológico fue de 84%; siendo las personas que presentan menor adherencia: los menores de 40 años de edad, las personas de estrato socioeconómico bajo, los que perciben barreras para el tratamiento, las personas que toman más de cuatro pastillas diarias y las mujeres con pareja o hijos diagnosticados con VIH/sida.

En 2015 se publica el artículo por Martín, Pérez y Vilató (2015) titulado *Adherencia terapéutica y apoyo social percibido en personas que viven con VIH/sida*, en la revista cubana de salud pública, donde los autores caracterizan la adherencia terapéutica y el apoyo social de los pacientes que viven con VIH/sida en un área de salud, en el cual lograron determinar que uno de los factores que prevaleció fue el nivel parcial de adherencia, donde la principal causa fue la relación médico-paciente, la cual no propicia el establecimiento de estrategias conjuntas para garantizar el cumplimiento del tratamiento,

En lo que respecta a investigaciones nacionales, Arias y Sandí, (2003) publican *Impacto de la inducción farmacéutica sobre la adherencia de pacientes VIH/sida con tratamiento antirretroviral en el Hospital San Juan de Dios (Costa Rica)*, en el cual se tiene como objetivo determinar la existencia de relación entre el nivel de atención farmacéutica recibida y el grado de adherencia del paciente VIH/sida al tratamiento antirretroviral. Los resultados obtenidos llevaron a la conclusión que, a mayor grado de inducción farmacéutica, mayor grado de adherencia y por tanto de éxito terapéutico. Parte importante de la función del farmacéutico debe ir encaminada hacia la educación de los pacientes antes de iniciar su tratamiento medicamentoso.

En la Universidad Latina de Costa Rica, se encontró un trabajo final de graduación el cual se realizó en diciembre del 2014, titulado *El rol del farmacéutico en la adherencia de la farmacoterapia antirretroviral en pacientes portadores del VIH/sida en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia (HCG) en el periodo comprendido entre setiembre y diciembre del 2014*. El mismo tuvo como propósito elaborar una propuesta de inducción farmacéutica para pacientes portadores del VIH/sida, en la que se destacó el rol del farmacéutico en la adherencia de la farmacoterapia antirretroviral en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia (HCG) en el periodo comprendido entre setiembre y diciembre del 2014. (Rodríguez, 2014)

Según Rodríguez (2014), los principales resultados muestran al profesional farmacéutico como el encargado de realizar el proceso de inducción a pacientes que son diagnosticados con VIH/sida antes y al inicio de la terapia antirretroviral. Con respecto a las conclusiones de esta investigación, las mismas indican que la falta de adherencia a los tratamientos representa la primera causa de fracaso terapéutico; por tal motivo es fundamental que el paciente sea consciente de su enfermedad, entienda el objetivo del tratamiento, la importancia de tomar los medicamentos de forma adecuada y continua, y que se sienta implicado tanto en la decisión de iniciarlo como en su cumplimiento.

En la Universidad de Ciencias Médicas no se cuenta con proyectos de investigación que puedan realizar un aporte sustancial al presente trabajo, pues los alumnos de dicha institución realizan prácticas supervisadas a nivel hospitalario para optar por su grado académico.

En la Universidad Internacional de las Américas no se encontraron tesis relacionadas con adherencia al tratamiento antirretroviral, por lo que no se contempla ningún aporte para esta investigación.

En la Universidad de Costa Rica se encontró un trabajo de investigación de Azofeifa, (2004) realizado en el Hospital México, titulado como *Evolución del Paciente VIH/sida Durante sus Primeros Nueve Meses de Tratamiento Antirretroviral Triasociado*, donde se busca analizar el comportamiento que sufre la carga viral, el conteo de los linfocitos CD4 y los efectos adversos, después de nueve meses de iniciada la terapia antirretroviral, en pacientes que nunca habían usado antirretrovirales. Dentro de los resultados se obtuvo que el 76,74% de los pacientes fueron hombres y 23,26% mujeres. La edad promedio fue de 33,6 años. A los nueve meses después de iniciado el

tratamiento, el 100% de los pacientes presentaron cargas virales no detectables y un incremento progresivo de linfocitos CD4.

En la Universidad de Iberoamérica se realizó una tesis para optar al grado de Licenciatura en Farmacia, realizada por Esquivel (2011) titulada *Propuesta de un instrumento para evaluar la adherencia al tratamiento de medicamentos y otros afines, prescritos por profesionales en salud, así como la comprobación de su validez y su fiabilidad* en la que se tenía como objetivo principal: “Elaboración de un instrumento de trabajo, que permita medir la adherencia medicamentosa y factores afines a la terapéutica”, dentro de las principales conclusiones se tuvo que se logró diseñar el instrumento como objetivo principal y se demostró su fiabilidad, midiendo su validez mediante el método *criterio de expertos*.

Posteriormente, Arias y Ramírez (2016) realizaron un proyecto de investigación titulado *Estudio de las Interacciones Presentes en los Residentes VIH/sida del Hogar Nuestra Señora de la Esperanza que Determinan Modificaciones en el Efecto Terapéutico y Farmacológico de los Medicamentos Retrovirales Utilizados en el Control de la Enfermedad*, teniendo como principal objetivo: “Establecer los aspectos farmacológicos del tratamiento con fármacos antirretrovirales en los pacientes del Hogar Nuestra Señora de La Esperanza que pudieran afectar significativamente la capacidad terapéutica o su respuesta a la utilización de estos para garantizar el adecuado y racional uso preconizando así una mejor calidad de vida de los residentes del hogar”.

Como principales conclusiones obtuvieron que se logró identificar que los usuarios VIH/sida del hogar, en su mayoría eran masculinos heterosexuales que no mantienen una vida sexualmente activa, se evidenció falta de información previa al contagio, además, se observó que la participación del farmacéutico en estos pacientes es muy debilitada, por lo que puede ser uno de los puntos a favor con respecto a la falta de información acerca de las posibles interacciones.

### Proyecciones

1. Brindar información acerca de los fármacos que con mayor recurrencia disminuyen la adherencia a antirretrovirales.
2. Mejorar el manejo de la atención farmacéutica a pacientes VIH positivo al facilitar información referente a factores que interfieren en la adherencia a la terapia antirretroviral.

3. Disminuir la falla terapéutica en pacientes que no tengan buena adherencia al tratamiento debido a los efectos adversos que se puedan presentar en el proceso de incorporación a la terapia farmacológica, esto mediante la mención de las principales causas del no cumplimiento de la terapia, para así facilitar la toma de las medidas necesarias y disminuir estas causas.

## Capítulo II: Marco referencial

La adherencia al tratamiento antirretroviral es uno de los pilares en los que se basa el éxito o fracaso de la terapia antirretroviral, la adherencia terapéutica es un fenómeno complejo, que está condicionado por múltiples factores de diversa naturaleza. Sin embargo, es un comportamiento humano, el cual va a depender de las variaciones interindividuales, tanto en aspectos físicos, como psicológicos; en momentos en que el sida ha pasado a ser más que una enfermedad estigmatizada como de muerte inminente, hoy en día está más cerca de la cronicidad, esto se debe en gran medida a la aparición de los antirretrovirales que han llegado a mejorar la calidad de vida de los pacientes infectados por el VIH.

En la adherencia a antirretrovirales juegan un papel muy importante todos los profesionales de la salud que abordan al paciente como equipo multidisciplinario, el papel que juega el farmacéutico es de vital importancia, porque es el profesional experto en los medicamentos, por consiguiente, el hecho de acoger a un paciente en un programa de atención farmacéutica en el que se le pueda brindar ayuda periódica, conforme van surgiendo dudas sobre la terapia y todo lo que esta conlleva en cuanto a interacciones, reacciones adversas y actividades que se puedan desarrollar con el fin de disminuir los efectos negativos, es una práctica que tiene un impacto positivo para la adherencia del paciente a la terapia.

El papel del farmacéutico a la hora de reportar reacciones adversas que presenten los pacientes al estar en contacto con los medicamentos, viene a jugar un rol importante en la farmacovigilancia, que en un futuro permitirá a los profesionales tomar decisiones más precisas con respecto al tratamiento que se va a utilizar con los pacientes o incluso a la hora de desarrollar nuevas moléculas, así como el uso de las terapias ya existentes en pautas que permitan disminuir los efectos deletéreos intrínsecos de la terapia.

