

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**“ANÁLISIS Y COMPARACIÓN DEL ABORDAJE DE
LA TERAPIA FARMACOLÓGICA UTILIZADA EN
PACIENTES CON VIH/SIDA”**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA**

AUTORA:

CAROL MARCELA VARGAS ARIAS

TUTOR:

DR. LUIS DIEGO BRENES VARGAS

LECTOR:

DR. MARCO MEJÍA SOTO

SAN JOSÉ, COSTA RICA

2017

Contenido

Código de Ética.....	ii
Declaración Jurada.....	iv
Pensamiento.....	v
Agradecimientos.....	vi
Dedicatoria.....	vii
Contenido.....	viii
Contenido de Figuras.....	xvi
Índice de abreviaturas.....	xvii
RESUMEN EJECUTIVO.....	1
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	4
Planteamiento del problema.....	4
Objetivos.....	7
Objetivo general.....	7
Objetivos específicos.....	7
Justificación.....	7
Antecedentes.....	9
Antecedentes internacionales.....	9
Antecedentes nacionales.....	11
Proyecciones.....	12
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	14
VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) y el SIDA.....	14
Patogenia.....	14
Fisiopatología de la infección.....	15

Réplica viral.....	16
Ciclo de replicación viral	16
Respuesta inmune innata.....	21
Células NK	22
Células dendríticas	22
Respuesta inmune adaptativa.....	22
Carga viral plasmática.....	24
Clases de antirretrovirales y mecanismos de resistencia.....	24
Inhibidores nucleosidos/nucleótidos de transcriptasa reversa (INTR)	25
Abacavir (ABC).....	25
Mecanismo de acción	25
Características farmacocinéticas	26
Efectos secundarios	26
Interacciones	26
Zidovudina (AZT).....	27
Mecanismo de acción	27
Características farmacocinéticas	27
Efectos secundarios	28
Interacciones	28
Estavudina (d4T).....	28
Mecanismo de acción	28
Características farmacocinéticas	29
Reacciones adversas	30
Interacciones	30
Didanosina (ddI)	30

Mecanismo de acción	30
Características farmacocinéticas	31
Reacciones adversas	31
Interacciones	32
Lamivudina (3TC).....	33
Mecanismo de acción	33
Farmacocinética	33
Efectos secundarios	33
Emtricitabina (FTC)	34
Mecanismo de acción	34
Farmacocinética	34
Efectos secundarios	35
Interacciones	35
Tenofovir (TDF)	35
Mecanismo de acción	35
Farmacocinética	35
Efectos secundarios	36
Interacciones	36
Inhibidores no nucleosidos de transcriptasa reversa (INNTR).....	37
Efavirenz (EFV).....	37
Mecanismo de acción	37
Farmacocinética	37
Efectos secundarios	37
Interacciones	38
Etravirina (ETR)	39

Mecanismo de acción	39
Farmacocinética	39
Efectos secundarios	39
Interacciones	39
Nevirapina (NVP)	40
Mecanismo de acción	40
Farmacocinética	40
Efectos secundarios	40
Rilpivirina	41
Inhibidores de la Proteasa (IP).....	41
Atazanavir (ATV)	42
Mecanismo de acción	42
Farmacocinética	42
Efectos secundarios	43
Interacciones	43
Darunavir (DRV)	43
Mecanismo de acción	43
Farmacocinética	44
Efectos secundarios	44
Interacciones	44
Fosamprenavir (FPV).....	45
Mecanismo de acción	45
Farmacocinética	45
Efectos secundarios	45
Interacciones	46

Indinavir (IDV).....	46
Mecanismo de acción	46
Farmacocinética	46
Efectos secundarios	47
Interacciones	47
Lopinavir (LPV).....	47
Mecanismo de acción	47
Farmacocinética	48
Efectos secundarios	48
Interacciones	49
Ritonavir (RTV).....	49
Mecanismo de acción	49
Farmacocinética	49
Efectos secundarios	50
Interacciones	50
Saquinavir (SQV).....	51
Mecanismo de acción	51
Farmacocinética	51
Efectos secundarios	51
Interacciones	51
Tipranavir (TPV)	52
Mecanismo de acción	52
Farmacocinética	52
Efectos secundarios	52
Interacciones	53

Inhibidores de la fusión	53
Inhibidores de la integrasa.....	53
Antagonistas de correceptores CCR5.....	54
Guía 1: Ministerio de salud, CCSS, Norma Nacional para la atención de personas con VIH/Sida.....	54
Cambio de terapia en personas con adecuada supresión virológica	56
Guía 2: Tratamiento Antirretroviral para infección por el VIH en adultos y adolescentes 2010 OMS	56
Pacientes adultos y adolescentes VIH+.....	57
Regímenes basados en tres INTI	57
Combinaciones de INTI que no deben usarse	58
Guía 3. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana	58
Guía 4. Sociedad Europea del Sida (EACS)	60
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....	62
Fuentes de información	62
Criterios de inclusión y exclusión.....	62
Categorías de análisis.....	64
Recolección y Análisis de los Datos.....	65
Fase I	65
Fase II.....	65
Fase III.....	65
Fase IV.....	65
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS	66
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	91

Conclusiones.....	91
Recomendaciones	94
REFERENCIAS	95

Contenido de Tablas

Tabla 1. Esquemas de primera elección utilizados en Costa Rica.....	55
Tabla 2. Esquema de primera elección utilizado por la OMS	56
Tabla 3. Esquema de primera elección utilizado por GeSida.....	59
Tabla 4. Esquemas de primera elección utilizados por la EACS	61
Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión	63
Tabla 6. Categoría de análisis.....	64
Tabla 7. Propiedades farmacocinéticas de inhibidores nucleosidos/nucleótidos de transcriptasa inversa.....	71
Tabla 8. Propiedades farmacocinéticas de los inhibidores no nucleosidos de transcriptasa inversa	72
Tabla 9. Propiedades farmacocinéticas de los inhibidores de proteasa	74
Tabla 10. Principales fármacos a evitar con el tratamiento antirretroviral y alternativas terapéuticas.	80
Tabla 11. Medicamentos disponibles en Costa Rica para la terapia antirretroviral	83
Tabla 12. Esquemas de fármacos antirretrovirales utilizados nacional e internacionalmente	85
Tabla 13. Combinaciones de antirretrovirales aprobados por la FDA.....	88

Contenido de Figuras

Figura 1. Fase 1 del ciclo del VIH: Enlace.....	17
Figura 2. Fase 1 del ciclo del VIH: Fusión.....	18
Figura 3. Fase 3 del ciclo del VIH: Transcriptasa inversa/liberación.....	19
Figura 4. Fase 4 del ciclo del VIH: Integración	20
Figura 5. Fases 5, 6 y 7 del ciclo del Sida: Multiplicación, Ensamblaje y Gemación.....	21
Figura 6. Etapas en las que actúan los antirretrovirales en el ciclo del VIH.....	68

Índice de abreviaturas

ABC: Abacavir

ABC/3TC: Abacavir/Lamivudina.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

APOBEC: Enzima editora de la apolipoproteína B.

ARN: Ácido ribonucleico.

ATV: Atazanavir.

AZT: Zidovudina.

CCR5: Quimiocina receptora de tipo 5.

CD8+: Linfocito CD8+.

COBI: Cobicistat.

CPK: Creatina-fosfoquinasa.

CXCR4: Proteína en la superficie de ciertos inmunocitos.

CYP: Citocromo.

CYP2B6: Citocromo 2B6.

CYP2C9: Citocromo 2C9.

CYP3A4: Citocromo 3A4.

DDI: Didanosina.

DRV: Darunavir.

DRV+r: Darunavir+Ritonavir.

EFV: Efavirenz.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos.

FTC: Emtricitabina.

FPV: Fosamprenavir.

FTN α : El factor de necrosis tumoral.

HAART: Terapia antirretroviral altamente activa.

HCV: Hepatitis C.

HLA-A: Antígenos leucocitarios humanos.

HLA-B: Antígenos leucocitarios humanos.

IDV: Indinavir.

IL-1: Interleucina 1.

IL-7: Interleucina 7.

IL-12: Interleuquina-12.

INF- α : Grupo de proteínas señalizadoras.

INI: Inhibidores de integrasa.

INTR: inhibidores nucleosidos o nucleótidos de transcriptasa reversa.

INNTR: inhibidores no nucleosidos de transcriptasa reversa.

IP: inhibidores de proteasa.

LCR: Liquido cefalorraquideo.

LPV: Lopinavir.

NK: Natural killer.

NVP: Nevirapina.

RTV: Ritonavir.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

SNC: sistema nervioso central.

SQV: Saquinavir.

TAR/TARV: Tratamiento antirretroviral.

TARAA: Terapia antirretroviral altamente activa.

T CD4+: Linfocito T CD4.

TDF: Tenofovir.

TPV: Tipranavir

UDP: UDP-glucuronosiltransferasa.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VHB/HVB: Hepatitis B.

ZDV: Zidovudina.

RESUMEN EJECUTIVO

El Sistema Inmune es uno de los sistemas más complejos y está integrado por un conjunto de células, tejidos y moléculas responsables de la inmunidad; su función principal es protegerse de la agresión de agentes extraños (virus, bacterias o moléculas reconocidas como propias). El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se caracteriza por una afectación progresiva y severa de este sistema a partir de la disminución de los linfocitos CD4 o de células colaboradoras / inductoras de la respuesta específica. La fase avanzada de esta enfermedad es lo que se conoce como SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la cual se caracteriza por niveles de defensas bajas y aparición de enfermedades oportunistas.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo uno de los problemas más importantes de salud pública a nivel mundial. Por ejemplo, en América Latina, a finales del año 2012, se estimó que 1 500 000 personas vivían con este virus, de las cuales 86 000 se referían a nuevas infecciones.

En 1983 ocurrió el primer caso de SIDA en Costa Rica en un grupo de pacientes hemofílicos; posteriormente en 1986 se detectaron en homosexuales y bisexuales los primeros casos; cuatro años después se detectó la transmisión perinatal. Sin embargo, no fue hasta 1998 cuando finalmente se introdujo la terapia antirretroviral. Para el año 2014, la prevalencia de VIH en la población general fue de 0,14 en un grupo de 15 a 24 años. Actualmente los nuevos casos detectados se presentan en su mayoría en el sexo masculino.

Hay cada vez más datos de que la infección por VIH que no es tratada puede asociarse a la presentación de varias molestias no determinantes del SIDA, dentro de las cuales se encuentran enfermedades cardiovasculares, tipos de cáncer, trastornos neurocognitivos, nefropatía, hepatopatías, entre otras, y se ha demostrado que el inicio de la terapia antirretroviral precozmente puede reducir estos problemas, y con ello mejorar la supervivencia de los pacientes.

Es por esto que el objetivo principal de esta investigación es detallar los fármacos antirretrovirales utilizados a nivel nacional e internacional, en cuanto a sus mecanismos de acción, de acuerdo con la familia a la que pertenecen, farmacocinética, farmacodinamia, efectos adversos e interacciones. Se realizara también una comparación de los esquemas de tratamiento pautados en 4 guías, las cuales son: Sociedad Clínica Europea del Sida, Norma Nacional para la atención de personas con VIH/SIDA en Costa Rica, Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes de la OMS, y Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Algunas bases consultadas fueron EBSCO, MEDLINE, PUBMED, BINASSS; además, las bibliotecas de las Universidades Nacionales que imparten la carrera de Farmacia, como: Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Universidad de Costa Rica (UCR), Universidad Internacional de las Américas (UIA), Universidad Latina (ULATINA).

Existen seis diferentes familias de fármacos antirretrovirales, que actúan bajo diferentes mecanismos de acción. Los INTR son pro fármacos, poseen un mecanismo competitivo con los nucleosidos o nucleótidos fisiológicos; por el contrario, los INNTR son drogas activas, actúan de manera no competitiva y se unen directa y reversiblemente al centro catalítico de la transcriptasa reversa. Los IP inhiben la enzima encargada de la maduración de las proteínas virales e inhiben la replicación viral. Los inhibidores de la fusión inhiben, como lo dice su nombre, la fusión de la cubierta viral del VIH, con lo que impiden el ingreso del contenido viral en los linfocitos. Los fármacos antagonistas de correceptores actúan bloqueando la entrada de VIH a las células humanas y, por último, los inhibidores de la integrasa bloquean el paso de transferencia de hebra del proceso de integración.

Ente las barreras relacionadas con estos tratamientos se encuentran los efectos secundarios, los cuales se caracterizan por presentarse frecuentemente y tener una gravedad moderadamente alta; igualmente la propia idiosincrasia de los fármacos antirretrovirales, inductores o inhibidores enzimáticos y del resto de medicación que utilizan estos pacientes hace que las interacciones farmacológicas se puedan presentar y ser frecuentes en las personas con esta patología.

Es entonces, dependiendo de todas estas características, que se eligen los esquemas de tratamiento antirretroviral estipuladas en las diferentes guías, considerando siempre las diferentes condiciones de cada paciente. Los esquemas no son exactamente los mismos debido a que en los diferentes países no se comercializan todos los fármacos propuestos. Sin embargo, se basan en el mismo principio, se deben dar al menos tres medicamentos antirretrovirales en conjunto, dirigidos al menos contra dos blancos diferentes de acción. En la mayoría de los casos se inicia entonces con dos Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleosido/nucleótido junto a un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleosido.

Esta investigación nos demuestra que nuestro país se encuentra bastante avanzado en lo que respecta a la manera de abordar a los pacientes con Sida. Sin embargo, se debe trabajar fuerte para que los pacientes comprendan mejor sobre sus tratamientos, advertir acerca de sus efectos secundarios, que son una de las mayores causas por las que los pacientes abandonan sus terapias, y en lo que respecta a los profesionales de salud, mantenerse siempre en constante estudio, ya que cada vez son más las opciones de terapia antirretroviral.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

En este capítulo se inicia con el planteamiento del problema y del porqué de esta investigación; se comenta acerca de la incidencia del VIH/SIDA, así como aspectos referentes a los tratamientos antirretrovirales; proyecta los objetivos específicos y el general, para concluir demostrando la razón de este estudio y las proyecciones que se esperan obtener.

Planteamiento del problema

Fue a principios de la década de los 80 cuando se descubrió el SIDA; específicamente en 1983 ocurrió el primer caso de SIDA en Costa Rica en un grupo de pacientes hemofílicos; posteriormente en 1986 se detectaron en homosexuales y bisexuales los primeros casos; cuatro años después se detectó la transmisión perinatal. Sin embargo, no fue hasta 1998 cuando se detectaron los primeros casos en heterosexuales, usuarios de drogas endovenosas y finalmente se introdujo la terapia antirretroviral. Para el año 2014, la prevalencia de VIH en la población general fue de 0,14 en un grupo de 15 a 24 años. Actualmente los nuevos casos detectados se presentan en su mayoría en el sexo masculino. (Espinoza, 2006, párr. 5).