### Descripción y aspectos generales del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

El VIH es el agente etiológico del sida, el cual es un virus de la familia de los retrovirus humanos, dentro de la familia de los lentivirus. Los lentivirus no encógenos son causantes de enfermedades en especies como vacas, monos, caballos, ovejas, cabras, gatos y vacas. Los cuatro retrovirus humanos pertenecen a dos grupos distintos: los virus con tropismo para linfocitos T humanos (HTLV, human T cell lymphotropic virus) I y II, que son retrovirus transformadores; y

los virus de inmunodeficiencia humana, VIH-1 y VIH-2, que tienen efectos citopáticos directos, siendo el VIH-1 la causa más frecuente de infecciones por VIH en el mundo que comprende varios subtipos con distinta distribución geográfica. (Longo et al, 2012)

Se ha descrito la infección por VIH como la principal causa de mortalidad por enfermedad transmisible a nivel mundial y que la transmisión más frecuente es por vía sexual, siendo más eficiente el contagio de varón a mujer, además, la práctica de mayor riesgo es la anal receptiva; existen varios factores de riesgo que aumentan la posibilidad de contagio de una persona infectada a una susceptible, tales como una carga viral elevada, enfermedad de transmisión sexual (ETS) recurrente, infecciones oportunistas concurrentes en curso y la menstruación. Así como hay factores que eventualmente podrían disminuir el riesgo de infección en la práctica sexual, como lo son uso de preservativo, carga viral baja y circuncisión. (Ruiz et al, 2012)

Uno de los problemas cardinales, principalmente en los países tercermundistas, es la transmisión maternofetal, que puede suceder en el transcurso del embarazo, el parto o durante la lactancia materna, siendo el periodo perinatal el que presenta un mayor riesgo de contagio. La lactancia materna es una vía demostrada de transmisión del VIH, por lo que en países desarrollados está completamente contraindicada; mientras tanto en países subdesarrollados, la suspensión de la lactancia materna significa un aumento en la mortalidad debido a la desnutrición. (Ruiz et al, 2012)

### Fisiopatología y patogenia de la enfermedad

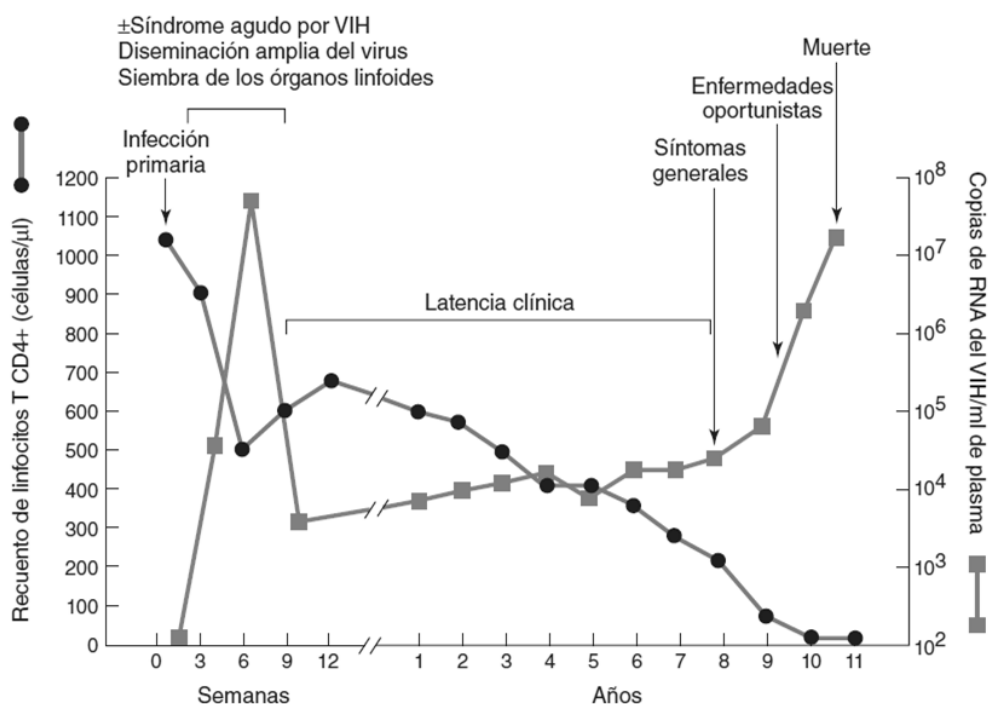
Según Longo et al (2012) la principal característica de la enfermedad causada por el VIH es la profunda inmunodeficiencia, que se denota como un déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo de los linfocitos T colaboradores. Fenotípicamente estas células cuentan en su superficie con la molécula CD4, que funciona como principal receptor de la célula del VIH. Los pacientes con cantidades bajas de linfocitos T CD4, pueden desarrollar diversas enfermedades oportunistas que son características de la enfermedad, como lo son particularmente las neoplasias e infecciones que definen el sida como trastornos neurológicos y sarcoma de Kaposi.

Tras la primoinfección se presenta en el individuo un pico máximo de replicación viral no controlada, que de manera paralela conlleva a una disminución marcada de linfocitos CD4, en esta primera fase de la infección se pueden presentar infecciones oportunistas. Semanas después el sistema inmune logra disminuir la replicación del virus en el cuerpo, seguido de una recuperación

de la cantidad de linfocitos CD4 disponible en sangre periférica. Posterior a esta fase aguda de la infección, se inicia una etapa de latencia clínica, la cual va a disminuir de manera progresiva la cifra de linfocitos CD4 en ausencia de tratamiento antirretroviral, este periodo puede ser incluso de años. (Ruiz et al, 2012)

En la Figura 1, se muestra gráficamente el comportamiento de las concentraciones de linfocitos T CD4, y al mismo tiempo las concentraciones de las copias de ARN del VIH, al pasar el tiempo, donde se ve el comportamiento descrito anteriormente en cada uno de los casos, tanto en su fase aguda, como en la fase de latencia clínica, incluidas las cifras en las que se manifiestan las enfermedades oportunistas, siendo donde hay mayor cantidad de copias del virus y producto de esto se muestra una marcada deficiencia de linfocitos T CD4.

**Figura 1. Evolución típica de individuos infectados con VIH, sin tratamiento.**



Fuente: Longo et al (2012).

Según Longo et al (2012) el VIH se destaca por ser relativamente único en el marco de las infecciones virales, pues a pesar de las enérgicas respuestas de la inmunidad humoral y celular que desencadena tras la primoinfección, el virus no logra ser erradicado del organismo, salvo raras

excepciones. Más bien el virus logra desarrollar una infección crónica que se mantiene en el tiempo, hasta por diez años, que es cuando el sujeto tiene manifestaciones clínicas que son características de la infección por VIH. La capacidad del virus para evadir el sistema inmune es inherente al establecimiento de la fase crónica de la infección por el virus.

Esto a partir de diversos mecanismos, como lo es un establecimiento sostenido de replicación, asociado a la generación de diversidad viral por medio de mutaciones y de combinaciones, lo que genera la evasión del control por parte de los linfocitos T citolíticos (CTL, cytolytic T lymphocytes) CD8, lo cual representa un aspecto crítico para la propagación y progresión de la infección. Debido a que el VIH evita ser depurado durante la infección primaria, tiene la opción de formar una gran cantidad de reservas de células en estado de infección latente que no pueden ser eliminadas por los CTL específicos del virus. Por lo cual, el virus logra un estado de infección crónica con un grado de replicación viral persistente. (Longo et al, 2012)

Según las guías de los CDC, se recomienda realizar la prueba para la infección por VIH como parte de la atención médica habitual. El médico debe informar al paciente sobre la intención de realizar dicha prueba del mismo modo que cualquier otro examen de laboratorio, con el fin de que el paciente tenga la posibilidad de aceptar o rechazar la elaboración del mismo. Solo en los Estados Unidos casi el 25% de más de un millón de individuos que están infectados, desconocen su estado. En caso de que el paciente apruebe la realización de la prueba y la misma dé positivo para infección por VIH, el personal de salud debe estar preparado para activar de manera inmediata los sistemas de apoyo para el paciente a la brevedad posible. (Longo et al, 2012)

A diferencia de lo que sucedía a inicios de la epidemia, el diagnóstico de infección por VIH, no representa en estos momentos un sinónimo de muerte. Además del actuar médico, los profesionales sanitarios deben proporcionar a todos los pacientes la asesoría y educación adecuadas a cerca de la enfermedad como parte de un plan sanitario global.