El SIDA se desata a partir de un virus que se transmite por medio del contacto directo con fluidos corporales infectados. Este virus provoca una inmunodeficiencia en el organismo, al atacar a un tipo de glóbulos blancos, los cuales son los que ayudan a combatir las infecciones.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo uno de los problemas primordiales de salud pública en el mundo. En América Latina la progresión de la epidemia del VIH fue lenta, entre los años 2001 y 2012 especialmente. A finales del 2012 se estimaba que 1 500 000 personas vivían con VIH, de las cuales 86 000 se referían a nuevas infecciones. En este mismo año se precisaban 52 000 muertes relacionadas con el VIH. (Pérez.R, Pérez.S, Compeán, Staines, Ortiz, 2016, p. 2).

Para este mismo año, aproximadamente 8 millones de personas se encontraban tomando antirretrovirales en países de ingresos bajos y medianos, en comparación con los 400 000 en el año 2003. (OMS, 2012, p. 2).

Para el año 2013 el número de nuevas infecciones fue de 2,1 millones, un 38% menos que en el año 2001. De igual forma han disminuido las muertes relacionadas con el VIH; se maneja una cifra estimada de 1,5 millones en el año 2013, un 35% menos en comparación con el año 2005. Aunque estos datos representan un gran avance, existen dos grandes problemas: primero el éxito de esta respuesta mundial se ha visto distribuido de manera desigual y no equitativa; es decir, la incidencia ha ido disminuyendo en algunos países, pero en ciertas regiones está aumentando. En segundo lugar, la epidemia ha alcanzado un punto, en el que una respuesta estacionaria pronto traería consigo un rebote de las nuevas infecciones por VIH y de las muertes que están relacionadas con este virus. (OMS, 2015, p. 2).

A finales del 2013, solo un 37% de los adultos con VIH de los países de ingresos bajos y medianos que debían recibir la terapia antirretroviral estaban recibéndola. En el año 2014, 36,9 millones de personas vivían con VIH. Según la ONUSIDA, para el 2015 15,8 millones de personas estaban sin tratamiento, alrededor de 2 millones de personas para este año se infectaron con el VIH y 1,2 millones murieron de enfermedades relacionadas con el Sida. (ONUSIDA, 2015, p. 3).

Según la Organización Mundial de la Salud, “Las nuevas infecciones aumentarán, el número de personas con VIH seguirá aumentando, la necesidad de tratamiento crónico y sus costos aumentarán indefinidamente y la epidemia dejará atrás la respuesta. Actualmente a pesar de que las infecciones por VIH se han visto disminuidas, aún hay un número inaceptable de nuevas infecciones por VIH y de muertes relacionadas a esta patología cada año. (ONUSIDA, 2015, p. 3).

En Costa Rica se presenta una epidemia concentrada que se basa en estudios de comportamiento, que se realizan con una prevalencia en hombres que tienen sexo con hombres del 10,9%, concentrados en el Gran Área Metropolitana. (Norma Nacional para la

atención de personas con VIH/SIDA, Ministerio de Salud, Caja Costarricense del Seguro Social, 2013).

En nuevos análisis epidemiológicos se evidencia una disminución en las tasas de mortalidad asociadas con el SIDA, al igual que la cifra de infecciones nuevas, debido en gran parte por la implementación de la terapia antirretroviral.

Para el año 2010, el porcentaje de personas con VIH resistente a los antirretrovirales entre las personas que iniciaban este tratamiento era del alrededor de un 6,8%, en un periodo similar de tiempo luego de introducir estos medicamentos en países con ingresos más altos se reportaron porcentajes de resistencia algo mayores entre los 8 y 14%. (OMS, 2012, p. 2).

Sin embargo, aunque esta terapia presenta múltiples beneficios para controlar la infección, se han observado también algunos efectos adversos, como la intolerancia ocasionada por los efectos secundarios, lo que conlleva a una falta de adherencia al tratamiento, carencia de reconstitución inmunológica en algunos pacientes, a pesar de tener cargas virales indetectables en plasma y desarrollo de resistencia a las diferentes clases de antirretrovirales. (Vanegas, Acevedo, Díaz, Velilla, 2014, p. 94).

Es por esto que se desea comparar y analizar, en este estudio, la forma en la que se trata farmacológicamente a los pacientes que sufren del VIH/SIDA, planteando la siguiente interrogante:

¿Cómo ha sido el abordaje de la terapia antirretroviral utilizada en pacientes con VIH/SIDA y cuáles fármacos se han utilizado para esta terapia?

Objetivos

Objetivo general

Analizar y comparar el abordaje de la terapia farmacológica utilizada en pacientes con VIH/SIDA.

Objetivos específicos

Explicar la diferencia entre el VIH y SIDA y la importancia del sistema inmune en esta patología.

Detallar los fármacos antirretrovirales utilizados a nivel nacional e internacional en cuanto a sus mecanismos de acción, farmacocinética, farmacodinamia, efectos adversos e interacciones.

Comparar los diferentes esquemas de tratamiento utilizados a nivel nacional e internacional para el VIH.

Justificación

Desde el año 2010, las experiencias han continuado inclinando la relación entre los beneficios y los riesgos de iniciar con la terapia antirretroviral tempranamente. Hay cada vez más datos de que la infección por VIH que no es tratada puede asociarse a la presentación de varias molestias no determinantes del Sida, dentro de las cuales se encuentran enfermedades cardiovasculares, tipos de cáncer, trastornos neurocognitivos, nefropatía, hepatopatías, entre otras, y se ha demostrado que el inicio de la terapia antirretroviral precozmente puede reducir estos problemas y con ello mejorar la supervivencia de los pacientes. (Guía para el tratamiento antirretroviral ARV, 2013, p. 2).

Para el año 2013 el grupo de elaboración de las directrices recomienda que los programas nacionales del VIH proporcionen terapia antirretroviral a todas las personas con un diagnóstico confirmado por VIH y ≤ 500 células CD4/mm³, mejorando la calidad de vida de los pacientes afectados y reduciendo la incidencia de la infección en la comunidad. (Guía para el tratamiento antirretroviral ARV, 2013, p. 1).

En Costa Rica la tendencia de la mortalidad por Sida mostró un decrecimiento a partir del año 1998, cuando se introdujo la terapia antirretroviral en nuestro país y al aumento de su cobertura. Por ejemplo, para el año 2014, la CCSS invirtió \$ 4, 25 millones en terapia antirretroviral contra el VIH. (Informe Nacional sobre los progresos realizados por Costa Rica, ONUSIDA, 2016).

La prevalencia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana parece verse estabilizada en algunos países o aumentada en muchos otros, debido a la supervivencia de las personas infectadas por el tratamiento con los medicamentos antirretrovirales.

Esta investigación resulta importante y útil para la población en general, ya que tanto en nuestro país como a nivel mundial la cifra de personas infectadas con el virus del VIH continúa siendo considerablemente alta.

El aumento de la esperanza de vida de los pacientes con VIH ha transformado esta enfermedad en una patología crónica; es por esto que se han empezado a notar algunas comorbilidades, algunas relacionadas con la edad; otras patologías del VIH y las enfermedades oportunistas han convertido a los que padecen esta patología en pacientes que requieren muchos tratamientos; es decir, pacientes polimedicados. (Serrano, 2011, p. 36).

Se decide realizar esta investigación bibliográfica analizando las diferentes familias de fármacos antirretrovirales utilizadas, tanto a nivel nacional como internacional, y comparando las diferentes guías de terapia antirretroviral con los esquemas utilizados en Costa Rica.

Este estudio se enfocará en los esquemas de tratamiento de primera línea en hombres y mujeres adultos(as) y de manera general en mujeres embarazadas.

Los farmacéuticos deben tener el conocimiento necesario para dar una atención adecuada y de calidad a los pacientes con este tipo de tratamientos, conocer acerca de los efectos secundarios, interacciones, opciones de esquemas antirretrovirales dependiendo de la idiosincrasia del paciente, entre otros.

Es por esto que el objetivo principal de la presente investigación es ofrecer valor teórico a los farmacéuticos, ya que son de los profesionales de ciencias de la salud que tienen un mayor contacto con este tipo de pacientes y deben estar preparados ante las consultas de una patología tan importante como lo es el VIH/SIDA.

Antecedentes

Para desarrollar el presente estudio se utilizaron bases de datos electrónicas dentro de las que se encuentran BINASSS, EBSCO, MEDLINE, PUBMED. Al mismo tiempo, se recolectó información de bibliotecas de las universidades nacionales como Universidad Internacional de las Américas (UIA), Universidad de Iberoamérica (UNIBE) y Universidad Latina (ULATINA) y Universidad de Costa Rica (UCR).

Antecedentes internacionales

Vanegas, Acevedo, Díaz y Velilla en el año 2014, en Colombia, realizaron una revisión sobre la resistencia a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas, donde se menciona que en los años 90, el conocimiento de los fenómenos específicos del ciclo replicativo del VIH, la interacción con el hospedero y el conocimiento de la estructura tridimensional de las proteínas virales, permitió el surgimiento de la terapia antirretroviral, como una combinación de tres o más fármacos pertenecientes a dos o más familias de fármacos antirretrovirales; esto llevaba a una disminución en los niveles de ARN viral y un aumento en el conteo de linfocitos T CD4+ (LT CD4+), este tratamiento es conocido como “terapia antirretroviral altamente activa” (TARAA).

Este antecedente es importante para el presente trabajo de investigación, ya que se ha observado que el inicio temprano de TARAA se asocia con un aumento en la expectativa de la calidad de vida, disminución en la probabilidad de desarrollar coinfecciones y reducción de la tasa de hospitalización.

En el artículo “Factores relacionados con la adherencia al tratamiento farmacológico para el VIH/SIDA”, publicado en el año 2013, se realizó un estudio observacional transversal, con el objetivo de establecer la prevalencia de adherencia al tratamiento farmacológico y sus factores relacionados en personas diagnosticadas con VIH/SIDA en

una institución de salud de la ciudad de Cali, Colombia; se observó que en cuanto a los factores de la enfermedad y el tratamiento, la oportunidad de no adherir el tratamiento es mayor en quienes toman cinco o más pastillas diarias, lo cual coincide con varios estudios que señalan la alta complejidad del régimen terapéutico como un importante obstáculo para la adherencia al tratamiento.

Este estudio es de gran utilidad, ya que se debe tomar en cuenta que el tratamiento para el VIH/SIDA es permanente, y que el paciente deberá seguirlo toda la vida; es importante que un paciente logre superar las barreras percibidas en pro del beneficio de su salud.

En el año 2013 Clapé-Laffita realizó un estudio llamado “Estrategias farmacológicas para facilitar la adherencia a la terapia antirretroviral altamente activa”, que fue realizado por personal farmacéutico cubano en el Hospital de Opuwo, en Namibia, durante ocho meses, con el objetivo de aplicar estrategias basadas en medidas farmacocinéticas para una correcta adherencia a la terapia antirretroviral altamente activa, y con ello evitar los efectos adversos y las interacciones medicamentosas riesgosas. El esquema terapéutico más empleado fue estavudina-lamivudina-nevirapina conforme los resultados de otras investigaciones al cual las mujeres respondieron adecuadamente.

Luego de aplicar medidas farmacocinéticas se obtuvo una baja frecuencia de efectos adversos. Este estudio es importante, pues recalca que, dependiendo de los antirretrovirales utilizados en cada paciente y las combinaciones basadas en medidas farmacocinéticas, así mejorará la calidad de vida y la adherencia de los pacientes.

En Canarias, en el año 2000, se realizó un estudio en 807 pacientes acerca de la eficacia del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia, el cual menciona que los medicamentos antirretrovirales se utilizaron primero en monoterapia; luego empezó a aplicarse la combinación de dos fármacos y en la actualidad, la combinación de tres fármacos antirretrovirales se ha convertido en el estándar más importante del tratamiento, y ha supuesto un impacto en el abordaje terapéutico de la enfermedad por su eficacia. Gracias a esto la infección por el VIH puede considerarse la

enfermedad que es probable haya experimentado un avance científico más rápido de toda la historia de la medicina.

Este antecedente va a funcionar para ver la evolución que ha tenido la farmacoterapia del VIH a través del tiempo.

En el periodo entre los años 2008-2010, en Cali, Colombia, se realizó el estudio “Resistencia a fármacos en pacientes en tratamiento antirretroviral”, cuyo objetivo era determinar la frecuencia de mutaciones de resistencia y grado de sensibilidad/resistencia del VIH a los antirretrovirales en pacientes que habían recibido tratamiento antirretroviral.

Los resultados de este artículo sugieren que practicar estudios de genotipo de resistencia tardíos se asocia con altos niveles de resistencia, lo cual puede restringir el uso de gran cantidad de antirretrovirales esenciales en esquemas subsiguientes.

Este estudio es muy útil, ya que nos permite observar y comprender que antes de establecer una terapia con antirretroviral se deben hacer una serie de estudios, por ejemplo, de genotipo, para evitar cualquier tipo de resistencia antirretroviral.

Antecedentes nacionales

En el año 2012, en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia se llevó a cabo una tesis, la cual se titula “Manual para talleres psicoeducativos para hombres que tienen sexo con hombres y tienen diagnóstico VIH/SIDA reciente en la clínica VIH/SIDA”. Gutiérrez el autor pretende brindar a los usuarios de la clínica VIH/SIDA las herramientas teóricas prácticas que les permita un mayor entendimiento de su condición de seropositivos, así como concientizar a la población sobre la importancia de la adherencia al tratamiento antirretroviral. Se concluye que es importante la creación de instrumentos que nos permitan conocer características propias de la población con VIH, que les permitan sentirse contenidos e identificados, uno de los componentes básicos de la educación y con esto, sensibilizar tanto al profesional como al paciente.

Esta tesis es de interés para esta investigación, ya que se demuestra que para que haya una buena adherencia al tratamiento, los pacientes también deben sentirse apoyados e identificados con su esquema farmacológico.

Según Sánchez (2001), gracias a estudios elaborados en 1996, como DELTAI, II y ACGT, se ha comprobado que la monoterapia antirretroviral es ineficaz ante el desarrollo de cepas resistentes, con lo cual se ha recurrido al establecimiento de una triple terapia, o lo que comúnmente se conoce como HAART (High Active Antirretroviral Therapy). Así, se establecen diferentes combinaciones de los distintos grupos de fármacos, ya sean inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos o inhibidores de proteasa.

La toma de más de un antirretroviral como terapia para el VIH ha marcado muchas veces que los pacientes no se apeguen a la toma de este; es por eso que con el avance e investigación de nuevos fármacos se facilita la terapia para este tipo de pacientes.

En el 2004, se realizó una tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia: “Análisis de factores que inciden en la adherencia al tratamiento antirretroviral en personas portadoras del VIH/SIDA”. Alvarado, la autora, evalúa el inicio del tratamiento, esquema de frecuencia, efectos secundarios, carga viral, modificaciones en el esquema de tratamiento, grado de aceptación y cumplimiento de indicaciones. Se concluye que mucho de esto depende del correcto esquema que utilice el médico y los profesionales de salud, dependiendo del caso de cada paciente.

Proyecciones

Se aspira dar a conocer los resultados que se obtengan con esta revisión para publicar artículos en la revista de la universidad, como también en revistas internacionales enfocadas en el VIH/SIDA y de relevancia clínica y farmacológica.

Se desea actualizar, tanto a médicos como profesionales de la salud en general involucrados con pacientes con VIH/SIDA, sobre los nuevos esquemas utilizados en el abordaje farmacológico para esta patología, así como evidenciar el tratamiento que se está utilizando actualmente.

El interés de esta investigación será el aporte del análisis de resultados que se brindarán a los profesionales de salud, según el servicio que estos desempeñen, para enriquecer su conocimiento y ayudar en su labor con respecto a la farmacoterapia utilizada en pacientes con VIH/SIDA.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

En este capítulo se explican y desarrollan los conceptos elementales y científicos requeridos para la realización de la investigación. Algunos conceptos son el VIH y el SIDA; sin embargo, también se requiere hablar acerca del sistema inmune para comprender mejor esta patología.

Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)

Según infoSida, una guía que ofrece información sobre tratamiento, prevención e investigación, define el VIH/SIDA de la siguiente manera:

“VIH significa virus de inmunodeficiencia humana, causante de la infección del mismo nombre. Las siglas “VIH” pueden referirse al virus y a la infección que causa. El SIDA significa síndrome de inmunodeficiencia adquirida y es la fase más avanzada de infección por el VIH.” (InfoSida, 2016).

Mientras que el sistema inmune es el encargado de salvaguardar al organismo contra este tipo de infecciones y transformación tumoral que puedan sufrir algunas células. (Guevara, Castellanos, Robinson, Vázquez, 2002, p. 60).

Patogenia

Los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son lentivirus, una familia de retrovirus que han evolucionado hasta causar infección crónica persistente. Estos producen inmunodeficiencia ya que causan la destrucción lenta y progresiva de las células que infectan. (Lamotte, 2014, párr. 5).

El lentivirus es un virus esférico de 100nm de diámetro, con tres componentes estructurales fundamentales: envoltura la cual es una bicapa lipídica proveniente de las células en las cuales el virus realiza su ciclo replicativo, una matriz proteica esférica y una capsida cónica que contiene el

genoma. Dentro de la cápside se encuentran las proteínas del VIH-1 Vpr, Nef y Vif y las enzimas transcriptasa reversa, integrasa y proteasa. (Montoya, Moreno, Rugeles, 2006, p. 251).

Se conocen dos grandes familias de virus de inmunodeficiencia humana, VIH-1 y VIH-2; el VIH-2 tiene relación con el virus de inmunodeficiencia simiica y se concentra en la zona occidental de África. El VIH-1, agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA, causa una pérdida progresiva de los linfocitos T CD4+, asociada con otras alteraciones cualitativas y cuantitativas de la respuesta inmune. (Montoya, Moreno, Rugeles, 2006, p. 250).

La patogénesis de la infección se fundamenta en la interacción de este virus con los componentes del sistema inmune del hospedero; afecta diferentes células de la respuesta inmune como consecuencia de la infección o indirectamente por mecanismos como la apoptosis mediada por proteínas virales solubles (Nef, Tat, Vpu, Vif), muerte celular secundaria al estado de hiper activación inmunológica inducido por la infección, infección de sincitios y daño progresivo de órganos linfoides primarios y secundarios (Montoya, Moreno, Rugeles, 2006, p. 250).

Fisiopatología de la infección

La característica más conocida de la infección por VIH es la inmunosupresión. Cuando el virus ingresa al organismo, las células con el receptor CD4+ son las que resultan infectadas; la mayoría de ellas son linfocitos T CD4+ colaboradores, pero también se pueden ver infectados los macrófagos y células dendríticas. (Torruco, 2016, p. 37).

Esta infección disminuye gradualmente la cantidad de linfocitos T CD4+ en la sangre y en los tejidos, lo cual lleva al paciente a un estado grave de inmunosupresión celular, tras el cual un grupo de microorganismos que normalmente no causan enfermedades, provocan infecciones oportunistas, lo que explica la gran mortalidad de personas afectadas por el VIH antes de que se empezara a utilizar la terapia antirretroviral. (Torruco, 2016, p. 37).

Por otra parte, la activación inmune va completamente ligada a la inmunosupresión; de hecho, que la inmunidad celular se explica en gran proporción por la activación del VIH.

Desde el instante en el que el VIH penetra el organismo, una gran parte de la inmunidad trabaja para deshacerse del virus; se inicia un proceso de reconocimiento, genera una respuesta inmune muy parecida a la que se da con las infecciones virales, con la diferencia de que no desaparece ni se controla, sino más bien que persiste.

Réplica viral

Un virus fuera de la célula es un ente inerte que carece de actividad metabólica, por otra parte la célula es la unidad fundamental de vida, dinámica y biológica. Al ocurrir la infección viral la partícula inerte (virus) penetra en la célula y adquiere actividad biológica mientras la célula empieza a producir partículas infectantes bajo la dirección del genoma viral. (Romo y Salido, 1997, p. 2).

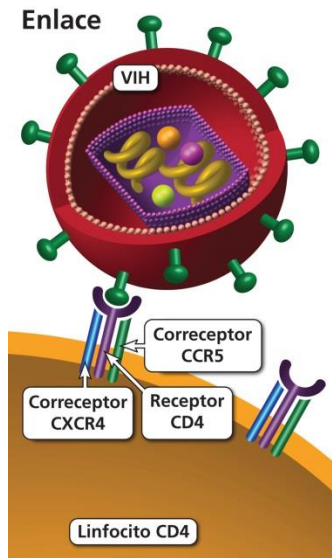
La etapa de la infección viral que mejor define el tipo de interacción virus-célula es cuando ocurre la réplica del ácido nucleico viral. (Romo y Salido, 1997, p. 2).

Ciclo de replicación viral

El ciclo de vida del VIH se divide en siete etapas, las cuales son: enlace, fusión, transcripción inversa, integración, ensamblaje y gemación. (InfoSida, 2016).

En cuanto a la primera fase, llamada “enlace”, cuando el virus del VIH ataca a un linfocito CD4, este se fija a las moléculas de la superficie del linfocito en primer lugar a un receptor del linfocito CD4 y luego a un correceptor CCR5 o CXCR4. (InfoSida, 2016).

Figura 1 Fase 1 del ciclo del VIH: Enlace

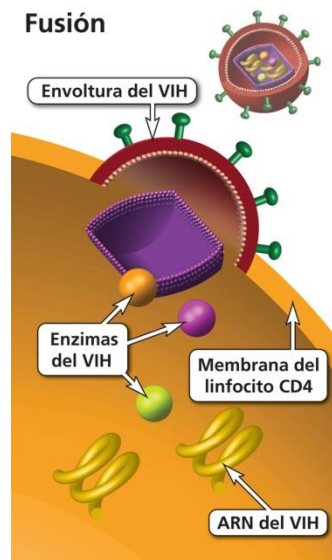


Fuente: InfoSida, 2016.

Estos correceptores pertenecen a la familia de receptores celulares acoplados con proteína G de siete dominios transmembrana. El empleo de uno de los receptores o ambos por el virus para generar la acción de internarse en la célula es un factor importante del tropismo celular del virus. (Longo, Kasper, Jameson, Fauci, Hauser y Loscalzo, 2012, p. 1507).

Después de la fase de enlace viene la fase 2, conocida como “fusión”; una vez que el virus se une al linfocito CD4, se fusiona la envoltura del virus con la membrana de dicho linfocito; esto da paso a que el VIH entre en el CD4; así el virus libera su ARN y sus enzimas conocidas como transcriptasa inversa e integrasa. (InfoSida, 2016).

Figura 2.Fase 1 del ciclo del VIH: Fusión

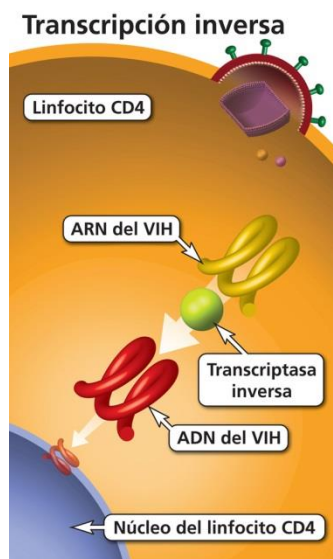


Fuente: InfoSida, 2016.

El ARN del VIH penetra la membrana plasmática de la célula afectada y se enrolla sobre sí misma, con el fin de mantener unidos el virión y la célula afectada. (Longo, Kasper, Jameson, Fauci, Hauser y Loscalzo, 2012, p. 1507).

Después del proceso de fusión viene la tercera fase; el VIH libera y emplea una enzima (transcriptasa inversa) para convertir su ARN del VIH en ADN del VIH. Esta conversión permite al virus entrar al núcleo del linfocito CD4 y de esta forma unirse al ADN de la célula (InfoSida, 2016).

Figura 3. Fase 3 del ciclo del VIH: Transcriptasa inversa/liberación

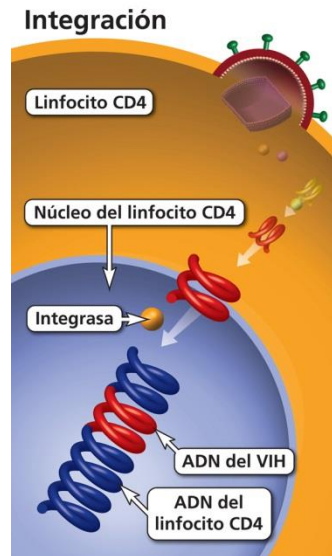


Fuente: InfoSida, 2016.

En este momento del ciclo de replicación el genoma viral es vulnerable a los factores celulares que pueden bloquear la progresión de la infección ya sea por medio de la proteína citoplasmática o por medio de la familia de proteínas celulares APOBEC. Sin embargo, el VIH ha desarrollado estrategias para autoprotgerse de estas y la proteína viral Vif actúa sobre la degradación proteosómica de las APOBEC. (Longo, Kasper, Jameson, Fauci, Hauser y Loscalzo, 2012, p. 1507).

Una vez que el virus se encuentra dentro del núcleo del linfocito CD4, el VIH libera la integrasa, la cual utiliza para integrar su ADN vírico en el ADN de la célula huésped. (InfoSida, 2016).

Figura 4.Fase 4 del ciclo del VIH: Integración

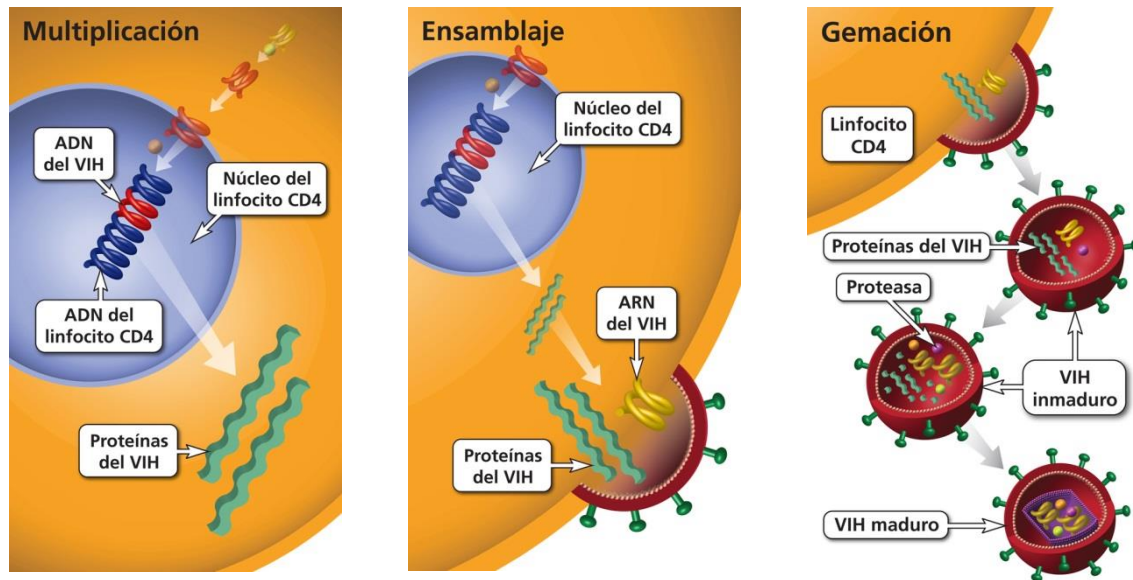


Fuente: InfoSida, 2016.

Esta activación desempeña una función importante en el ciclo vital del VIH y es esencial para la patogenia de la enfermedad por este virus. (Longo, Kasper, Jameson, Fauci, Hauser y Loscalzo, 2012, p. 1507).

En la quinta fase una vez que el VIH se encuentra integrado dentro del ADN del linfocito CD4 emplea el mecanismo de este para crear largas cadenas de proteínas y, de esta forma, produce más copias del virus. Durante la sexta fase del ciclo del VIH, el nuevo ARN del VIH y las proteínas víricas que el linfocito CD4 produjo salen a la superficie y se ensamblan dentro de un VIH inmaduro. Por último, este VIH inmaduro se impulsa hacia el exterior del linfocito CD4; el nuevo virus libera proteasa (una enzima del VIH), la cual actúa para separar las cadenas largas de proteína que forman el virus no infeccioso. En esta fase, las proteínas víricas se combinan para formar el VIH maduro infeccioso. (InfoSida, 2016).

Figura 5. Fases 5, 6 y 7 del ciclo del Sida: Multiplicación, Ensamblaje y Gemación



Fuente: InfoSida, 2016.

La función principal del sistema inmune es proteger al organismo de la agresión de estos agentes extraños mencionados anteriormente. Este sistema es bastante complejo y está integrado por diferentes órganos, tejidos, células y moléculas no reconocidas como propias. Se puede clasificar la inmunidad en natural: esta se refiere con la que nacemos y específica que se adquiere durante el crecimiento y adaptación al medio. (Ballester, Macías, 2003, párr. 1).

Respuesta inmune innata

El sistema inmune innato es la primera línea de defensa contra los patógenos invasores y es importante en el control de bacterias y virus que intentan ingresar por las superficiales epiteliales y mucosas.

Células NK

En los individuos sanos constituyen entre el 5% y 16% de los linfocitos circulantes; son responsables del control inicial de la replicación viral; dan tiempo para que la respuesta inmune adaptativa se desarrolle y elimine los remanentes de la infección. En los pacientes infectados con el VIH-1 no se ha logrado ver una deficiencia cuantitativa de las NK. Sin embargo, la capacidad citotóxica está comprometida. (Montoya, Moreno, Rugeles, 2006, p. 253).

Células dendríticas

Son las principales células presentadoras de antígenos y activan la respuesta inmune adaptativa e innata; esto lo hacen por medio de la expresión de moléculas coestimuladoras y secreción de citosinas. Son blancos de la infección por VIH-1, expresan diversos receptores para quimiocinas, particularmente CCR5 y CXCR4 y CD4. (Montoya, Moreno, Rugeles, 2006, p. 254).

En los infectados con VIH-1 se ha demostrado que desde las primeras fases de la infección estas células se encuentran significativamente disminuidas en sangre periférica; se han detallado también alteraciones en la maduración y la expresión de moléculas coestimuladoras. (Montoya, Moreno, Rugeles, 2006, p. 254).

Los neutrófilos son las células más abundantes de la inmunidad innata; estos median una respuesta temprana y rápida ante las infecciones, producen proteínas y citosinas proinflamatorias que favorecen el control de infecciones. Sin embargo, se ha estudiado y observado que la actividad quimiotáctica y bactericida de los neutrófilos se ve disminuida durante toda la evolución de la infección por el VIH-1. (Montoya, Moreno, Rugeles, 2006, p. 255).