Es muy importante informar al enfermo, que al referirse el personal sanitario a una carga viral indetectable, se hace referencia más que todo a la sensibilidad de la prueba y no a la ausencia o presencia total del virus en el individuo, por lo que deben estar alerta pues el virus está presente y podría ser transmitido en cualquier estadio de la enfermedad por VIH. (Longo et al, 2012)

Es por esto que se debe discutir abiertamente con el paciente los problemas derivados de las prácticas sexuales y el uso compartido de agujas intravenosas. De esta manera, el médico tratante debe, no solo conocer de los medicamentos más recientes para tratar la infección y sus complicaciones, sino que debe instruir a los enfermos acerca de la evolución de la enfermedad, escuchar y ser sensibles a las preocupaciones y temores de los pacientes, tomando las decisiones terapéuticas, tras consultarlo con el individuo en la medida de lo posible, o con su representante legal, en caso de que la persona sea incapaz de tomar decisiones por sí misma. (Longo et al, 2012)

### Tratamiento antirretroviral

El tratamiento antirretroviral vino a marcar una pauta en la historia de la humanidad, pues antes de existir esta terapia, las personas morían sin la posibilidad de tener oportunidad alguna ante una infección que tenía un agente etiológico capaz de diseminarse de manera rápida y fácil, posiblemente porque las personas estaban inconscientes de las características que tenía esta enfermedad, fue hasta varios años después de la aparición de la infección y después de muchos estudios, que se pudo realizar un antirretroviral con capacidades medibles.

Horwitz en 1964 sintetizó la zidovudina, el primer antirretroviral eficaz, como un nucleósido falso con casi nula actividad antineoplásica. Osterag en 1972 demostró que inhibía la réplica *in vitro* de un retrovirus murino de tipo D, McLeod y Hammer, 1992 (citado por Flexner, 2012, p. 1625). Mitsuya y Broder, en Bethesda en 1985, señalaron que dicho fármaco poseía *in vitro* potente actividad contra VIH, Mitsuya et al., 1985 (citado por Flexner, 2012, p. 1625). El mismo año comenzaron los estudios clínicos de dicho fármaco y para 1987 en Estados Unidos se aprobó su uso y se distribuyó para el control de la infección por VIH, con base en los resultados de un pequeño estudio clínico aleatorizado pero definitivo, Fischl et al., 1987 (citado por Flexner, 2012, p. 1625).

Según Pauwels et al., (1990) (citado por Flexner, 2012) las técnicas iterativas de cribado en el empleo de enzimas purificadas, permitieron la identificación de inhibidores selectivos no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*). La utilización de estos fármacos se vio limitada a la rápida resistencia a los mismos (Wei et al., 1995) (citado por Flexner, 2012). Desde 1987 se han identificado antagonistas muy selectivos de la proteasa de VIH. En 1989 se iniciaron estudios de fase 1 del saquinavir, el cual se aprobó para

su empleo en humanos en 1995. Posterior a esto, se aprobaron dos inhibidores de proteasa, los cuales fueron ritonavir y el indinavir. (Flexner, 2012)

En 1989 y gracias a la innovación en la aprobación y regulación de fármacos, la Food and Drug Administration aceptó distribuir fármacos prometedores para tratar la infección por VIH en pacientes con la infección avanzada. Dentro de los avances más importantes que permitieron que se pudiera obtener fármacos en un corto periodo de tiempo, fue que se pudiera medir las concentraciones plasmáticas de ARN del VIH y el número de linfocitos CD4. La investigación de los nuevos fármacos se basa en el detallado conocimiento de bases moleculares de resistencia a fármacos y ayuda a obtener combinaciones de los medicamentos ya existentes. (Flexner, 2012)

El gran número de posibles combinaciones que se puede hacer con los fármacos con que se dispone en la actualidad, ayuda a que la terapia tenga un efecto terapéutico y así se pueda controlar la viremia en los pacientes infectados. Dentro de la mayor problemática actual se incluye el difícil acceso del tratamiento eficaz por tiempos largos en países con recursos limitados y la necesidad de identificar nuevas moléculas que vayan a tener un efecto terapéutico en pacientes que hayan desarrollado resistencia a los medicamentos existentes. (Flexner, 2012)

### Principios del tratamiento farmacológico de la infección por VIH.

En la actualidad, el tratamiento farmacológico se basa en la suposición de que todos los efectos de la enfermedad se dan por el efecto tóxico del virus sobre las células del hospedero, particularmente a los linfocitos CD4. Según Lee et al., 2001 (citado por Flexner, 2012) se da un beneficio con todos los regímenes terapéuticos enfocados en la supresión a largo plazo de la replicación del VIH y la consecuente recuperación de linfocitos CD4 periféricos. Por lo que el objetivo del tratamiento se fundamenta en suprimir la réplica viral en la mayor medida posible y por el tiempo más prolongado de manera factible.

Dentro de los factores a considerar dentro de la terapia y que han sido cambiantes a lo largo del tiempo, es el momento en que se debe iniciar el tratamiento, pues según directrices en los Estados Unidos, se recomienda comenzar con la terapia en toda persona con un conteo de linfocitos T CD4 de 350 células/mm<sup>3</sup> o menos, según el Department of Health and Human Services (2010) (citado por Flexner, 2012). Además de iniciar con terapia en toda mujer embarazada que esté infectada con VIH; en pacientes con nefropatía por VIH y en individuos que tengan de manera

concomitante al VIH una infección por el virus de la hepatitis B que obliga al tratamiento, independientemente del número de linfocitos sanguíneos.

Sin embargo, según Kitahata et al., 2009; When to Start Consortium, 2009 (citado por Flexner, 2012) algunos factores que interfieren en la terapia son la edad, el nivel académico del individuo, patologías asociadas, cantidad de comprimidos prescritos por día, interacciones medicamentosas, requerimiento de comidas, horarios de dosificación, acceso a la terapia, entre otros. Cada vez se realizan más estudios en los que resalta un mayor beneficio clínico al iniciar el tratamiento de manera temprana, es decir, cuando hay 500 linfocitos T CD4 o menos. Se espera que en un futuro se recomiende iniciar tratamiento a todo niño y adulto infectado, Flexner, 2007 (citado por Flexner, 2012). La resistencia a fármaco es un problema trascendental que debe evitarse y esquivarse gracias a una combinación de selección de regímenes y orientación del enfermo.

Es muy probable que todos los sujetos infectados y que no hayan sido tratados, tengan virus con mutaciones de un aminoácido que les confiere un grado moderado de resistencia a todos los antirretrovirales conocidos, Coffin, 1995 (citado por Flexner, 2012), lo cual llevaría a una respuesta negativa a la terapia antirretroviral. Es por esto que se necesita hacer combinaciones de fármacos para evitar en mayor medida que se genere una resistencia a los mismos, también se espera que periodos prolongados de tiempo sin tomar el tratamiento, confieren la posibilidad de generar resistencia por parte del virus.

Modelos matemáticos de réplica de VIH sugirieron que tres fármacos constituyen el número mínimo necesario para garantizar la supresión eficaz y a largo plazo de réplica de VIH sin que surja resistencia. (Muller y Bonhoeffer, 2003, citado por Flexner, 2012)

Sin embargo, los modelos más tempranos tal vez no anticipen de manera adecuada los efectos de antirretrovirales nuevos y más potentes. En la actualidad, los fármacos disponibles para tratar la infección por VIH pertenecen a una de cuatro categorías: inhibidores de transcriptasa inversa viral (de nucleósidos y nucleótidos; de no nucleosídicos), inhibidores de la proteasa viral, inhibidores de la integrasa viral y los que interfieren con la penetración del virus (inhibidores de la fusión). (Longo et al, 2012) Los cuales se citan a continuación (Tabla 1).

**Tabla 1. Antirretrovirales aprobados por la FDA, (2/1/2017).**

<b>Inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa o transcriptasa inversa</b>		<b>Inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa</b>	
<b>Nombre genérico</b>	<b>Abreviaturas</b>	<b>Nombre genérico</b>	<b>Abreviaturas</b>
Zidovudina	ZDV, AZT	Nevirapina	NVP
Didanosina	ddI	Efavirenz	EFV
Estavudina	d4T	Rilpivirina	RPV
Lamivudina	3TC	Etravirina	ETV
Abacavir	ABC		
Tenofovir disoproxilo	TDF		
Emtricitabina	FTC		
<b>Inhibidores de la penetración celular</b>		<b>Inhibidores de proteasa</b>	
Enfuvirtida	T-20	Saquinavir	SQV
<b>Inhibidores de la entrada</b>		Indinavir	IDV
Maraviroc	MVC	Ritonavir	RTV
<b>Inhibidor de la integrasa</b>		Nelfinavir	NFV
Dolutegravir	DTG	Lopinavir	LPV/r
Elvitegravir	EVG	Atazanavir	ATV
Raltegravir	RAL	Fosamprenavir	FPV
<b>Intensificadores farmacocinéticos</b>		Tipranavir	TPV
Cobicistat	COBI	Darunavir	DRV

Fuente: ONUSIDA (1/2/2017.)

### Inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la retrotranscriptasa

La polimerasa de ADN que depende de ARN y es codificada por VIH también llamada transcriptasa inversa o retrotranscriptasa y convierte el ARN del virus en ADN proviral que es incorporado en un cromosoma de las células del hospedador. Los fármacos de este grupo evitan la infección de las células susceptibles, pero no eliminan el virus de las células que ya se encuentran con el ADN proviral integrado. Estos fármacos deben ingresar a la célula y ser fosforilados para generar los sustratos sintéticos que van a inhibir la enzima. Dichos compuestos tienen actividad

contra VIH-1 y VIH-2, además, tienen amplio espectro sobre otros retrovirus humanos y animales, la emtricitabina, la lamivudina y el tenofovir son activos contra los virus de hepatitis B (HBV). (Flexner, 2012)

La toxicidad selectiva de estos fármacos va a depender de la selectividad que tenga cada uno de inhibir la retrotranscriptasa del VIH sin inhibir las polimerasas de ADN de la célula hospedadora. Por lo que los efectos nocivos esperados, se basan en la parcial inhibición de la síntesis de ADN mitocondrial, Lee et al., 2003 (citado por Flexner, 2012); dichos efectos deletéreos son anemia, granulocitopenia, miopatía, neuropatía periférica y pancreatitis. La acidosis láctica con hepatomegalia y esteatosis hepática o sin ellas es una complicación rara pero que puede ser mortal, que surge con el uso de estavudina, zidovudina y didanosina; probablemente no se vincula con los demás fármacos. (Flexner, 2012, citando a Tripuraneni et al., 2004)

Muchos de los fármacos de esta familia son eliminados por excreción renal, sin embargo, la zidovudina y el abacavir se eliminan por glucuronidación por vía hepática. La administración de todos los inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de retrotranscriptasa se utilizan una o dos veces al día. A manera general, estos fármacos no intervienen en las interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas, pues no son sustratos importantes de CYP por el hígado. La resistencia de alto nivel a los inhibidores nucleosídicos/ nucleotídicos de retrotranscriptasa, se produce lentamente en comparación con otros grupos de antirretrovirales. (Flexner, 2012)

#### Inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa.

Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) inducen un cambio conformacional en la estructura tridimensional de la enzima al tener su sitio de unión distante al sitio activo de la misma, disminuyendo en gran medida su actividad y como consecuencia, actúan como inhibidores no competitivos, que a diferencia de los inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la transcriptasa inversa, no necesitan de fosforilación interna en la célula para poder ejercer su acción sobre la enzima. El sitio de unión de estos fármacos muestra especificidad para cada cepa de virus, por lo que son activos para VIH-1, pero no para VIH-2. (Flexner, 2012, citando a Harris y Montaner, 2000)

Los dos fármacos más utilizados dentro de esta categoría son el efavirenz y la nevirapina, mismos que son muy potentes y logran mantener títulos bajos de ARN viral en plasma, en dos órdenes de magnitud o más si se utilizan como monoterapia. (Havlir et al., 1995; Wei et al., 1995,

citado por Flexner, 2012). Todos los NNRTI son eliminados del cuerpo por metabolismo hepático, siendo estos fármacos sustratos importantes del CYP, por lo que las interacciones farmacocinéticas constituyen un aspecto importante a considerar, pues podrían representar efectos tóxicos importantes. El efavirenz y la nevirapina tienen semividas de eliminación que rondan entre las 24 y 72 horas, lo que permite que puedan ser administrados una vez por día. (Flexner, 2012)

A excepción de la etravirina, todos los NNRTI pueden generar resistencia medicamentosa de alto nivel, debido al cambio de un solo aminoácido en el sitio de unión de estos fármacos; a diferencia de los análogos nucleosídicos o inhibidores de proteasa, el efavirenz o la nevirapina inducen resistencia o recidiva virológica en término de días o semanas al ser utilizados como monoterapia, (Wei et al., 1995, citado por Flexner, 2012), la exposición a una sola dosis de nevirapina sin el uso de otros antivirales, puede inducir a una resistencia del 33% de los pacientes, según Eshleman et al., 2004 (citado por Flexner, 2012). Por lo que este grupo de fármacos deben ser combinados, como mínimo, con otros dos medicamentos para evitar la resistencia.

Es de esperar que con todos los NNRTI aparezcan erupciones, generalmente en las primeras cuatro semanas de tratamiento, regularmente son leves y ceden por sí solas. Se han descrito casos raros de síndrome de Stevens-Johnson potencialmente letal con el uso de nevirapina, el efavirenz y la etravirina. Con el uso a largo plazo de los NNRTI, se ha observado una acumulación de grasa y con el uso de la nevirapina se ha señalado la aparición de hepatitis letal. (Flexner, 2012, citando a Calmy et al., 2009)

#### Inhibidores de proteasa de VIH.

Los inhibidores de proteasa de VIH son sustancias químicas similares a péptidos que inhiben de manera competitiva la acción de la aspartilproteasa del virus. Los pacientes infectados que fueron tratados con monoterapia de inhibidores de proteasa de VIH, presentaron una media de disminución del virus entre 100 a 1000 veces de las concentraciones plasmáticas de ARN de VIH, en un periodo de 12 semanas, reflejando un efecto semejante en magnitud a los obtenidos con NNRTI. (Ho et al., 1995, citado por Flexner, 2012) Las características farmacocinéticas de este grupo de fármacos se caracterizan por tener una variabilidad entre una persona y otra, lo que se podría reflejar en una actividad diferencial de los CYP intestinales y hepáticos.

Estos medicamentos son eliminados de manera predominante por el metabolismo oxidativo hepático por el CYP3A4 a excepción del nelfinavir. La semivida de eliminación de los inhibidores

de la proteasa de VIH varía de 1.8 a 10 horas, por lo que muchos de estos fármacos se administran una o dos veces al día. Dentro de los efectos tóxicos esperados por los inhibidores de proteasa, están las interacciones metabólicas al inhibir el CYP3A4, siendo por mucho el ritonavir el más potente del grupo. (Piscitelli y Gallicano, 2001, citado por Flexner, 2012). Es frecuente utilizar combinaciones de inhibidores de proteasa con pequeñas dosis de ritonavir para aprovechar la enorme capacidad de este de inhibir el metabolismo de CYP3A4 (Flexner, 2012, citando a Flexner, 2000).

Generalmente, estos fármacos generan efectos secundarios en vías gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, aunque dicho cuadro muestra mejoría después de cuatro semanas de iniciado el tratamiento. La rapidez con que se desarrolla resistencia a los inhibidores de proteína no reforzado con otro antirretroviral, ocupa un punto intermedio entre los análogos nucleosídicos y los NNRTI. Por tener una potente actividad y perfiles favorables contra la resistencia, los fármacos mencionados llegan a ser componentes comunes de regímenes de pacientes que han sido sometidos a tratamiento, es importante mencionar que estos fármacos pueden generar riesgo de resistencia a la insulina y lipodistrofia. (Garg, 2004, citado por Flexner, 2012).

#### Inhibidores de la penetración celular.

Estos fármacos actúan inhibiendo diferentes proteínas en la membrana celular con el fin de impedir que el VIH se introduzca en la célula y pueda iniciar con su replicación. La enfuvirtida inhibe la fusión de las membranas viral y celular mediadas por interacciones de gp41 y CD4. El maraviroc es un antagonista de receptor quimocínico que se fija al receptor CCR5 de la célula del hospedador para bloquear la unión con gp120 del virus. El último fármaco, tal como se le conoce, es el único antirretroviral aprobado que actúa en una proteína del hospedador. (Flexner, 2012)