Respuesta inmune adaptativa

Dentro de esta respuesta se encuentran los linfocitos CD8+, que cuando se destruyen las células infectadas por el virus son los que tienen la función del control inicial durante la primoinfección. Se relacionan con la disminución en la viremia observada

durante los primeros meses después de la infección por el VIH-1. (Montoya, Moreno, Rugeles, 2006, p. 256).

La proteína Nef del VIH-1 regula de manera negativa la expresión de moléculas específicamente HLA-A y HLA-B, con el fin de evadir el reconocimiento de los linfocitos T CD8+. Es decir, el VIH-1 evita la destrucción de células infectadas evadiendo los linfocitos T citotóxicos e inhibiendo la actividad citotóxica de las células NK. (Montoya, Moreno, Rugeles, 2006, p. 256).

Y en cuanto a los linfocitos T CD4+ Lth son importantes para el desarrollo de la respuesta inmune protectora y la memoria inmunológica de larga duración contra los microorganismos patógenos. Los LTh dan las señales complementarias que requieren los linfocitos B para la producción de anticuerpos y linfocitos T CD8+ para desarrollar su actividad citotóxica. (Montoya, Moreno, Rugeles, 2006, p. 256).

Harrison (1998) hace referencia al concepto de SIDA cuando afirma:

"Todo paciente con infección por el VIH con un recuento de linfocitos T CD4+ < 200/uL sufre, por definición, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, con independencia de que presente o no los síntomas de una o varias enfermedades oportunistas". (p. 2034) (18).

Se puede afirmar que un paciente tiene SIDA a partir del instante en que por acción del VIH su sistema inmunológico ha sufrido un deterioro que lo incapacita para defenderse contra ciertos agentes infecciosos, que en condiciones normales producen enfermedad levemente o no la producen (agentes oportunistas). El deterioro de este sistema impide que se detenga el crecimiento anormal de sustancias o factores que inducen un crecimiento desordenado, lo que resulta en la formación de tumores malignos. Esta afección severa del sistema inmunológico es tan solo la etapa final de un largo proceso infeccioso producido por el VIH. (InfoSida, 2016).

Este es el indicador más importante del estado inmunológico; por lo general se utiliza el recuento absoluto, pero es mejor utilizar su porcentaje, ya que es un valor más

estable y objetivo. (Documento de consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, España, 2017, p. 4).

Una vez iniciado el TAR, se suele producir una fase de rápido aumento en los primeros meses (50-100 linfocitos CD4+/uL mínimo durante el primer año), seguida de una segunda fase de más lenta recuperación. En pacientes que no tienen síntomas que no reciben TAR los CD4+ deben medirse cada 3-6 meses. Una vez que se inicia el TAR se determinarán cada 3-6 meses (a las 4 semanas en los pacientes que parten de <200 células/uL). En los pacientes clínicamente estables con carga viral plasmática suprimida y cifras de linfocitos CD4+ repetidamente <300 células/uL los controles se pueden espaciar hasta 12 meses. (Documento de consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, España, 2017, p. 4).

Carga viral plasmática

Esta debe determinarse en la valoración inicial del paciente y antes de comenzar con la terapia antirretroviral. Este parámetro desciende al inicia la terapia y tras unas 16 a 24 semanas se consigue la indetectabilidad (<50copias/mL), aunque en pacientes con cargas virales muy elevadas (>100copias/mL) suele tardar un poco más de 24 semanas dicha supresión. El objetivo de la terapia antirretroviral es conseguir (<50copias/mL), ya que esta cifra se asocia a la máxima recuperación inmunológica y previene resistencias. (Documento de consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, España, 2017, p. 5)

Clases de antirretrovirales y mecanismos de resistencia

Los medicamentos antirretrovirales se dividen en diferentes clases: inhibidores nucleosidos o nucleótidos de transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no nucleosidos de transcriptasa reversa (INNTR), inhibidores de proteasa (IP), inhibidores de fusión, bloqueadores del correceptor CCR5 e inhibidores de integrasa (INI), los cuales se han

utilizado en el diseño de esquemas de tratamiento contra el VIH. (Venegas, Acevedo, Díaz, Velilla, 2014, p. 94).

Inhibidores nucleosidos/nucleótidos de transcriptasa reversa (INTR)

Es la clase más antigua de fármacos antirretrovirales; su uso asociado con otros fármacos constituye la base del tratamiento antirretroviral. Los esquemas antirretrovirales están constituidos por tres fármacos, dos de los cuales pertenecen a esta familia de INTR y la tercera elección pertenecen a las familias INNTR, IP, INSTI e inhibidores de la integrasa. (Bernal, 2016, p. 683).

Los INTR son prófarmacos, los cuales poseen un mecanismo competitivo con los nucleosidos o nucleótidos fisiológicos de los que se diferencian en pequeños cambios en la molécula de ribosa. Los INTR se unen a la cadena de ADN viral; de esta manera interrumpen la elongación de la misma e inhiben la replicación viral. (Bernal, 2016, p. 683).

Dependiendo de la estructura molecular se pueden dividir en análogos de bases púricas como la adenosina (Didanosina) y guanosina (Abacavir) y análogos de bases pirimidínicas como timidina (Zidovudina y Estavudina) y citidina (Emtricitabina, Lamivudina). Estos fármacos mencionados anteriormente necesitan tres fosforilaciones en el interior de la célula para poder activarse. El tenofovir, en cambio, como es un análogo de nucleótidos (análogo de adenina) requiere una fosforilación menos para activarse. (Bernal, 2016, p. 683).

Abacavir (ABC)

Mecanismo de acción

Único antirretroviral aprobado que es activo como análogo guanosínico, eficaz frente a VIH-1 y VIH-2. Es monofosforilado por la adenosina fosfotransferasa. Inhibe la transcriptasa inversa del VIH; esto da lugar a la terminación de la cadena y la interrupción del ciclo de la replicación viral. (Florez, 2008, p. 1344).

Características farmacocinéticas

Se absorbe por vía oral y presenta una alta biodisponibilidad (>80%) la cual no se ve modificada por la presencia de alimentos. Se une un 50% a las proteínas plasmáticas y la proporción del área bajo la curva plasmática es de 0.3; cuenta con una semivida de eliminación de unas 21 horas. (Brunton, 2011, p. 1636).

Efectos secundarios

Es un fármaco generalmente bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, dolor abdominal, malestar general y cefaleas presentados en alrededor del 7% de los pacientes que han participado en los estudios de desarrollo clínico. El efecto adverso más característico es una reacción de hipersensibilidad que aparece aproximadamente en el 3,7 % de pacientes. Se manifiesta como un síndrome multiorgánico con una erupción cutánea eritematosa, la cual aparece en las primeras seis semanas de tratamiento. (Rabeiro, Martinez, Gravier, Bermudez, Gil del Valle, 2015, párr. 27).

Interacciones

Con el etanol ocurre un aumento del 41% del área bajo la curva y del 26% en la vida media, lo más probable porque ambas sustancias son sustrato de la enzima alcohol deshidrogenasa por lo cual compiten. En estudios farmacocinéticos, donde se administran de forma concomitante Abacavir y Metadona, se ha visto una reducción en la concentración máxima del 35% y retardo de una hora en la vida media para el Abacavir. (Rabeiro, Martinez, Gravier, Bermudez, Gil del Valle, 2015, párr. 28).

Es importante señalar que el Abacavir y la Ribavarina comparten la misma ruta de fosforilación, por lo que puede haber una posible interacción intracelular entre los fármacos, que podrían ocasionar una reducción en los niveles de los metabolitos fosforilados de Ribavirina y, por lo tanto, una disminución en la respuesta virológica sostenida frente al virus de Hepatitis C en aquellos pacientes con coinfección VIH. (Rabeiro, Martinez, Gravier, Bermudez, Gil del Valle, 2015, párr. 28).

Los compuestos retinoides son eliminados por la vía de la alcohol deshidrogenasa y la glucuroniltransferasa, por lo que posiblemente interactúen con el Abacavir, pero esta interacción no ha sido estudiada aun. (Rabeiro, Martinez, Gravier, Bermudez, Gil del Valle, 2015, párr. 29).

Zidovudina (AZT)

Mecanismo de acción

Primer antivírico clínicamente eficaz en la infección por el VIH. Fue sintetizado en 1964 y se utilizó con poco éxito para el tratamiento de tumores. Fue en 1987 cuando se aprobó para el tratamiento del VIH por la FDA. Activa frente a VIH-1, VIH-2. (Bernal, 2016, p. 687)

Entra en la célula y es fosforilada en su forma activa, el AZT trifosfato, utilizando las mismas enzimas que regulan el paso de un análogo fisiológico, la timidina, a la forma timidina trifosfato, que actúa como inhibidor competitivo de la enzima y como finalizador de cadena si se incorpora al ADN provirico. (Florez, 2008, p. 1340).

Características farmacocinéticas

Se absorbe rápidamente; en término de una hora alcanza concentraciones plasmáticas máximas. La semivida de eliminación del compuesto original es de una hora en promedio, mientras que la del trifosfato intracelular es de 3 a 4 horas. Los alimentos pueden enlentecer la absorción, pero no alteran el área bajo la curva de concentración y tiempo en plasma, por lo que es posible administrar el fármaco sin importar la ingesta de alimentos. El fármaco original cruza la barrera hematoencefalica, y la proporción de líquido cefalorraquídeo y plasma es de 0.6. La Zidovudina se puede detectar en semen, leche materna y tejidos fetales. (Brunton, 2011, p. 1633).

Efectos secundarios

Los pacientes que utilizan Zidovudina suelen manifestar fatiga, malestar general, mialgias, náusea, anorexia, cefalea e insomnio, efectos gastrointestinales, miopatía proximal e hiperpigmentación cutánea. Usualmente hay supresión de médula ósea en forma de anemia y trombocitopenia en personas con enfermedad avanzada de VIH. (Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes, OMS, 2010).

Cuando es administrada por periodos prolongados se ha visto vinculada con hiperpigmentación de uñas. Pueden aparecer miopatías de músculo de fibra estriada. Rara vez surgen efectos tóxicos graves en el hígado, con esteatosis y acidosis láctica. (Clapé-Laffita, 2013, p. 203).

Interacciones

Mediante la inhibición de la glucuronosiltransferasa ciertos fármacos pueden aumentar las concentraciones de la Zidovudina como lo son Probenecid, Fluconazol, Atovacuna y Ácido Valproico. (Brunton, 2011, p. 1633).

Se han presentado casos en los que hay supresión de medula ósea, por lo que se debe utilizar con precaución en personas que desde antes tenían anemia o granulocitopenia, o en las que se ingieren otros medicamentos mielosupresores. La Estavudina y la Zidovudina compiten por la fosforilación intracelular y es mejor no utilizarlas juntas. (Brunton, 2011, p. 1633).

Estavudina (d4T)

Mecanismo de acción

Es un desoxinucleosido sintético análogo de la timidina; cuenta con una estructura similar a la de la Zidovudina, ya que tienen un espectro antivírico similar y es activo in vitro contra VIH-1 y VIH-2. (Florez, 2008, p. 1343).

La Estavudina intracelular es fosforilada por la timidina cinasa hasta la forma de 5'-monofosfato estavudina, que vuelve a ser fosforilada por la timidilato cinasa hasta la forma de difosfato y por la difosfato cinasa de nucleosido hasta 5'-trifosfato de estavudina. No se acumula en la célula y la etapa cineticolimitante de la activación al parecer se localiza en la generación del monofostato. (Brunton, 2011, p. 1633).

Es más potente en células activadas, probablemente porque la timidina cinasa es una enzima con especificidad por la fase S. La Estavudina y la Zidovudina son antagonistas in vitro y la timidina cinasa tiene una mayor afinidad por Zidovudina que por la Estavudina. (Brunton, 2011, p. 1633).

Características farmacocinéticas

Se absorbe de manera perfecta; su biodisponibilidad no se altera por la presencia de alimentos y al cabo de una hora logra alcanzar sus concentraciones máximas en plasma. (Brunton, 2011, p. 1633).

Tiene una distribución amplia por el organismo y atraviesa la barrera placentaria, alcanzando un 77% en sangre fetal de los niveles maternos. Alcanza un 10-40% en líquido cefalorraquídeo de la concentración plasmática, cuenta con una vida media de 3,5 horas mayor que el plasmático de 1 a 1,6 horas lo que permite darla en una dosis de dos veces al día. . (Florez, 2008, p. 1344).

Sufre secreción tubular activa, se elimina en un 40-45% del fármaco original por los riñones y el resto se metaboliza por otras vías, lo que indica que la dosis debe ajustarse en personas que tengan insuficiencia renal. Las concentraciones de la Estavudina son mayores en individuos con bajo peso corporal y la dosis se debe disminuir de 40 a 30mg dos veces al día en personas que pesan menos de 60 kg, a pesar de que la Organización Mundial de la Salud recomienda usar 30 mg dos veces al día en todos los pacientes. (Brunton, 2011, p. 1634).

Reacciones adversas

La reacción más importante es la neuropatía periférica, que se da más frecuentemente con dosis altas y en fases más avanzadas de la enfermedad. El incremento del nivel de lactato en suero es más frecuente con la Estavudina que con Zidovudina o Abacavir, (Florez, 2008, p. 1344).

No es frecuente la pancreatitis aguda, pero suele suceder cuando se combina con Didanosina, al igual que la acidosis láctica, la esteatosis hepática y la pancreatitis aguda. Muestra también fenómenos relacionados con la toxicidad mitocondrial. Se incluyen otros efectos como aumento de las transaminasas hepáticas, cefalea, náusea y erupciones. Sin embargo, no se suspende el uso del fármaco. (Clapé-Laffita, 2013, p. 201).

Interacciones

No se recomienda utilizar con Etambutol, Isoniazida, Fenitoína y Vincristina, ya que la incidencia e intensidad de la neuropatía periférica puede aumentar al combinar estos fármacos neurópatos con la Estavudina. (Brunton, 2011, p. 1634).

No hay restricciones para administrar este fármaco con alimentos; se prefiere, sin embargo, darlo una o dos horas antes de los alimentos, si se presentaran náuseas, vómitos, dolor abdominal, administrarlo con o sin alimentos, dependiendo del paciente, como lo tolere mejor. (Clapé-Laffita, 2013, p. 201).

La Estavudina y Didanosina hacen que aumente el riesgo y la gravedad de la neuropatía periférica y que surja pancreatitis potencialmente letal, por lo que no se deben utilizar en conjunto. Se contraindica su asociación con Zidovudina, ya que establecen competencia por fosforilación intracelular. (Brunton, 2011, p. 1634).

Didanosina (ddI)

Mecanismo de acción

Activa in vitro frente al VIH-1, VIH-2. Por un portador nucleobase es llevada al interior de las células y es fosforilado por una 5'-monofosfato fosfotransferasas; en la

siguiente fase se convierte en 5' monofosfato de desoxiadenosina por la adenilosuccinato sintetasa y adenilosuccinato. (Florez, 2008, p. 1342).