#### Inhibidores de la integrasa.

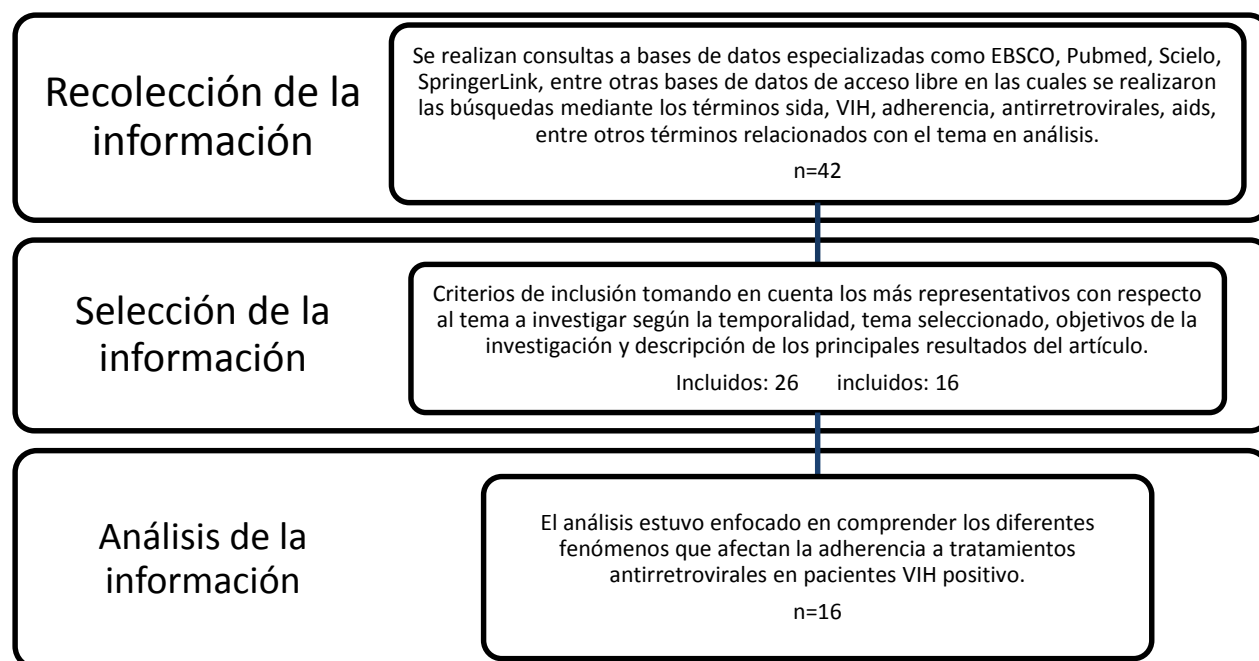
La integración cromosómica es una característica definitoria de los ciclos vitales de los retrovirus y permite que su DNA permanezca dentro del núcleo de las células del hospedador por un largo periodo de inactividad, llamado también de latencia. No se sabe si el DNA de humanos pasa por una fase de escisión y reintegración, razón por la que podría constituir un blanco excelente para la intervención antiviral. Este grupo farmacológico se caracteriza por tener manifestaciones clínicas como náuseas, miopatía y cefalea, dentro de sus principales reacciones adversas. Estos fármacos no se encuentran disponibles en el país por no estar en la LOM.

## Capítulo III: Marco metodológico

### Método

Este trabajo se basa en una revisión bibliográfica en la que se describen los fenómenos que determinan la adherencia al tratamiento antirretroviral de pacientes VIH positivos y los factores que rigen la falta de adherencia a estos medicamentos; para dicho estudio se utilizaron tanto libros, como artículos académicos publicados en revistas indexadas publicados desde enero del 2012 hasta febrero del 2017. Donde el marco de referencia para la investigación es la literatura ya existente, el proceso para la recolección de la información se realizó mediante los siguientes pasos:

*Figura 2. Diagrama de flujo de los artículos incluidos en la revisión bibliográfica.*



### Fuentes de información

Para el desarrollo de la presente investigación, se recopiló un total de 16 artículos científicos de actualidad que cumplieran con los criterios de inclusión descritos en la selección de la información y que han sido publicados en revistas científicas indexadas, mismos relacionados al tema en desarrollo. Y en los periodos comprendidos entre enero del 2012 a febrero del 2017.

**Tabla 2. Cuadro de variables**

<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>
Adherencia terapéutica	La adherencia terapéutica hace referencia a un conjunto de conductas, entre las que se incluyen aceptar formar parte de un plan o programa de tratamiento, poner en práctica de manera continuada las indicaciones de este, evitar comportamientos de riesgo, incorporar al estilo de vida conductas saludables. (Libertad, 2004)
Antirretrovirales	Fármacos utilizados para tratar infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana. (Flexner, 2012)
VIH	El virus de inmunodeficiencia humana es un retrovirus que, con el uso de la retrotranscriptasa, produce ADN a partir de su ARN viral. (Lamotte, 2014)
Sida	El sida es el estadio final de una enfermedad crónica trasmisible de tipo progresivo, causada por el VIH, en la cual se establece una relación muy diversa entre el huésped y el virus. Según progrese la inmunodeficiencia y más elevada sea la replicación viral, aparecerán entonces enfermedades oportunistas o tumores íntimamente relacionados. (Lamotte, 2014)

## Capítulo IV: Análisis de resultados

Dentro de los principales factores que determinan la adherencia al tratamiento antirretroviral, se analizan tres que fundamentan los pilares de esta investigación, como lo son 1) listar los medicamentos que con mayor frecuencia consumen los pacientes VIH positivo, que generen una disminución de la adherencia al tratamiento antirretroviral. 2) Enumerar las principales reacciones adversas que pueden presentar los pacientes VIH positivo, que los pueda llevar a tener una disminución en la adherencia al tratamiento antirretroviral. 3) Identificar qué tan frecuente es la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral en los pacientes y qué factores influyen. Se realiza la búsqueda sistemática con el fin de transmitir la información recopilada en los artículos de interés.

### Listar los medicamentos que con mayor frecuencia consumen los pacientes VIH positivo, que generen una disminución de la adherencia al tratamiento antirretroviral

El uso de antirretrovirales en donde se ha detectado que generen una disminución en la adherencia al tratamiento antirretroviral, se pone en manifiesto en los estudios realizados por Moya et al (2012) en Chile donde se atribuye la mayor prevalencia de reacciones adversas al uso de atazanavir/ritonavir, seguido por el uso de un esquema de dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa en combinación con un inhibidor de proteasa. De igual manera en un estudio realizado en Chile en el 2013, por Ceballos, menciona a los inhibidores de proteasa como causantes de los principales efectos no deseados en los pacientes al usarlos con otros medicamentos, lo cual de manera directa tiene una repercusión en la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral.

También, Bernal et al (2013) destaca a la combinación de lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir, seguido de zidovudina/lamivudina, como la principal causa de intolerancia a los antirretrovirales, según lo descrito por su intervención en Chile. Un factor importante a mencionar es que el 51,2% de los pacientes en el estudio tomaba un esquema que incluía un inhibidor de proteasa, a los cuales se les atribuyó reacciones que podrían llevarlos a una disminución en la adherencia.

Aunado a esto, sobresale en el estudio hecho por Bernal (2015) en Chile, como uno de sus principales hallazgos la presencia de lopinavir/ritonavir entre las primeras dos causas de manifestaciones de reacciones adversas en la terapia antirretroviral más frecuentes, solo superado

por el ganciclovir, el cual presenta una mayor incidencia de efectos deletéreos. Cabe mencionar que Machado et al (2014), también incorporan a los inhibidores de proteasa como las principales asociaciones de riesgo con el uso concomitante de otras terapias, registrándose de un total de 49 asociaciones de riesgo, la presencia de inhibidores de proteasa en 40 de ellas, en un estudio realizado en Colombia.

Por lo que se debe señalar la presencia de los inhibidores de proteasa como principal causa de reacciones adversas en los pacientes que consumen antirretrovirales en lo referente a fármacos, según lo descrito por los autores mencionados. Lo que debe ser tomado en cuenta para predecir las posibles interacciones que puedan llevar a una falla terapéutica, así como a la hora de prescribir fármacos de manera concomitante con este grupo en particular.

Por otra parte, en Chile, Moya et al (2012) reportaron la combinación de cotrimoxazol con lamivudina como potenciales causantes de efectos adversos, así como también Bernal et al (2015) en Chile lo mencionan como una reacción adversa real detectada en algunos pacientes que fueron parte de su estudio. Lo que señala una tendencia a interacción de este fármaco con antirretrovirales en ese país, posiblemente por el uso que se le da al medicamento para tratar otras enfermedades asociadas al sida, sin que se reporte en estudios realizados en otros países una interacción semejante con dicho fármaco. Posiblemente por el uso de otros medicamentos que no tengan una interacción tan marcada con los antirretrovirales.

Es cardinal mencionar la importancia que tiene el desarrollo de estudios donde se puedan identificar los fármacos que eventualmente podrían generar un mayor número de interacciones medicamentosas, pues se puede tener un mejor control sobre estos grupos en específico e incluso generar información importante para el desarrollo de nuevas moléculas que podrían eventualmente no generar tantas interacciones. De este modo se mejoraría grandemente la adherencia a estos medicamentos, pues bien se sabe que la falta de adherencia se da por múltiples factores, dentro de los que destacan la manifestación de efectos adversos al hacer uso de los fármacos, que como se ha mencionado, presentan reacciones adversas intrínsecas que pueden disminuir la adherencia a los mismos.

Como ya se ha mencionado, la adherencia al tratamiento es un pilar fundamental para el éxito de la terapia antirretroviral, disminuyendo en gran medida la resistencia que pueda generar el

virus a los medicamentos y por ende, una posible falla terapéutica. Lo cual conlleva a un aumento de la carga viral en sangre, manifestándose en el paciente en forma de la adquisición de patologías oportunistas que van a acarrear una disminución en la calidad de vida del paciente infectado, que incluso le pueden producir a la muerte.

**Enumerar las principales reacciones adversas que pueden presentar los pacientes VIH positivo, que los pueda llevar a tener una disminución en la adherencia al tratamiento antirretroviral**

Según los estudios analizados, se logra determinar un patrón de alteraciones hematológicas con el uso de los antirretrovirales como una de las principales reacciones adversas puestas en manifiesto, esto según lo mencionado en los estudios analizados; como lo hicieron Moya et al (2012), en su estudio realizado en Chile, donde se destaca el uso de clotrimoxazol de manera concomitante con zidovudina y lamivudina, y se catalogan como principales causantes de anemia, también asocia la hiperbilirrubinemia con el uso de inhibidores de proteasa.

Además, Bernal et al (2013) en su estudio realizado en Chile, mencionan la hiperbilirrubinemia indirecta asociada a atazanavir como el principal efecto que se manifestó en los pacientes sometidos al estudio, en esa misma exploración se informa que la anemia es la principal causa de cambio en el TAR en los pacientes estudiados. Posteriormente, Machado y Vidal (2013), en su estudio realizado en Colombia, destacan la anemia relacionada con antirretrovirales, como la tercera reacción adversa más frecuente, reportándose en un 7.1% de los pacientes que consumen antirretrovirales.

También se refuerzan estos resultados con la información recopilada por Bernal et al (2015), quienes realizaron pruebas en Chile donde lograron identificar las repercusiones hematológicas, como el principal problema relacionado con los medicamentos, siendo leucopenia y algún grado de anemia las que más se manifestaron asociadas con el uso principalmente de antirretrovirales o con tratamientos utilizados en patologías asociadas con sida.

Por lo que es importante destacar que las alteraciones hematológicas son de los problemas relacionados con los medicamentos que se manifiestan en mayor manera en los pacientes que consumen terapia antirretroviral, además, son reacciones adversas que se describen en la literatura, por lo que se debe tener en consideración a la hora de prescribirlos a los pacientes según sus

características, además de llevar un control estricto de las manifestaciones de las mismas para poder disminuir su aparición en los pacientes.

Otra de las reacciones adversas que se presentan con mayor frecuencia, según Moya et al (2012) en su estudio realizado en Chile, es la hipertrigliceridemia, pues en las diligencias realizadas por el equipo investigador lograron determinar la hipertrigliceridemia con una prevalencia del 55,5% del total de reacciones adversas presentadas en los sujetos en estudio. Un año después, en Colombia, Machado y Vidal (2013) identifican la dislipidemia asociada con antirretrovirales, como la principal reacción adversa que se manifestó en los sometidos al estudio. Más tarde, Cerdá et al (2014), en su estudio ejecutado en España, reafirman la hipercolesterolemia como principal efecto adverso visto en pacientes que consumen antirretrovirales.

Flexner (2012) describe estas reacciones adversas de hipercolesterolemia y las hematológicas como propias del uso de antirretrovirales. Por lo que la teoría respalda los resultados obtenidos en los análisis, es por esto que se puede definir como primordiales los resultados, en lo que respecta al análisis de los principales efectos adversos que presentan las personas que consumen tratamiento antirretroviral, la hipercolesterolemia y los desórdenes hematológicos, que eventualmente podrían determinar la falta de adherencia al tratamiento y por ende una falla terapéutica de los medicamentos, tomando en cuenta los estudios científicos que han sido analizados en la presente investigación.

También Bernal et al (2013), mencionan la diarrea por el uso de lopinavir/ritonavir como la segunda incidencia más frecuente, reportándose en 16 de los 29 pacientes expuestos a la terapia antirretroviral en su estudio realizado en Chile. Siendo esta incidencia reportada por el mismo autor en el 2015 en su estudio realizado en Chile, pero en esta ocasión se relaciona la diarrea por lopinavir/ ritonavir con la aparición en 12 de 94 reacciones adversas reportadas. Posicionándola en este estudio realizado en 2015, como la tercera reacción adversa más frecuente.

Dentro de otras reacciones adversas descritas por Moya et al (2012), se da la presencia de alteración en las transaminasas asociada al uso de efavirenz, lo cual se ha descrito con anterioridad como un efecto relacionado con el fármaco, esta reacción no se describió en ningún otro de los estudios analizados, por lo que se podría considerar un hecho aislado, pues se presentó solo en 3 de 40 pacientes evaluados.

Cerdá et al (2014) en un estudio realizado en España, mencionan la distribución de la grasa corporal y la fatiga dentro de los principales hallazgos reportados en su evaluación, sin que se mencionen datos comparables en otros países en los que se realizaron los estudios analizados en la presente revisión.

Además, es importante mencionar que Moya et al (2012) en Chile, destacan entre sus resultados una relación entre la cantidad de PRM detectados y la cantidad de medicamentos prescritos a un mismo paciente, siendo que pacientes con seis o más medicamentos prescritos de manera concomitante presentan más problemas relacionados con los medicamentos. Por otra parte, Cerdá et al (2014) en su estudio realizado en España, mencionan que los pacientes que toman un comprimido al día, presentaron menos efectos adversos, comparado con los que toman entre dos y cuatro comprimidos y los que tomaban más de cuatro comprimidos al día.

Clapé (2013) en un estudio realizado en México, describió efectos adversos como rash ligero por nevirapina, náuseas y trastornos del sueño por efavirenz; como efecto mayor se identificó neuropatía periférica por estavudina/Lamivudina, mismos efectos no se registran en los demás estudios analizados en la presente revisión.

Las reacciones adversas, además de que algunas son características de algunos grupos farmacológicos, tienen un factor variante entre cada persona, debido a sus diferencias interindividuales, por lo que muchas veces las manifestaciones clínicas de un efecto no deseado, se dan de maneras diferentes según el paciente. Además intervienen patologías concomitantes en las que se puedan desarrollar las reacciones de maneras no descritas en la literatura, es por esto que el personal de salud debe estar atento a las diferentes manifestaciones de las reacciones, así como estar en constante actualización.

### Identificar qué tan frecuente es la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral en los pacientes y qué factores influyen

Según lo descrito por Thompson et al (2012) donde menciona que, en un total de 84 estudios realizados en 20 países con una muestra de 33 199 personas, se identificó una falta de adherencia de un 38% por debajo del 90% de las dosis, además, Machado et al (2013) en Colombia determinan una falta de adherencia de un 38,8% de los pacientes analizados.

Cabe mencionar que en dichos estudios no se relaciona un causal específico a la falta de adherencia a los antirretrovirales, por lo que corresponde a un fenómeno multifactorial de los que se hacen mención algunos que puedan intervenir de manera positiva o negativa como intolerancia al medicamento, desconocimiento de la importancia de no suspender el tratamiento, nivel de educación, recursos económicos, fácil acceso a servicios de salud, satisfacción total con la información recibida sobre ARV, edad, apoyo familiar, uso de drogas o alcohol, olvido de la dosis, horarios de trabajo.

Además, se nota una falta a la adherencia considerablemente alta, lo que en definitiva es perjudicial para la salud del paciente infectado con el virus, tomando en cuenta las repercusiones clínicas a las que se puede ver expuesto el paciente al no tomar su tratamiento de la manera indicada por su prescriptor, como la aparición de resistencia a alguno de los antirretrovirales a los cuales se está haciendo uso para tratar la enfermedad, o el aumento de los niveles séricos de réplicas virales, hasta la aparición del sida con las patologías asociadas.

Por otra parte, Pacífico y Gutiérrez (2015) en su estudio realizado en Perú, encontraron que el 51,9% de los participantes eran adherentes al tratamiento, estableciendo como factores que intervienen en la adherencia: la satisfacción de los pacientes con respecto a la información suministrada sobre su enfermedad y los tratamientos en general. Los pacientes con mayor satisfacción con la información recibida sobre sus medicamentos mejoran la adherencia a los tratamientos en general.