Características farmacocinéticas

En algunas presentaciones incluye un antiácido amortiguador para mejorar la biodisponibilidad, ya que este fármaco es lábil a ácidos y se degrada en el pH ácido del estómago. Su biodisponibilidad se disminuye en un 55% por la presencia de alimentos, por lo que se deben administrar todas las presentaciones mínimo 30 minutos antes o 2 horas después de las comidas. Esto complica la administración del antiviral en combinación con otros antivirales que deban administrarse junto con alimentos como, por ejemplo, los inhibidores de proteasa. (Brunton, 2011, p. 1635).

Después de alrededor de una hora de la toma de tabletas masticables o polvo se alcanzan las concentraciones en plasma máximas y dos horas después las capsulas de liberación prolongada. Tiene una semivida de eliminación plasmática de 1.5 horas, pero la semivida intracelular del 5' trifosfato didesoxiadenosina es de 25-40 horas por lo que se puede administrar una vez al día. (Brunton, 2011, p. 1634).

Entre un 35-60% se excreta de forma inalterada por la orina mediante filtración glomerular y por secreción tubular y no es metabolizada en grado significativo, por lo que se debe ajustar la dosis en pacientes con deficiencia o insuficiencia renal. No se fija a proteínas, lo que indica que se distribuye bien a los tejidos con un volumen de distribución de 1 L/Kg. La penetración de este fármaco en líquido cefalorraquídeo es menor que la observada con la Zidovudina. (Florez, 2008, p. 1343).

Reacciones adversas

Entre las reacciones adversas más graves incluyen neuropatía periférica y pancreatitis, debido a la toxicidad en la mitocondria. La pancreatitis afecta principalmente a pacientes con antecedentes previos de pancreatitis, con enfermedad avanzada de VIH o alcoholismo. (Brunton, 2011, p. 1639).

Se han manifestado cambios retinianos y neuritis óptica, por lo que es necesario que los pacientes sean sometidos en forma periódica a estudios de retina. La diarrea es el efecto adverso más frecuente de intensidad moderada, así como la intolerancia digestiva en forma de náuseas y vómito. Otros efectos adversos informados encierran incremento del nivel de transaminasas hepáticas, cefalea e hiperuricemia e hipertensión porta asintomática. Se encuentra en revisión la importancia y trascendencia de la Didanosina en el riesgo de un ataque cardíaco. (Brunton, 2011, p. 1639).

Interacciones

La biodisponibilidad de la Didanosina se ve interferida por los amortiguadores que se ven incluidos en las combinaciones con este fármaco, ya que se administran simultáneamente y se altera el pH o hay quelación con cationes en el amortiguador. (Brunton, 2011, p. 1639).

Disminuye el área bajo la curva del Ciprofloxacino, incluso 98% cuando se administra con la Didanosina, al igual que con Ketoconazol y Itraconazol cuya absorción depende del pH. Este efecto se puede evitar si se administra separadamente la Didanosina de los demás fármacos por al menos 2 horas después o 6 horas antes el fármaco. La Didanosina con capa entérica no altera la absorción de Ciprofloxacino ni se disminuye. (Brunton, 2011, p. 1639).

El Ganciclovir incrementa unas dos veces las concentraciones plasmáticas de Didanosina y puede acompañarse de un incremento de la toxicidad. El Alopurinol incrementa más de cuatro veces el área bajo la curva de la Didanosina y está contraindicado. El Tenofovir aumenta 44 a 60% el área bajo la curva de la Didanosina y puede aumentar el peligro de efectos tóxicos; si se desean administrar juntos se debe disminuir la dosis de Didanosina. La Metadona disminuye de 57 a 63% el área bajo la curva de la Didanosina, posiblemente como consecuencia de alteración de la motilidad de vías gastrointestinales y retraso de absorción. (Brunton, 2011, p. 1639).

La administración simultánea de otros fármacos que ocasionan pancreatitis o neuropatía agravarán el riesgo y la intensidad de los síntomas. Es mejor no utilizar

Etambutol, Isoniazida, Vincristina, Cisplatino ni Pentamidina. La combinación de Didanosina e Hidroxiurea se utilizó para obtener una interacción beneficiosa; sin embargo, también intensificaba los efectos tóxicos. (Brunton, 2011, p. 1639).

Lamivudina (3TC)

Mecanismo de acción

Activa frente a VIH-1 y VIH-2; por medio de la difusión pasiva atraviesa la membrana celular, precisa ser trifosforilado intracelularmente para ser activo. Es fosforilada en las células inactivas, lo que puede explicar su menor potencia en mononucleares “primarios” de sangre periférica, en comparación con otras líneas celulares. Resulta tóxica para el hospedador, ya que muestra poca afinidad por ADN polimerasas de seres humanos. (Florez, 2008, p. 1344).

Farmacocinética

Su biodisponibilidad después de ingerida es mayor de un 80% y no se ve modificada por la ingesta de alimentos. Se excreta por lo general sin cambios en la orina, y se recomienda el ajuste de dosis en personas cuya depuración de creatinina sea inferior a 50ml/min. No se use de manera significativa a proteínas plasmáticas, por lo que cruza libremente la placenta y pasa a circulación fetal. (Brunton, 2011, p. 1634).

Efectos secundarios

Tiene escasos efectos secundarios, ya que es un fármaco bien tolerado; sin embargo, se pueden presentar trastornos gastrointestinales, acidosis láctica y pancreatitis. (Clapé-Laffita, 2013, p. 204).

Se ha manifestado neutropenia, cefalea y náusea si se utilizan dosis mayores a las recomendadas. No es del todo clara su asociación con la lipodistrofia. (Brunton, 2011, p. 1635).

Interacciones

Debido a los perfiles de resistencia y a que tienen una actividad muy similar, no se deben combinar Lamivudina y Emtricitabina; muestra sinergia con otros análogos de nucleosidos in vitro. El clotrimazol puede aumentar los niveles de Lamivudina, pero no precisa ajuste de dosis. Se recomienda tener precaución con los fármacos que pudieran interferir en su eliminación renal. (Brunton, 2011, p. 1635).

No hay restricciones para administrar este fármaco con alimentos; se prefiere, sin embargo, darlo una o dos horas antes de los alimentos. Si se presentaran náuseas, vómitos, dolor abdominal, administrarlo con o sin alimentos dependiendo del paciente como lo tolere mejor. (Clapé-Laffita, 2013, p. 203).

Emtricitabina (FTC)

Mecanismo de acción

Tiene una estructura bioquímica y configuración similar a las de la Lamivudina. La Emtricitabina, mediante difusión pasiva, entra a las células y es fosforilada por la desoxicitidina cinasa y las cinasas celulares hasta la forma de su metabolito activo, 5-trifosfato de emtricitabina. Tiene escasa afinidad por los ADN polimerasas de humanos, lo que explica su poca toxicidad para el hospedador. (Brunton, 2011, p. 1638).

Farmacocinética

Rápidamente se absorbe y tiene alta biodisponibilidad (93%), los alimentos disminuyen la concentración máxima, pero el área bajo la curva no se ve afectada, por lo que es posible tomar el fármaco sin que se vea afectado por la presencia de alimentos. Se une poco a proteínas plasmáticas (<4%), se elimina lentamente y tiene una semivida de eliminación larga de 8 a 10 horas. Su elimina principalmente por filtración glomerular y secreción tubular activa. En pacientes con depuración de creatinina menor de 50mL/min se deberá disminuir la dosis. (Brunton, 2011, p. 1638).

Efectos secundarios

Es uno de los antirretrovirales menos tóxicos, por lo que se tolera bastante bien. Se han manifestado algunos efectos secundarios como lo son cefalea, diarrea, náuseas y erupciones cutáneas, las cuales son leves e infrecuentes. Esporádicamente aparece acidosis láctica con esteatosis hepática, aunque presenta escasa toxicidad mitocondrial. (Florez, 2008, p. 1346).

Interacciones

Al no ser metabolizada en cantidades importantes por CYP no es susceptible a las interacciones medicamentosas conocidas.

Tenofovir (TDF)

Mecanismo de acción

El Tenofovir difosfato es un inhibidor de las retrotranscriptasas virales y es incorporado en el ADN de VIH para que termine la cadena, porque posee un anillo incompleto de ribosa. El compuesto original después de ingerido presenta una escasa biodisponibilidad; es por esto que se cuenta con el Tenofovir solamente como el prófarmaco disoproxilo, lo cual mejora de gran forma la absorción después de ingerido y la penetración celular. Es activo contra VIH-1 y VIH-2. (Brunton, 2011, p. 1637)

Farmacocinética

Tiene una biodisponibilidad de un 25% después de ingerido; las comidas grasosas incrementan a un 39% dicha biodisponibilidad. Sin embargo, se puede ingerir el fármaco sin importar la presencia o ausencia de alimento. No se usa de manera considerable a proteínas plasmáticas; la semivida de eliminación varía de 14 a 17 horas. El fármaco es eliminado por filtración glomerular y secreción tubular activa. (Brunton, 2011, p. 1637).

Efectos secundarios

En general es bien tolerado; presenta pocos efectos secundarios, entre los que se mencionan trastornos gastrointestinales leves diarrea, náusea, vómitos y flatulencia. Puede presentarse aumento de CPK (10%), amilasa (6%), transaminasas (3%), triglicéridos (8%), amilasa y neutropenia. (Florez, 2008, p. 1346).

En algunas ocasiones se ha asociado con pérdida mineral ósea y también se han notificado alteraciones renales (tubulopatía proximal, aumento de creatinina y necrosis tubular), por lo que se señala que se debe controlar en los primeros meses la función renal y niveles de fosfato. (Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes, OMS, 2010).

Interacciones

Se ha señalado que se debe ser precavido al utilizar este medicamento junto con fármacos nefrotóxicos. Se han presentado interacciones con Didanosina y Ritonavir, ya que dichas interacciones son mediadas por la acción del Tenofovir en las proteínas de transporte de los fármacos. (Florez, 2008, p. 1346).

De manera general utilizar la Zidovudina y el Tenofovir progresivamente reduce el riesgo de acidosis láctica grave asociada a la Estavudina y de toxicidad mitocondrial a largo plazo (lipodistrofia y neuropatía periférica), y puede mejorar la adherencia y reducir la pérdida de seguimiento. (Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes, OMS, 2010).

El Tenofovir+Lamivudina o Emtricitabina es la combinación que se recomienda en presencia de coinfección con VHB. Zidovudina+Lamivudina es la combinación de elección para mujeres embarazadas. (Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes, OMS, 2010).

Zidovudina+Tenofovir requieren mayor monitoreo de laboratorio que los regímenes basados en Estavudina. El uso de Estavudina es una alternativa cuando, por ejemplo, la

Zidovudina y el Tenofovir están contraindicados. (Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes, OMS, 2010).

Inhibidores no nucleosidos de transcriptasa reversa (INNTR)

Una de sus características más importantes es que son drogas activas, actúan por un mecanismo no competitivo y se unen de manera directa y reversible al centro catalítico de la transcriptasa reversa o en un sitio cercano a este, lo que provoca cambios conformacionales, tanto la dependiente de ADN como ARN. (Bernal, 2016, p. 686).

Efavirenz (EFV)

Mecanismo de acción

Tiene alta actividad contra VIH-1, no muestra actividad contra VIH-2 o algún otro tipo de retrovirus.

Farmacocinética

Se absorbe muy bien en las vías gastrointestinales; al cabo de 5 horas alcanza concentraciones plasmáticas máximas. Al aumentar la dosis del Efavirenz disminuye su absorción. La biodisponibilidad de este fármaco aumenta 22% con comidas grasosas. Se une un 99% a proteínas plasmáticas y alcanza concentraciones en líquido cefalorraquídeo entre el 0.26 y el 1.19% de las obtenidas en plasma. Es eliminado mediante el metabolismo oxidativo de los metabolitos CYP2B6 y CYP3A4; aproximadamente un 14-34% se excreta en orina en forma de metabolitos; menos del 1% se elimina por la orina y el 16-60% por heces en forma del fármaco inalterado (Brunton, 2011, p. 1643).

Efectos secundarios

Se asocia con toxicidad del sistema nervioso central, vértigos, disminución de la capacidad de concentración, cefalea, insomnio, pesadillas y, aunque no hay evidencia, es posible que cause teratogenicidad durante el primer trimestre de embarazo (pero no en el segundo o tercer trimestre); las erupciones cutáneas suelen ser leves y se resuelven espontáneamente. Es importante evitar este medicamento en pacientes que presenten

antecedentes de enfermedad psiquiátrica grave y en mujeres que se encuentren en edad fértil salvo que utilicen un método anticonceptivo eficaz. (Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes, OMS, 2010).

Se ha descrito la aparición de exantema maculopapular que suele responder a antihistamínicos, y menos de un 2% de los pacientes requieren suspensión del tratamiento. Otros efectos secundarios notificados incluyen mayor concentración de transaminasas hepáticas e incremento de colesterol sérico. (Brunton, 2011, p. 1637).

Debe evitarse en mujeres gestantes o con deseo de gestación por el potencial riesgo de teratogenicidad. (Documento de consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, España, 2017, p. 7).

Interacciones

Las interacciones afectan a aquellos fármacos que compartan la vía metabólica del CYP3A4, ya que actúa como un inductor e inhibidor simultáneo. No se recomienda su uso conjunto con Astemizol, Cisaprida, Triazolam o Midazolam; puede disminuir la efectividad de Claritromicina y Rifabutina. Las combinaciones con Lopinavir, Saquinavir e Indinavir pueden precisar un aumento de sus dosis si se emplean con Efavirenz. (Florez, 2008, p. 1347).

De preferencia tomarlo en la noche, con el estómago vacío; si se presentaran efectos secundarios a nivel gastrointestinal es mejor tomarlo con alimentos siempre y cuando se eviten las comidas grasosas. (Clapé-Laffita, 2013, p. 203).

La asociación de este fármaco con Darunavir/ritonavir produce un aumento del AUC de efavirenz de un 21% y la disminución de un 13% del área bajo la curva de Darunavir. Se debe monitorizar toxicidad a nivel del Sistema Nervioso Central, debido al aumento de las concentraciones plasmáticas del Efavirenz. Al asociarlo con etravirina produce una disminución del AUC de etravirina de un 41% y no se recomienda esta asociación. (Serrano, 2011, p. 38).

Etravirina (ETR)

Mecanismo de acción

Es una diarilprimidina; se caracteriza porque tiene una flexibilidad conformacional que impide su unión a aminoácidos en la parte hidrofóbica de la enzima de las variantes resistentes; esto le permite acoplarse mejor a la enzima de manera eficaz para bloquearla. Pertenece a una segunda generación de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosidos; posee además cierta actividad frente a VIH-2. (Florez, 2008, p. 1348).

Farmacocinética

Después de ingerida se absorbe de manera rápida y dura de 2.5 y 4 horas después de su administración para alcanzar concentraciones máximas. En presencia de alimentos se aumenta en un 50% el área bajo la curva del fármaco, por lo que se aconseja administrar el medicamento en presencia de estos. El hígado produce los metabolitos metilhidroxilado y dimetilhidroxilado por acción de CYP3A4, 2C9 y 2C19, y abarca gran parte de la eliminación del medicamento. No se detecta fármaco original en la orina; la semivida de eliminación es de 41 horas. Se unen un 99% a las proteínas plasmáticas, en particular a la albúmina y la glucoproteína α_1 . (Brunton, 2011, p. 1637).

Efectos secundarios

Es un fármaco muy bien tolerado, siendo sus principales efectos adversos la diarrea y exantemas.

Interacciones

Es inductora de CYP3A4 y de las glucuronosiltransferasas e inibidoras de CYP2C9 y 2C19; es por esta razón que puede participar en interacciones farmacocinéticas de importancia entre medicamentos. (Brunton, 2011, p. 1637).

La asociación de darunavir/ritonavir con etravirina produce una disminución del área bajo la curva del 37% de etravirina, y la eficacia de esta combinación está apoyada por los estudios DUET. (Serrano, 2011, p. 39).

Se puede combinar con Darunavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir y con Saquinavir/Ritonavir sin la necesidad de hacer ajuste de dosis. No se debe combinar Etavirina con Tipranavir/Ritonavir, Fosamprenavir/Ritonavir ni Atazanavir/Ritonavir mientras no se cuente con datos para orientar la posología. Tampoco se debe administrar con Efavirenz, Nevirapina ni Delavirdina. (Brunton, 2011, p. 1637).

Nevirapina (NVP)

Mecanismo de acción

Tiene especial actividad contra el VIH-1.

Farmacocinética

Se absorbe bastante bien; los alimentos o antiácidos no alteran su biodisponibilidad; atraviesa la placenta y se ha detectado en leche materna, por lo que se ha empleado para evitar la transmisión de VIH de la madre a su hijo. Se elimina fundamentalmente por metabolismo oxidativo en que participan CYP3A4 y CYP2B6; menos de un 3% del fármaco original es eliminado en esa forma por la orina. La autoinducción a través del citocromo P450 de su propio metabolismo aconseja iniciar su dosificación de forma escalonada en las primeras 2 semanas. Tiene una semivida de eliminación de 25 a 30 horas; sin embargo, puede alargarse en personas de descendencia africana. (Brunton, 2011, p. 1642).

Efectos secundarios

En cuando a la Nevirapina, se ha observado mayor incidencia de erupciones cutáneas (evitar con medicamentos que causen estos síntomas como, por ejemplo, clotrimazol), síndrome de Stevens-Johnson y hepatotoxicidad que con el Efavirenz. Es el INNTR más gustado para mujeres si existe la posibilidad de embarazo o para usar durante el primer trimestre de embarazo. (Norma Nacional para la atención de personas con VIH/sida, Ministerio de Salud, CCSS, 2013, p. 30).

Debe vigilarse la posible hepatotoxicidad, al inicio y durante todo el tratamiento. El riesgo de hepatotoxicidad grave es mayor en mujeres con CD4 superiores a 250 y en hombres con CD4 superiores a 400, por lo que no se debe emplear en estas situaciones. (Florez, 2008, p. 1348).

Interacciones

Nacen de su acción inductora sobre el CYP3A4; se recomienda precaución con el empleo simultáneo de fármacos como Rifampicina, Rifabutina y anticonceptivos orales. La Cimetidina y los macrólidos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas. (Brunton, 2011, p. 1642).

Al asociarlo con Darunavir/Ritonavir se produce un aumento del 27% en el área bajo la curva de nevirapina. Sin embargo, no se considera importante recomendar cambios de dosis en ninguno de ambos fármacos. La asociación de este fármaco con etravirina produce un aumento del AUC de etravirina de un 55%, por lo que no se recomienda esta asociación. (Serrano, 2011, p. 38).

Rilpivirina

En cuanto a la Rilpivirina, se administra una vez al día; se ha visto relacionada con el desarrollo de exantema maculopapular en las primeras semanas de tratamiento. Este fármaco es eficaz contra una gran variedad de virus NNRT. (Fauci, Longo, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo, 2012, p. 1579).

Inhibidores de la Proteasa (IP)

Son drogas activas; estos fármacos no requieren ninguna transformación intracelular para actuar. Inhiben la enzima encargada de la maduración de las proteínas virales e inhiben la replicación viral. Los primeros IP presentaban muchos inconvenientes debido a sus reacciones adversas, por alcanzar concentraciones plasmáticas en el límite inferior del rango terapéutico y por tener una compleja posología. Al descubrir el uso del

Ritonavir a dosis bajas como potenciador de los otros IP se logró modificar positivamente la eficacia de este grupo de fármacos. (Bernal, 2016, p. 688).

Atazanavir (ATV)

Mecanismo de acción

Es un inhibidor azapéptido de proteasa con una estructura química con simetría en C_2 que es activa contra VIH-1 y VIH-2. In vitro presenta una potencia antiviral superior a la mayoría de los Inhibidores de Proteasa, y tiene un cociente de inhibición concentración de inhibición media/concentración mínima sin refuerzo farmacológico superior a la mayoría. (Florez, 2008, p. 1355).

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente después de ingerido y al cabo de 2 horas se alcanzan concentraciones máximas; tiene una muy buena biodisponibilidad oral. Dicha absorción es sensible a alimentos; por ejemplo, una comida ligera aumenta 70% el área bajo la curva, mientras que con una comida grasosa se incrementa un 35% este parámetro. Es objeto de metabolismo oxidativo en el hígado, predominantemente por CYP3A4, que se encarga en gran parte de la eliminación de dicho fármaco; solamente un 7% del medicamento original se excreta sin cambios por la orina. La semivida de eliminación con el consumo de una dosis corriente de 400mg una vez al día es de unas 7 horas; sin embargo, el Atazanavir muestra farmacocinética no lineal y su semivida aumenta a casi 10 horas con una dosis de 600mg. (Brunton, 2011, p. 1652).

Se une un 86% a proteínas plasmáticas, tanto a la albúmina como a la glucoproteína ácida α_1 . Aparece en líquido cefalorraquídeo con un valor de menor de 3% de las concentraciones en plasma, pero penetra excelentemente bien en líquido seminal. (Brunton, 2011, p. 1652).

Efectos secundarios

Su principal efecto adverso consiste en la elevación de la bilirrubina indirecta, que ocurre en un 25-50% de los pacientes, el cual no se ve acompañado de hepatotoxicidad. Esto ocurre como consecuencia de la inhibición de UDP-glucuronosiltransferasa por parte de Atazanavir y el efecto adverso aparece con mayor nitidez en personas con deficiencia genética de esta enzima. (Brunton, 2011, p. 1642).

Otros efectos secundarios que se han señalado comprenden diarrea y náusea, principalmente en las primeras semanas de tratamiento. Se desconoce si origina intolerancia a la glucosa o cambios en la sensibilidad a la insulina. (Florez, 2008, p. 1356).

Interacciones

Al ser metabolizado por CYP3A4 se contraindica la administración de fármacos que inducen la actividad de esta enzima como por ejemplo la Rifampicina. Los fármacos que aumentan el pH gástrico reducen la solubilidad del Atazanavir y sus concentraciones plasmáticas, por lo que se recomienda evitar los inhibidores de bomba de protones o la separación de 12 horas con las anti H₂. El Tenofovir disminuye las concentraciones de Atazanavir, por lo que su uso conjunto solo se admite en caso de potenciar Atazanavir con Ritonavir. (Florez, 2008, p. 1356).

Darunavir (DRV)

Mecanismo de acción

Inhibidor no peptídico de segunda generación con actividad frente a cepas resistentes a otros IP. Cuenta con una estructura química flexible, la cual está formada por bisfúran-sulfonamida; puede adaptarse a la forma cambiante de la proteasa mutada con una afinidad 100 veces mayor que otros IP. Tiene actividad contra VIH-1 y VIH-2 (Brunton, 2011, p. 1653).

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente después de ingerido con Ritonavir y se alcanzan concentraciones máximas al cabo de 2-4 horas. El Ritonavir aumenta la biodisponibilidad y el área bajo la curva de este fármaco 14 veces. Es recomendable tomar el Darunavir con alimentos, ya que aumentan el área bajo la curva. Es sometido a metabolismo oxidativo en el hígado por la enzima CYP3A4, y es la encargada de la eliminación del fármaco. Al combinarlo con Ritonavir se obtiene una semivida de eliminación de 15 horas. Se une a proteínas plasmáticas, especialmente a la glucoproteína $\alpha 1$ en un 95%. (Brunton, 2011, p. 1653).

Efectos secundarios

Ya que se necesita la combinación de Darunavir con dosis pequeñas de Ritonavir, es que se producen los problemas gastrointestinales. A semejanza del Fosamprenavir, contiene una fracción sulfa, e incluso un 10% de quienes lo reciben han señalado aparición de erupciones. (Florez, 2008, p. 1356).

La mezcla de Duranavir/Ritonavir causó incremento de triglicéridos y colesterol plasmáticos, aunque este incremento fue menor que con la combinación de Lopinavir/Ritonavir. No se ha definido la relación causa/efecto, pero se ha vinculado el consumo de Duranavir con episodios de hepatotoxicidad. (Florez, 2008, p. 1356).

Interacciones

Tanto Duranavir como Ritonavir son inhibidores de CYP3A4, por lo que pueden aumentar la exposición de fármacos que se metabolizan por esta vía y, por el contrario, los fármacos inductores de esta enzima aumentarán la eliminación de Darunavir. No se aconseja la asociación de Lopinavir y Saquinavir. (Brunton, 2011, p. 1653).

Fosamprenavir (FPV)

Mecanismo de acción

Es un pro fármaco del Amprenavir; por sí mismo no tiene actividad antiviral. Por medio de la fosfatasa alcalina se hidroliza rápidamente en el epitelio intestinal, dando paso al Amprenovir, que es lo que se absorbe. A comparación con este, el Fosamprenavir tiene la misma eficacia, es más cómodo de usar y se tolera mejor. (Brunton, 2011, p. 1650).

Farmacocinética

Los alimentos no alteran significativamente la farmacocinética del Fosamprenavir. Se estima que la biodisponibilidad del Amprenavir es cerca del 90%; la unión a las proteínas plasmáticas es de 90% mayormente a la glucoproteína acida α_1 ; tal unión es débil y las concentraciones de la glucoproteína incrementan solo 3 a 5 veces la IC_{50} in vitro. La eliminación del Amprenavir más bien se da por intervención de CYP3A4 del hígado y excretado por la bilis; es un inhibidor e inductor moderado de dicha fracción enzimática del hígado. Su vida media de eliminación es de 7-10 horas, por lo que se permite que sea administrada cada 12 horas. (Florez, 2008, p. 1356).

Obtiene concentraciones inferiores al 1% de las plasmáticas en líquido cefalorraquídeo; con dosis repetidas podría alcanzar el 3%. Es uno de los primeros IP que penetra bien en el aparato genital masculino, alcanzando cerca del 20% de la concentración plasmática en líquido seminal. No se cuenta con suficientes datos en el embarazo, pero se conoce que atraviesa la barrera placentaria. (Florez, 2008, p. 1356).

Efectos secundarios

Usualmente se manifiestan en las vías gastrointestinales e incluyen diarrea, náuseas y vómito. Se han manifestado otros como hiperglucemia, fatiga, parestesias y cefalea. El Fosamprenavir produce a veces erupciones en la piel. (Brunton, 2011, p. 1650).

Interacciones

Los inductores de la actividad de CYP3A4 en el hígado, como por ejemplo Rifampicina y Efavirenz, pueden hacer que disminuyan las concentraciones plasmáticas de Amprenavir. Las concentraciones de Atorvastatina, Ketoconazol y Rifabutina aumentan cuando se administra Fosamprenavir sin Ritonavir, en tanto que disminuyen las de Metadona. (Brunton, 2011, p. 1650).

Indinavir (IDV)

Mecanismo de acción

Inhibidor hidroxietilénico de la proteasa de VIH, peptidomimético; su estructura está basada en un inhibidor de renina con semejanza en el sitio de separación de fenilalanina/prolina en la poliproteína gag de VIH. Presenta una selectividad más alta por la proteasa del VIH-1 que por la del VIH-2 y un índice terapéutico muy amplio. (Florez, 2008, p. 1353).

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente; al cabo de una hora alcanza concentraciones máximas. Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad de este medicamento, las dietas hipercalóricas y comidas con abundante grasa disminuyen un 75% las concentraciones plasmáticas del Indinavir. Entre los fármacos de este grupo, muestra la menor unión a proteínas y solamente se une a las proteínas plasmáticas 60% del fármaco. La penetración fraccionada del líquido cefalorraquídeo es mayor que otros fármacos de esta clase, lo cual resulta útil en la afectación neurológica por VIH, si bien no se conoce las concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo o tejido cerebral. (Brunton, 2011, p. 1654).

Por su semivida tan corta se debe administrar cada 8 horas, a menos que se combine con Ritonavir. Se metaboliza en un 90% por la isoenzima CYP3A4 presente en los hepatocitos y enterocitos de la pared intestinal, originando metabolitos inactivos que se eliminan por las heces en el 80% y por la orina en un 20%. (Brunton, 2011, p. 1654).

Efectos secundarios

Por su poca solubilidad se presentan efectos secundarios, como la cristaluria y la nefrolitiasis (3%). La precipitación del Indinavir y sus metabolitos en la orina pueden ocasionar cólicos renales. Los pacientes deben beber volúmenes suficientes de líquidos para conservar su orina diluida y evitar complicaciones renales. Se pueden presentar otros efectos como lo son la hiperbilirrubinemia indirecta asintomática (10%), náuseas, vómitos, cefaleas, astenia, piel seca, alteraciones del gusto. En algunos casos se ha descrito la posibilidad de hemorragia espontánea en hemofílicos. (Brunton, 2011, p. 1650).

Puede ocasionar hiperglucemia e inducido un estado de resistencia a la insulina en voluntarios sanos seronegativos a VIH después de recibir una sola dosis de 800mg. Se han descrito complicaciones dermatológicas como alopecia, sequedad de piel y labios, con fisuras y uñas encarnadas. (Brunton, 2011, p. 1650).

Interacciones

Al aumentar el pH la solubilidad del Indinavir, no se debe administrar al mismo tiempo que antiácidos u otros amortiguadores. No se deben ingerir presentaciones de Didanosina que contengan un antiácido amortiguador en término de 2 horas de consumir Indinavir o una hora antes después de ingerido. Con otros sustratos del CYP3A4 con índice terapéutico estrecho no se debe administrar Indinavir simultáneamente. Los fármacos que inducen CYP3A4 pueden aminorar las concentraciones de Indinavir, por lo que es mejor no utilizarlos. (Brunton, 2011, p. 1650).

Lopinavir (LPV)

Mecanismo de acción

Es un inhibidor peptidomimético de proteasa VIH; cuenta con estructura similar a la del Ritonavir, pero tienen una potencia 3 a 10 veces mayor contra VIH-1 in vitro. Es activo contra VIH-1 y VIH-2. (Florez, 2008, p. 1355).

Fue el primer fármaco inhibidor de proteasa presentado en forma de coformulación, incluyendo al Ritonavir a dosis bajas en la misma cápsula, como táctica para aumentar las concentraciones plasmáticas, consecuencia de la potente acción inhibidora del Ritonavir sobre el metabolismo del Lopinavir. (Florez, 2008, p. 1355).

Permite mantener niveles medios superiores en más más de 75 veces la concentración inhibitoria media, ya que las concentraciones plasmáticas que se obtienen son mayores que utilizando el Lopinavir solo, se minimiza el impacto de la variabilidad de la absorción e intervalos de administración. (Florez, 2008, p. 1355).