También en Chile, por Varela y Galdames (2014) data la falta de adherencia en un 68,0% de los sujetos estudiados, su poca adherencia se relacionó con la depresión, además, Ceballos (2013) en Chile, menciona que existe relación entre comorbilidades psiquiátricas como la depresión y ansiedad, y una pobre adherencia a ARV. Luego Pérez et al (2017), en un estudio realizado en México, mencionan que factores psicológicos como la depresión, pueden disminuir la adherencia al tratamiento antirretroviral. Reforzando esto, en el estudio de Pacífico y Gutiérrez citan a Cerdá et al (2007) mencionando el estudio ARPAS II realizado en España, mencionan relación directa entre la adherencia al tratamiento y presencia de factores psicosociales.

Al igual que Eaton et al (2014) donde mencionan que lo factores psicológicos, así como la administración de fármacos una sola vez al día, o la combinación de varios principios activos en

un solo fármaco disminuyendo la cantidad de comprimidos al día, las comorbilidades y el costo de los medicamentos son factores que disminuyen la adherencia al tratamiento antirretroviral.

Se mencionan otros factores como los descritos por Ceballos (2013) en Chile, como el consumo de alcohol y drogas que se relacionan con una pobre adherencia al tratamiento, lo cual se considera por ser conductas de riesgo que refieren un menor compromiso en los cuidados de salud y por ende, una disminución en la adherencia a antirretrovirales. También concluyen Varela y Galdames (2014) en Chile, que las personas mayores a 40 años son más adherentes al tratamiento al igual que ser del sexo femenino.

Eaton et al (2014) determinan que la adherencia se asocia a factores como conteo de comprimidos, interacciones medicamentosas, requerimientos de comidas, comorbilidades, combinación de principios activos, así como se mencionaron algunos de estos factores por Thompson et al (2012) y Machado et al (2013).

También Serrano et al (2016) mencionan la polifarmacia como un factor que disminuye la adherencia a antirretrovirales, aumentando la cantidad de reacciones adversas con posible abandono de la terapia, hospitalización, síndromes geriátricos en el caso de adultos mayores e incluso mortalidad. Reforzando la conclusión de Moya et al (2012) donde menciona la prevalencia de reacciones adversas en pacientes que consuman seis o más medicamentos de manera concomitante.

Es importante mencionar que la manifestación de efectos adversos se destaca entre las principales causas de abandono al tratamiento, pues hacen que el paciente no se sienta cómodo o incluso vea disminuida su calidad de vida debido a problemas con la seguridad o eficacia de los medicamentos, la identificación prematura de los efectos adversos o incluso la predicción de los mismos, según los datos ya existentes sobre las características de cada grupo farmacológico son importantes para poder conducir al paciente a tener una mejor adherencia al tratamiento por parte del equipo de salud que lo asiste y así evitar las complicaciones que se pueden presentar por la falta de adherencia a los antirretrovirales.

## Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones

En este capítulo se mencionan las conclusiones y recomendaciones más importantes de la investigación de acuerdo con los objetivos específicos. Esto se realiza con base en el capítulo de análisis y resultados.

### Conclusiones

Para el primer objetivo: Listar los medicamentos que con mayor frecuencia consumen los pacientes VIH positivo, que generen una disminución de la adherencia al tratamiento antirretroviral.

- La principal conclusión en este apartado es la prevalencia de reacciones adversas intrínsecas de los antirretrovirales, lo que genera por sí sola una disminución en la adherencia al tratamiento antirretroviral.
- Se observa la presencia de fármacos inhibidores de proteasa en los grupos de pacientes que presentaron disminución en la adherencia al tratamiento.
- Existió prevalencia en la prescripción de estatinas de manera concomitante a los antirretrovirales, específicamente con inhibidores de proteasa, posiblemente debido a la hipercolesterolemia que presentan los antirretrovirales como uno de los efectos adversos más comunes.
- El cotrimoxazol es un fármaco que con frecuencia causa interacciones medicamentosas, produciendo reacciones adversas en los pacientes que consumen antirretrovirales en Chile lo que disminuye en gran medida la adherencia al tratamiento.
- Los problemas relacionados con los medicamentos afectan de manera directa la adherencia al tratamiento antirretroviral.
- El uso de bases de datos actualizadas con información de medicamentos que podrían interaccionar con antirretrovirales, es una herramienta importante a la cual se le debe dar uso, más hoy en día que las herramientas tecnológicas son tan frecuentes y son de fácil acceso.

Para el segundo objetivo: Enumerar las principales reacciones adversas que pueden presentar los pacientes VIH positivo, que los pueda llevar a tener una disminución en la adherencia al tratamiento antirretroviral.

- Los principales efectos adversos fueron los hematológicos y los relacionados con el metabolismo de las grasas como la hipertrigliceridemia.
- Existe relación significativa en la manifestación de reacciones adversas y el número de medicamentos prescritos de manera concomitante, donde un paciente que consuma seis o más fármacos va a presentar mayor número de PRM.
- Los pacientes que toman un comprimido al día manifiestan menos efectos adversos, en comparación con los que toman más de un comprimido al día.

Para el tercer objetivo: Identificar qué tan frecuente es la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral en los pacientes y qué factores influyen.

- Las tasas de adherencia al tratamiento antirretroviral son bajas, tomando en cuenta que las mismas varían de acuerdo con la zona y la muestra estudiada.
- Existe relación directa entre las reacciones adversas y la adherencia a antirretrovirales, a mayor cantidad de reacciones adversas, menor adherencia a los medicamentos antirretrovirales.
- La presencia de alteraciones psicosociales en definitiva disminuye la adherencia a antirretrovirales.
- La depresión moderada a severa hace que el sujeto tenga una probabilidad tres veces mayor en comparación con otro paciente que no esté deprimido.
- La adherencia tiene variaciones multifactoriales, por lo que debe ser evaluada con regularidad.
- Pacientes con edad mayor a los 40 años tienen una mayor adherencia a la terapia antirretroviral.

Los principales factores que intervienen en la adherencia al tratamiento antirretroviral son la edad, la polifarmacia, el nivel académico del individuo, patologías asociadas, cantidad de comprimidos prescritos por día, interacciones medicamentosas, requerimiento de comidas, horarios de dosificación, acceso a la terapia, trastornos psiquiátricos, alcoholismo, drogadicción, costo de los medicamentos

## Recomendaciones

- Dentro de las principales recomendaciones está realizar estudios en la población costarricense VIH+, donde se puedan definir las problemáticas que la aquejan, pues no se cuenta actualmente con estudios nacionales que sean comparables, esto porque a pesar de tener estudios de otras localidades, las características sociodemográficas y la variabilidad inter e intraindividuales, hacen que la muestra no sea homogénea.
- Implementar el uso de las nuevas tecnologías como mensajes de texto, correos electrónicos y los recursos que se tengan al alcance, con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento mediante recordatorios de citas, consultas relacionadas con los antirretrovirales y demás información que se pueda manejar por estas vías.
- Implementar métodos de medición de la adherencia a antirretrovirales como el conteo de comprimidos, el control de retiro de medicamentos mediante sistemas informáticos, entrevistas, cuestionarios, con el fin de determinar qué tan adherentes son los pacientes y así tomar acciones correctivas lo antes posible para evitar falla terapéutica
- La relación farmacéutico-paciente debe ser cercana para poder identificar posibles efectos adversos e interacciones que se puedan evitar, esto se logra con la incorporación de los pacientes a programas de atención farmacéutica.
- Se debe hacer uso activo de herramientas como las bases de datos actualizadas con información específica de reacciones adversas que se puedan presentar con el uso concomitante de otras medicaciones, una de estas bases de datos es Liverpool HIV Pharmacology Group (LHPG). Drug Interact Charts 2015. Disponible en el siguiente enlace: <http://www.hiv-druginteractions.org/>
- Se recomienda establecer horarios en los que se puedan disminuir las reacciones adversas de los antirretrovirales tomando en cuenta las características farmacocinéticas y los efectos secundarios de los fármacos implicados en la terapia.

Dentro de las principales limitaciones de la presente investigación está la falta de estudios a nivel nacional, por lo que no se pudo comparar con la información de actualidad de otros países.

## Referencias bibliográficas

Marco referencial y de los artículos del análisis

Acevedo, L., Díaz, F., Vanegas, D., y Velilla, P. (2014). Resistencia a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas. *CES Medicina*. pp.91-106.

Arias, L., Sandí, J. (2003). Impacto de la inducción farmacéutica sobre la adherencia de pacientes VIH/sida con tratamiento antirretroviral en el Hospital San Juan de Dios (Costa Rica). *Seguim. Farmacoter* 2003; 1(2): 43-48.