Farmacocinética

Después de la ingestión se absorbe en un plazo corto; los alimentos tienen mínimo efecto en la biodisponibilidad, por lo que se puede ingerir con alimentos o sin ellos. Los comprimidos contienen Lopinavir/Ritonavir en una proporción 4:1, pero la proporción de las concentraciones plasmáticas que se observan corresponden a los dos fármacos después de ingeridos, la cual es 20:1; esto demuestra la sensibilidad de Lopinavir al efecto inhibidor del Ritonavir en CYP3A4. (Brunton, 2011, p. 1651).

Tiene un amplio metabolismo oxidativo en el hígado, por parte del CYP3A4. 90% del total del fármaco en el plasma lo constituye el compuesto original y menos de 3% se elimina sin modificaciones por la orina. Se unen a proteínas plasmáticas, mayormente a la glucoproteína ácida α_1 , y tienen una escasa penetración fraccionada en el líquido cefalorraquídeo y el semen. (Brunton, 2011, p. 1651).

Efectos secundarios

Con la combinación de Lopinavir/Ritonavir se han visto en las vías gastrointestinales heces laxas, diarrea, náuseas y vómito, los cuales son menos frecuentes e intensos que los que se señalan con dosis de Ritonavir dos veces al día. A largo plazo se puede detectar aumento en las concentraciones de colesterol (25%) e hipertrigliceridemia (25%). (Brunton, 2011, p. 1651).

Interacciones

La administración conjunta de fármacos que inducen la enzima CYP3A4 como la Rifampicina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de dicho antiviral. El Hipérico es un inductor de CYP3A4 y hace que disminuyan las concentraciones de Lopinavir y se pierda posiblemente su eficacia antiviral. (Brunton, 2011, p. 1651).

Respecto a las interacciones con otros antirretrovirales, al asociarlo con Efavirenz se debe aumentar la dosis de Lopinavir sin modificar la de Efavirenz y, si se emplea con otros Inhibidores de Proteasa (Amprenavir, Indinavir, Saquinavir), deberán disminuir la dosis de estos ya que se aumentan las concentraciones de los medicamentos mencionados anteriormente. (Brunton, 2011, p. 1651).

Ritonavir (RTV)

Mecanismo de acción

Es un peptidomimético que inhibe las proteinasas del VIH-1 y el VIH-2; tiene una selectividad 10 veces mayor por la proteinasa del VIH-1 que por la del VIH-2 y unas 500 veces mayor por las proteinasas de estos virus. (Florez, 2008, p. 1353).

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente y su biodisponibilidad no se ve modificada considerablemente por la presencia de alimentos. Se une a proteínas plasmáticas en el 99% mayormente a la glucoproteína ácida α_1 . Alcanza una concentración más elevada en hígado, suprarrenal, páncreas, riñón y tiroides, con una buena difusión de tejido linfoide. (Florez, 2008, p. 1355).

Es metabolizado preferentemente por CYP3A4 y en menor extensión por CYP2D6. El fármaco y sus metabolitos son eliminados principalmente por las heces (86% del fármaco original y sus metabolitos) y por la orina se expulsa sin cambios solo 3% del

mismo. Induce su propio metabolismo y en término de dos semanas se alcanzan concentraciones en equilibrio dinámico. (Florez, 2008, p. 1355).

Efectos secundarios

Básicamente al comienzo del tratamiento se dan la mayoría de las reacciones adversas, por lo que se recomienda un escalonamiento de las dosis en las primeras 2 semanas. Los efectos secundarios son en su mayoría de importancia gastrointestinal; incluyen náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, dolor abdominal y disgeusia. (Brunton, 2011, p. 1648).

Los efectos tóxicos en las vías gastrointestinales pueden disminuir si se ingiere el fármaco junto con las comidas. También ocasiona incrementos de los niveles de colesterol total y triglicéridos en suero; se han presentado signos de lipodistrofia y puede agravar el riesgo a largo plazo de aterosclerosis en algunos pacientes. (Brunton, 2011, p. 1648).

Interacciones

Se debe usar con precaución en combinación con cualquier sustrato de la fracción enzimática mencionada, y no debe combinarse con otros medicamentos que tengan un índice terapéutico estrecho, como por ejemplo el Midazolam, Triazolam, Fentanilo y derivados del cornezuelo de centeno. (Brunton, 2011, p. 1648).

Actúa como un potente inhibidor de la CYP3A4, por lo que tiene gran cantidad de interacciones farmacológicas, las cuales se dan al aumentar las concentraciones de otros sustratos de esta isoenzima como otros inhibidores de proteasa, Terfenadina, Ciclosporina, Dapsona, BCC, macrolidos, anticonceptivos, Lovastatina. Se debe evitar la asociación de Ritonavir con Rifampicina y Rifabutina, al igual que asociar con Ketoconazol y Claritromicina. (Brunton, 2011, p. 1648).

Saquinavir (SQV)

Mecanismo de acción

Primer inhibidor de proteasa de VIH aprobado; es una hidroxietilamina peptidomimética. Es un análogo transicional del sitio de desdoblamiento de fenilalanina-prolina en una de las secuencias nativas de sustrato para la aspartilproteasa de VIH. (Florez, 2008, p. 1351).

Farmacocinética

La biodisponibilidad fraccionada es pequeña, debido al extenso metabolismo de primer paso por el hígado, por lo que se debe administrar siempre este fármaco junto al Ritonavir, ya que mejoran 20 a 30 veces el área bajo la curva. Sustancias que inhiben el CYP3A4 intestinal, pero no el hepático, como por ejemplo el jugo de toronja, aumentan tres veces el área bajo la curva del Saquinavir. (Brunton, 2011, p. 1648).

Efectos secundarios

Generalmente es un fármaco bien tolerado; los pacientes han mencionado erupciones cutáneas, cefalea, neuropatía periférica, diarrea, malestar abdominal, úlceras orales, náuseas, astenia, fiebre, anemia hemolítica y alteración de pruebas hepáticas. (Florez, 2008, p. 1351).

Interacciones

Es un inhibidor débil de la CYP3A4, por lo que puede aumentar la acción de fármacos como Terfenadina, Astemizol, Cisaprida, Tiazolam, derivados ergotamínicos. La Rifampicina y la Rifabutina acortan la concentración plasmática del Saquinavir en un 80% por lo que no se recomienda esta administración en conjunto. (Florez, 2008, p. 1353).

Otros fármacos que inducen la CYP3A4 también reducen sus concentraciones como la Rifabutina (40%), Fenobarbital, Fenitoína, Dexametasona, Carbamazepina. Los fármacos que inhiben la CYP3A4 (Imidazólicos, Terfenadina, Astemizol, Cisaprida, Bloqueadores de canales de calcio, Clindamicina, Dapsona, Cinina, Triazolam, Midazolam) Al asociarse con

otros IP como Ritonavir, Indinavir y Nelfinavir logran aumentar el área bajo la curva de Saquinavir, con lo que se logra aumentar las concentraciones plasmáticas de Saquinavir, disminuyendo el número de dosis y tomas. (Florez, 2008, p. 1353).

Tipranavir (TPV)

Mecanismo de acción

Inhibidor dihidropirónico no peptídico de proteasa que muestra actividad contra VIH-1 y VIH-2. (Brunton, 2011, p. 1655).

Farmacocinética

Se debe administrar junto a Ritonavir, ya que presenta una escasa biodisponibilidad después de ser ingerido. Los alimentos no perturban la farmacocinética en presencia de Ritonavir, pero sí es posible que se disminuyan los efectos secundarios en las vías gastrointestinales. Se une a proteínas plasmáticas un 99.9%. Para el metabolismo de este fármaco interviene el CYP3A4 y en presencia de Ritonavir la semivida de eliminación es de 5 a 6 horas. (Brunton, 2011, p. 1655).

Efectos secundarios

El principal efecto secundario es la intolerancia gastrointestinal y el exantema cutáneo que ocurre en al menos un 10% de los pacientes. Se han notificado casos de hemorragia intracraneal y reportes de hepatitis y descompensación hepática. (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo, 2012, p. 1580).

Interacciones

La combinación Tipranavir/Ritonavir disminuye un 44 a 76% las concentraciones de todos los inhibidores de proteasa que se administren simultáneamente, por lo que es importante tomar esta consideración. (Brunton, 2011, p. 1655).

Inhibidores de la fusión

En esta familia de antirretrovirales se encuentra la Enfurvitida, que inhibe la fusión de la cubierta viral del VIH, con lo que logra impedir el ingreso del contenido viral en los linfocitos. Actualmente este medicamento se reserva para pacientes que tengan virus multirresistentes. Es el único antirretroviral aprobado en Estados Unidos que se aplica por vía parenteral; su biodisponibilidad subcutánea de un 80% no requiere de ajuste de dosis en insuficiencia hepática ni renal. (Bernal, 2016, p. 690).

La semivida de eliminación del fármaco parenteral es de 3.8 horas, por lo que debe ser administrada dos veces al día. Los efectos secundarios más sobresalientes son los relacionados con reacciones en el sitio de la inyección; se han notificado dolor, eritema, induración del sitio de la inyección (Brunton, 2011, p. 1658).

Inhibidores de la integrasa

Se dispone de dos fármacos en esta familia, Raltegravir y Dolutegravir. El Raltegravir actúa bloqueando la actividad de la enzima integrasa y, de esta manera, evita la integración del virus en el ADN celular. En cuanto a sus características farmacocinéticas no es sustrato ni influye en la actividad del citocromo P450; se metaboliza por glucuronidación sin inhibir ni inducir esta enzima; no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve a moderada. Raltegravir es un fármaco generalmente bien tolerado, con un buen perfil metabólico y buena tolerabilidad digestiva. (Ribera, Tuset, Martín, Del Cacho, 2011, p. 390).

En cuanto al Dolutegravir, funciona bajo el mismo mecanismo; sin embargo, las personas que presentan antecedentes de infección por el virus de la hepatitis B o de la

hepatitis C o con valores elevados en los exámenes de función hepática pueden tener un mayor riesgo mientras tomen este medicamento. (InfoSida, 2016).

Antagonistas de correceptores CCR5

Solamente se dispone de un inhibidor de los correceptores CCR5, el cual es Maraviroc; está indicado en el tratamiento de infección por el VIH-1 con tropismo CCR5; actúa bloqueando la entrada del virus a las células humanas. Este fármaco es sustrato del CYP3A4, pero no es inhibidor ni inductor de este citocromo. Requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Generalmente se tolera bastante bien, presenta un perfil metabólico excelente y tolerabilidad digestiva buena sin más efectos particulares. (Ribera, Tuset, Martín, Del Cacho, 2011, p. 388).

La elección del régimen de los medicamentos detallados anteriormente se individualiza con base en la frecuencia en administración, toxicidad, eficacia virológica, interacciones medicamentosas y efectos secundarios, entre otros. El objetivo de las guías que se mencionaran a continuación es presentar las diferentes recomendaciones al momento de abordar, controlar y dar seguimiento de los pacientes con infección por VIH. (Solano, León, Messino, Vargas, Boza, Porras, 2012, p. 264).

Guía 1: Ministerio de salud, CCSS, Norma Nacional para la atención de personas con VIH/Sida

Los esquemas planteados en esta guía van dirigidos por lo menos contra dos blancos diferentes de acción, y se basan en utilizar al menos tres medicamentos antirretrovirales en conjunto.

Tabla 1. Esquemas de primera elección utilizados en Costa Rica

Esquema	Tratamiento
Esquema 1:	ITINN + 2 ITIN (Efavirenz, 600mg HS + Lamivudina 150mg c/12h + Zidovudina 300mg c/12h)
Esquema 2:	ITINN + ITIN + ITI nucleótido (Efavirenz 600mg HS + Lamivudina 150mg c/12h + Tenofovir 300mg c/24h)
Esquema 3:	IP + 2 ITIN o ITI nucleótido (Lopinavir/ritonavir 400/100mg c/12h + Lamivudina + Zidovudina o Tenofovir + Abacavir), este se utiliza en mujeres con potencial de quedar embarazadas. Estas pacientes no deben recibir Efavirenz por la posibilidad de riesgo de teratogenicidad en el primer trimestre, ni Estavudina o Didanosina ya que el síndrome de toxicidad mitocondrial se ha visto más frecuentemente en mujeres embarazadas.

Fuente: "Norma Nacional para la atención de personas con VIH/sida", Ministerio de Salud, CCSS. (2013).

Solano, A., León, M., Messino, A., Vargas, C., Boza, R., Porras, O. (2012). "Recomendaciones para el uso de terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica".

Nota: elaboración propia.

Es posible empezar un esquema antirretroviral con ITRNN o con inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir, ya que estos presentan una eficacia similar. Para poder comenzar con el tratamiento, el paciente debe tener un conteo de linfocitos T CD4+ realizado a los 2 meses previos al inicio de la TARV. (Norma Nacional para la atención de personas con VIH/sida, Ministerio de Salud, CCSS, 2013, p. 30).

Cuando se inicia este tipo de terapia los pacientes deben ser evaluados a las 2-4 semanas para evaluación clínica y de laboratorio; a las 4 semanas se deben evaluar los efectos secundarios y el hemograma y, sobre todo, cuando se inicia con Zidovudina se deben hacer pruebas de función renal y hepáticas. Respecto al Tenofovir, los pacientes que lo utilicen deben tener medición de glucosuria, fosfaturia y proteinuria, mínimo 2 veces por año. (Norma Nacional para la atención de personas con VIH/SIDA, Ministerio de Salud, CCSS, 2013, p. 32).

Cambio de terapia en personas con adecuada supresión virológica

Algunos principios para realizar estas modificaciones deben ser cambios dentro de la misma familia de antirretroviral si es un efecto droga-específico, pasar de terapia dos veces al día a una vez al día en los ITIN, cambios IP/r a INNT solamente si hay falla virológica previa, si los INTI están plenamente activos. No se deben realizar interrupciones programadas o no programadas del tratamiento, terapia secuencial, biterapia o 3 INTI sin IP. (Norma Nacional para la atención de personas con VIH/sida, Ministerio de Salud, CCSS, 2013, p. 33).

Guía 2: Tratamiento Antirretroviral para infección por el VIH en adultos y adolescentes 2010 OMS

Según la guía de la OMS, la terapia la deberían iniciar todos los adolescentes, adultos y mujeres embarazadas con infección por VIH y recuento de CD4 \leq 350 células/mm³ con o sin síntomas. Los pacientes con enfermedad grave o clínicamente avanzada deberían iniciar sin importar su recuento de CD4. El tratamiento de primera línea debería consistir en 1 NNTI + 2 INTIs, donde uno de ellos debería ser Zidovudina o Tenofovir. El uso de Estavudina en regímenes de primera línea se debería reducir, debido a su toxicidad. (Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes, OMS, 2010, p. 21).

Tabla 2. Esquema de primera elección utilizado por la OMS

Población	Esquema
Pacientes adultos y adolescentes VIH sin tratamiento previo	Zidovudina o Tenofovir + Lamivudina o Emtricitabina + Efavirenz o Nevirapina
Mujeres embarazadas VIH+	Zidovudina + Lamivudina + Nevirapina
Pacientes VIH+ coinfectados con tuberculosis	Zidovudina o Tenofovir + Lamivudina o Emtricitabina + Efavirenz
Pacientes VIH+ coinfectados con tuberculosis o hepatitis B	Tenofovir + Lamivudina o Emtricitabina + Efavirenz

Fuente: Organización Mundial de la Salud (2010).