Arinaminpathy, N., Baele, G., Bedford, T., D. Sousa, J., Faria, N., Lemey, P., Pépin, J., Posada, D., Peeter, M., Pybus, O., Rambaut, A., Suchard, M., Tatem, A., y Ward, M. (2014). The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science (New York, N.Y.)*, 346(6205), pp.56–61. <http://doi.org/10.1126/science.1256739>.

Azofeifa, N. (2004) *Evolución del Paciente VIH/sida Durante sus Primeros Nueve Meses de Tratamiento Antirretroviral Triasociado*. Hospital México 2004.

Barber, N., Margulies, S., y Recoder, M., (2006). VIH-sida y “adherencia” al tratamiento. Enfoques y perspectivas. *Antípoda. Revista de Antropología y Arqueología*, julio-diciembre, pp.281-300.

Bernal, F., Vásquez, P., Giadalah, C., Rodríguez, C, & Villagrán, A. (2013). Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cambian terapia anti-retroviral. *Revista chilena de infectología*, 30(5), 507-512. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000500007>.

Bernal, F., Vásquez, P., Rodríguez, L., Gavrilovics, A., y Serri, M. (2015). Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes chilenos con infección por VIH/sida hospitalizados en un centro de alta complejidad durante un período de un año. *Revista chilena de infectología*, 32(1), 50-56. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000200008>.

Cabezas, M., López, M., y Martínez, F. (1995). *Origen de la atención farmacéutica en España: El Congreso de Ciencias Farmacéuticas de Alcalá de Henares de 1995*. Gastelurrutia MA, Ars Pharm 2010.

- Ceballos, M. (2013). Consideraciones en la elección de terapia anti-retroviral de primera línea en adultos. *Revista chilena de infectología*, 30(5), 522-537. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000500010>.
- Clapé, O. (2013). Estrategias farmacológicas para facilitar la adherencia a la terapia antirretroviral altamente activa. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 51(2), 200-203.
- Codina, C., Delgado, O., García, B., Ibarra, O., Morancho, O., y Tuset, M. (2004). Evaluación de un programa de atención farmacéutica dirigido a mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *FARM HOSP (Madrid) Vol. 28. Supl. 1. pp. 19-26*.
- Del Ángel, E., Flores, F., González, N., Kendall, T., Martínez, N., Peñarriet, M., y Rivera, A. (2009). Adherencia al tratamiento antirretroviral en personas con VIH en Tamaulipas, México. *Revista peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 26(3), 333-337.
- Eaton, E., Saag, M., Mugavero, M. (2014). Engagement in Human Immunodeficiency Virus Care Linkage, Retention, and Antiretroviral Therapy Adherence. *Elsevier Inc. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.004>*.
- Flexner, C. (2012). *Antirretrovirales y tratamiento de la infección por VIH*. En L. Brunton, Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: Mc Graw Hill.
- Gastelurrutia, M. (2009) *Reflexiones sobre el término Atención Farmacéutica. Hacia un uso correcto del mismo*. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.
- Gómez, L., Mueses, F., Quintero, G., Tello, C., y Varela, T. (2013). Factores relacionados con la adherencia al tratamiento farmacológico para el VIH/sida. *Salud Uninorte*, 29(1), pp.83-95.
- Herrera, G. (1997). *SIDA: epidemia del siglo, actitud y conflicto ético laboral*. Medicina Legal de Costa Rica, pp.194-206.
- Herrera, J. (2003). *Manual de farmacia clínica y atención farmacéutica*. España: ELSEVIER.

- Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2014). *Defunciones. 1985-2014. Total de defunciones con causa de muerte por Sida por grupos de edades.*
- Lamotte, J. (2014). Infección por VIH/sida en el mundo actual. *MEDISAN, 18(7), 993-1013.*
- Longo, D., Kasper, D., Jameson, L., Fauci, A., Hauser, S. y Loscalzo, J. (2012). *Harrison principios de medicina interna. (vol. 1)* México: McGraw-Hill.
- Machado, J., Morales, C., y Hoyos, V. (2014). Frecuencia de potenciales interacciones medicamentosas entre antirretrovirales y otros grupos farmacológicos en pacientes colombianos. *Investigaciones Andina, 16(28), 910-920.*
- Martín, L. (2004). Acerca del concepto de adherencia terapéutica. *Revista cubana de Salud Pública, 30(4)*
- Martín, L., Pérez, I., y Vilató, L. (2015). Adherencia terapéutica y apoyo social percibido en personas que viven con VIH/sida. *Revista cubana de Salud Pública, 41(4), pp.620-630.*
- Ministerio de Salud. (2014). *Costa Rica 2002-2014. Estadísticas de VIH, Sida y mortalidad por Sida.*
- Moya, Y., Bernal, F., Rojas, E., & Barthel, E. (2012). Seguimiento fármaco-terapéutico en pacientes ambulatorios con tratamiento anti-retroviral. *Revista chilena de infectología, 29(4), 412-419.* <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000400008>.
- Miranda, O., y Pérez, N. (2009). Historia y teorías de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana. *Revista cubana de Medicina Militar, p.64.*
- Orduña, F. (2004). *Manual del visitador médico, un profesional del mundo de la salud.* España: Ediciones Díaz de Santos.
- Organización de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida.(ONUSIDA) (2015). *El sida en cifras 2015.*
- Organización de las Naciones Unidas contra el sida. (2006). *COSTA RICA: Medición del Gasto de la Respuesta Nacional ante el VIH y sida 2006.*
- Pacífico, J., y Gutiérrez, C. (2015). Información sobre la medicación y adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes con VIH/sida de un hospital de Lima, Perú.

*Revista peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 32(1), 66-72. doi:  
<http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2015.321.1576>.

Pérez, D., Compean, M., y Ortiz, L. (2017). Inseguridad alimentaria y adherencia al tratamiento antirretroviral en personas con VIH de México. *Ciência & Saúde Coletiva*, 22(2), 543-551.  
<https://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017222.10792016>

República de Costa Rica. (1998). *Ley General del VIH/SIDA. Ley Nro. 7771*. Publicada en el Diario Oficial La Gaceta del 20 de mayo de 1998.

Rodríguez, G., Iranzu, M., Berrocal, M., y Gómez, M. (2009). Adherencia al tratamiento antirretroviral: repercusión del número de tomas diarias. *Rev cubana Farm v.43 n.1 Ciudad de la Habana ene.-abr. 2009*.

Ruiz, B., Campos, J., García, J., Suarez, A., Franco, E. y Aso, J. (2012). *Amir medicina*. España: Marbán libros.

Scanlon, M., y Vreeman, R. (2013). Current strategies for improving access and adherence to antiretroviral therapies in resource-limited settings. *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)*, 5, 1-17.  
<http://doi.org/10.2147/HIV.S28912>.

Serrano, S., Gutiérrez, F., Miralles, C., Berenguer, J., Rivero, A., Martínez, E., & Moreno, S. (2016). Human Immunodeficiency Virus as a Chronic Disease: Evaluation and Management of Nonacquired Immune Deficiency Syndrome-Defining Conditions. *Open Forum Infectious Diseases*, 3(2), ofw097. <http://doi.org/10.1093/ofid/ofw097>.

Torruco, U. (2016). Infección por VIH y sida, dos mundos que se apartan. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 59(1), pp.36-41.

Thompson, M., Mugavero, M., Amico, K., Cargill, V., Chang, L., Gross R, Orrell, C., Altice, F., Bangsberg, D., Bartlett, J., Beckwith, C., Dowshen, N., Gordon, C., Horn, T., Kumar, P., Scott J., Stirratt, M., Remien, R., Simoni, J y Nachega, J (2012). Guidelines for Improving

Entry Into and Retention in Care and Antiretroviral Adherence for Persons With HIV: Evidence-Based Recommendations From an International Association of Physicians in AIDS Care Panel. *Ann Intern Med.* 2012;156:817-833. doi: 10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00419.

Varela, M., y Galdames, S. (2014). Depresión y adhesión a terapia anti-retroviral en pacientes con infección por VIH atendidos en el Hospital San Pablo de Coquimbo, Chile. *Revista chilena de infectología*, 31(3), 323-328. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000300011>.

Ventura, J., Martín, M., Morillo., Yébenes, M., y Casado, M. (2014). Adherencia, satisfacción y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes infectados por el VIH con tratamiento antirretroviral en España: estudio ARPAS. *Farmacia Hospitalaria*, 38(4), 291-299. <https://dx.doi.org/10.7399/FH.2014.38.4.7404>.

Vidal, X., Machado, J., (2013). Evaluación de la respuesta y seguridad a diferentes esquemas de tratamiento antirretroviral en Colombia. *Investigaciones Andina*, . 770-783.