En sitios donde se utilizan regímenes con Estavudina como la primera opción se debe desarrollar un plan para reemplazarlos por regímenes de primera línea basados en Zidovudina o Tenofovir. En mujeres embarazadas con VIH+, la Zidovudina (AZT) es el fármaco de elección, pero Tenofovir (TDF) es aceptable. El Efavirenz es una opción entre los INNTIs, pero no se debe iniciar con este fármaco durante el primer trimestre de embarazo. (Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes, OMS, 2010, p. 23).

Pacientes adultos y adolescentes VIH+

En estos pacientes se recomienda utilizar Abacavir + Didanosina o Tenofovir + Abacavir o Didanosina + Lamivudina o Tenofovir + Lamivudina más ATV/r o FPV/r o IDV/r o LPV/r o SQV/r . Si se usó Estavudina o Zidovudina en primera línea: Tenofovir + Lamivudina o Emtricitabina + ATV/r o LPV/r. Si se usó Tenofovir en primera línea: Zidovudina + Lamivudina o Emtricitabina + ATV/r o LPV/r (Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes, OMS, 2010, p. 27).

Regímenes basados en tres INTI

Se recomienda el uso de regímenes de tres nucleosidos (Zidovudina + Lamivudina + Abacavir o Zidovudina + Lamivudina + Tenofovir) esto en caso de intolerancia que impida administrar INNTI o en pacientes incapaces de tolerar regímenes basados en INNTI o cuando están contraindicados. Se puede considerar regímenes alternativos de primera línea, la combinación de tres INTI como Abacavir + Lamivudina + Tenofovir y Tenofovir + Didanosina + Lamivudina mostraron alto fracaso virológico y no se deben de utilizar. (Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes, OMS, 2010, p. 41).

Combinaciones de INTI que no deben usarse

Se ha demostrado antagonismo al combinar Estavudina + Zidovudina. En cuanto a la Estavudina + Didanosina no se recomienda esta combinación, debido a que puede existir una toxicidad superpuesta. Se presenta un efecto intercambiable, y no se deben administrar juntos la Lamivudina + Emtricitabina. Las combinaciones que incluyen Tenofovir + Lamivudina + Abacavir o Tenofovir + Lamivudina + Lamivudina + Didanosina se asocian a elevadas tasas de fracaso virológico temprano. Tenofovir + Didanosina + cualquier otro INNTI también se han visto asociados a elevadas tasas de fracaso virológico temprano y por esto se deben evitar. (Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes, OMS, 2010.p. 42).

Guía 3. Documento de consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Se recomienda empezar el tratamiento con una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociado a un INI o un ITIN o un IP potenciado. Entre las combinaciones de elección se encuentran Tenofovir/ Emtricitabina y Abacavir/ Lamivudina. Para regímenes de inicio se recomiendan Tenofovir/Emtricitabina o Tenofovir alafenamida/Emtricitabina o Abacavir/Lamivudina. En pacientes con insuficiencia renal no se debe utilizar la combinación Tenofovir/Emtricitabina. Abacavir/Lamivudina se debe evitar en pacientes con carga viral plasmática elevada (más de 100 000 copias/mL) cuando se combina con un ITINN o un IP potenciado (Documento de consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, España, 2017, p. 12).

Tabla 3. Esquema de primera elección utilizado por GeSida

Esquema	Tratamiento
Esquema 1:	Abacavir + Lamivudina + Dolutegravir
Esquema 2:	Tenofovir/Emtricitabina + Dolutegravir
Esquema 3:	Tenofovir/Emtricitabina + Raltegravir
Esquema 4:	Tenofovir/Emtricitabina/Eviltegravir/Cobicistat

Fuente: Documento de consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, España. (2017).

Respecto a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosidos (ITINN), en España se utilizan Nevirapina, Efavirenz, Etravirina, Relpivirina. En la terapia antirretroviral de inicio los inhibidores de la proteasa potenciados solamente se pueden utilizar cuando van potenciados con Ritonavir o Cobicistat. Hoy en día se encuentran disponibles seis: Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Fosamprenavir, Saquinavir y Tipranavir (aprobado solamente para pacientes pre-tratados). (Documento de consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, España, 2017, p. 17).

Cobicistat ha sido recomendado por EMA para potenciar Atazanavir o Darunavir, por lo que existen presentaciones en un único comprimido coformulado de Darunavir/cobicistat y Atazanavir/cobicistat. Lopinavir/ritonavir, Saquinavir/ritonavir y Fosamprenavir/ritonavir no se recomiendan en la actualidad como terapia antirretroviral de inicio, ya que no apartan ventajas significativas en cuanto a tolerabilidad. (Documento de

consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, España, 2017, p. 18).

Los inhibidores de integrasa aprobados por la EMA son Raltegravir, Elvitegravir y Dolutegravir. Dolutegravir combinado con Tenofovir/Emtricitabina o Tenofovir alafenamida/Emtricitabina o coformulado con Abacavir/Lamivudina o Raltegravir combinado con Tenofovir/Emtricitabina o Tenofovir alafenamida/Emtricitabina, o Elvitegravir coformulado con Cobicistat/Tenofovir alafenamida/Emtricitabina se consideran de preferencia para tratamiento de inicio. (Documento de consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, España, 2017, p. 19).

La combinación Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir alafenamida/Emtricitabina se considera de preferencia respecto a Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir/Emtricitabina, ya que tiene un mayor perfil de tolerancia y se puede administrar con un filtrado glomerular estimado mayor a 30ml/min. (Documento de consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, España, 2017, p. 20).

Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir/Emtricitabina se pueden tener como alternativas en la terapia antirretroviral de inicio, siempre y cuando no se utilice en pacientes con un filtrado glomerular estimado menor de 70ml/min. (Documento de consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, España, 2017, p. 21).

Guía 4. Sociedad Europea del Sida (EACS)

Según EACS, la terapia antirretroviral siempre debe recomendarse independientemente de CD4, y se debe tomar el tiempo para preparar al paciente, a fin de optimizar el cumplimiento y la adherencia. (Sociedad Europea del Sida (EACS), 2015, p. 7).

Tabla 4. Esquemas de primera elección utilizados por la EACS

Esquema	Tratamiento
<p>(2 ITIAN + INI)</p> <p>Esquema 1:</p> <p>Esquema 2:</p> <p>Esquema 3:</p> <p>Esquema 4:</p>	<p>Abacavir/Lamivudina/ Dolutegravir 600/300/50mg, 1 comprimido qd (Triumeq)</p> <p>Tenofovir/Emtricitabina 300/200mg 1 comprimido qd + Dolutegravir 50mg 1 comprimido qd</p> <p>Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz/c 200/150/150mg, 1 comprimido qd</p> <p>Tenofovir/Emtricitabina 300/200mg, 1 comprimido qd + Raltegravir 400mg 1 comprimido bid (Descovy + Raltegravir)</p>
<p>(2 ITIAN + 1 ITINN)</p> <p>Esquema 1:</p>	<p>Tenofovir/Emtricitabina/Rilpivirina 300mg 200/25mg , 1 comprimido qd (Complera)</p>
<p>(2 ITIAN + IP/r)</p> <p>Esquema 1:</p>	<p>Tenofovir/Emtricitabina 300/200mg, 1 comprimido qd + Darunavir 800mg 1 comprimido qd + Ritonavir 100mg 1 comprimido qd</p>

Fuente: Sociedad Europea del SIDA (EACS). (2015).

La recomendación para iniciar estos esquemas se basa en los beneficios que se han demostrado virológica e inmunológicamente, y los beneficios clínicos de una terapia temprana como una disminución en el riesgo de transmisión. Las ventajas de iniciar la terapia con un IPV es reducir la severidad de los síntomas agudos. Sin embargo, la gran desventaja de esta acción sería la posible consecuencia adversa de la terapia a largo plazo. (Sociedad Europea del Sida (EACS), 2015, p. 9).

Un IP/r puede ser cambiado a ATV no potenciado, un ITINN o un ITI solamente si la actividad de los 2 ITINN puede ser garantizada y siempre y cuando se maneje con especial cuidado. En cuanto a los cambios de fármacos con la misma barrera genética son por lo general seguros virológicamente en ausencia de resistencia al nuevo compuesto. (Sociedad Europea del Sida (EACS), 2015, p. 10).

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente capítulo se especificará la metodología utilizada para realizar la presente investigación, fuentes de información utilizadas, criterios de inclusión y exclusión, categorías de análisis, proceso para recolección y análisis de datos y, por último, el cronograma.

Esta investigación se basa en un enfoque cualitativo, el cual, de acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista (2014) en cuanto a la recolección y análisis de datos, estos se pueden generar antes, durante o después de, desarrollar preguntas o hipótesis, lo cual es muy útil, ya que se puede observar primero cuales son las preguntas de investigación y después perfeccionarlas y responderlas. (p. 7).

Fuentes de información

Para desarrollar el presente estudio se utilizaron bases de datos electrónicas, dentro de las que se encuentran BINASSS, EBSCO, MEDLINE, PUBMED; al mismo tiempo, se recolectó información de bibliotecas de las universidades nacionales como Universidad Internacional de las Américas (UIA), Universidad de Iberoamérica (UNIBE) y Universidad Latina (ULATINA) y Universidad de Costa Rica (UCR).

Criterios de inclusión y exclusión

Dentro de los criterios de inclusión y exclusión para esta investigación se encuentran:

Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>Artículos científicos o investigaciones donde se abarquen los siguientes temas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistema inmune • VIH/SIDA • Epidemiología • Fisiopatología • Clases de antirretrovirales • Terapia antirretroviral • Efectos e interacciones de antirretrovirales • Esquemas de tratamiento • Tratamiento utilizado en Costa Rica, comparado con el empleado a nivel mundial. • Guía Sociedad Clínica Europea del Sida, (EACS) • Guía Norma Nacional para la atención de personas con VIH/SIDA en Costa Rica • Guía Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes de la OMS • Guía Documento de consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (GeSida) 	<p>Se excluyen todas las fuentes de información e investigaciones que no contemplen los temas mencionados en la columna de la izquierda “criterios de inclusión”</p>

Fuente: elaboración propia

Categorías de análisis

Tabla 6. Categoría de análisis

Categoría de análisis	Definición conceptual
VIH/Sida	VIH significa virus de inmunodeficiencia humana, causante de la infección del mismo nombre. Las siglas “VIH” pueden referirse al virus y a la infección que causa. El SIDA significa síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El SIDA es la fase más avanzada de infección por el VIH. (InfoSIDA, 2016).
Terapia antirretroviral	Los medicamentos antirretrovirales se dividen en diferentes clases: inhibidores nucleosidos o nucleótidos de transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no nucleosidos de transcriptasa reversa (INNTR), inhibidores de proteasa (IP), inhibidores de fusión, bloqueadores del correceptor CCR5 e inhibidores de integrasa (INI), los cuales se han utilizado en el diseño de esquemas de tratamiento contra el VIH. (Venegas, Acevedo, Díaz, Velilla, 2014, p. 94).
Efectos secundarios	Efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero, pero que no forma parte inherente de ella. (Flórez, 2008).
Interacciones	La importancia de estas interacciones se demuestra porque pueden producir aumento de la toxicidad o disminuciones de la eficacia de los fármacos implicados que pueden repercutir en el abandono del tratamiento. Se deben evitar o tener precaución en la combinación de antirretrovirales con ciertos grupos terapéuticos y priorizar alternativas. (Serrano, 2010, p. 37).
Esquemas farmacológicos	La elección del régimen de los medicamentos detallados anteriormente se individualiza con base en la frecuencia en administración, toxicidad, eficacia virológica, interacciones medicamentosas y efectos secundarios entre otros. El objetivo de las guías que se mencionarán a continuación es presentar las diferentes recomendaciones al momento de abordar, controlar y dar seguimiento de los pacientes con infección por VIH. (Solano, León, Messino, Vargas, Boza, Porras, 2012, p. 264).

Fuente: InfoSida (2016).

Florez, J. (2008). Farmacología Humana. Elsevier España, S.L

Vanegas, D., Acevedo, L., Díaz, F., Velilla, P. (2014). Resistencia a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas.

Serrano, J.I. (2011). Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales.

Solano, A., León, M., Messino, J., Vargas, C., Boza, R., Porras, O. (2012). Recomendaciones para el uso de la terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica. San José.

Recolección y Análisis de los Datos

En cuanto a la recolección y análisis de datos, se seguirán las fases que a continuación se mencionan:

Fase I

Para esta fase se realiza una búsqueda de información en diferentes universidades del país, Universidad de Costa Rica, Universidad Latina, Universidad de Iberoamérica y Universidad Internacional de las Américas, al igual que se revisarán bases de datos electrónicas. Una vez obtenida la información se procede con la lectura y se analizan e interpretan los datos. Se desarrolla el marco referencial presentando las ideas más importantes de los diferentes autores por medio de citas textuales o paráfrasis.

Fase II

En la segunda fase se debe revisar que los objetivos propuestos se cumplan con el material y los estudios obtenidos, los cuales se van a clasificar según los criterios de inclusión y exclusión.

Fase III

En la tercera fase se deben organizar los estudios según las categorías de análisis y según los capítulos de la investigación.

Fase IV

Esta fase está destinada al análisis de los artículos para determinar su utilidad, y la realización de los capítulos IV y V.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El Sistema Inmune es uno de los sistemas más complejos, y está integrado por un conjunto de células, tejidos y moléculas responsables de la inmunidad; la función principal es proteger de la agresión de agentes extraños (virus, bacterias o moléculas reconocidas como propias). Se puede clasificar la inmunidad en natural; es decir, con la que nacemos, y específica que se adquiere durante la evolución o crecimiento por la adaptación al medio. (Ballester, Macías, 2003, p. 1).

Para que este sistema funcione adecuadamente se requiere la acción conjunta de órganos, células, efectores inmunológicos y mediadores químicos. La infección por el VIH ocurre mediante un ciclo de vida de siete etapas, las cuales son enlace, fusión, transcripción inversa, integración, multiplicación, ensamblaje y gemación. (InfoSida, 2016).

Este virus se caracteriza por una afectación progresiva y severa del sistema inmune, a partir de la disminución de los linfocitos CD4 o de células colaboradoras/inductoras de la respuesta específica. (Guevara, Castellanos, Robinson, Vázquez, 2002, p. 60).

Los efectos más importantes de este virus sobre las células de este sistema se dan en los linfocitos CD4, que disminuyen su número en tejidos y sangre periférica. La activación de estas células en respuesta a la agresión antigénica aumenta la replicación viral y la actividad citotóxica contra ellas; incluso la susceptibilidad al virus de células no infectadas, al disminuir el número y función de estas células se facilita la diseminación de otras infecciones intercurrentes. (Español, Sauleda, 2017, p. 48).

Esta infección humana, al causar este tipo de irregularidades en el sistema inmunitario del hospedero, llevan la mayoría de las veces al desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. (Hernández, Pérez, 2010, p. 2).

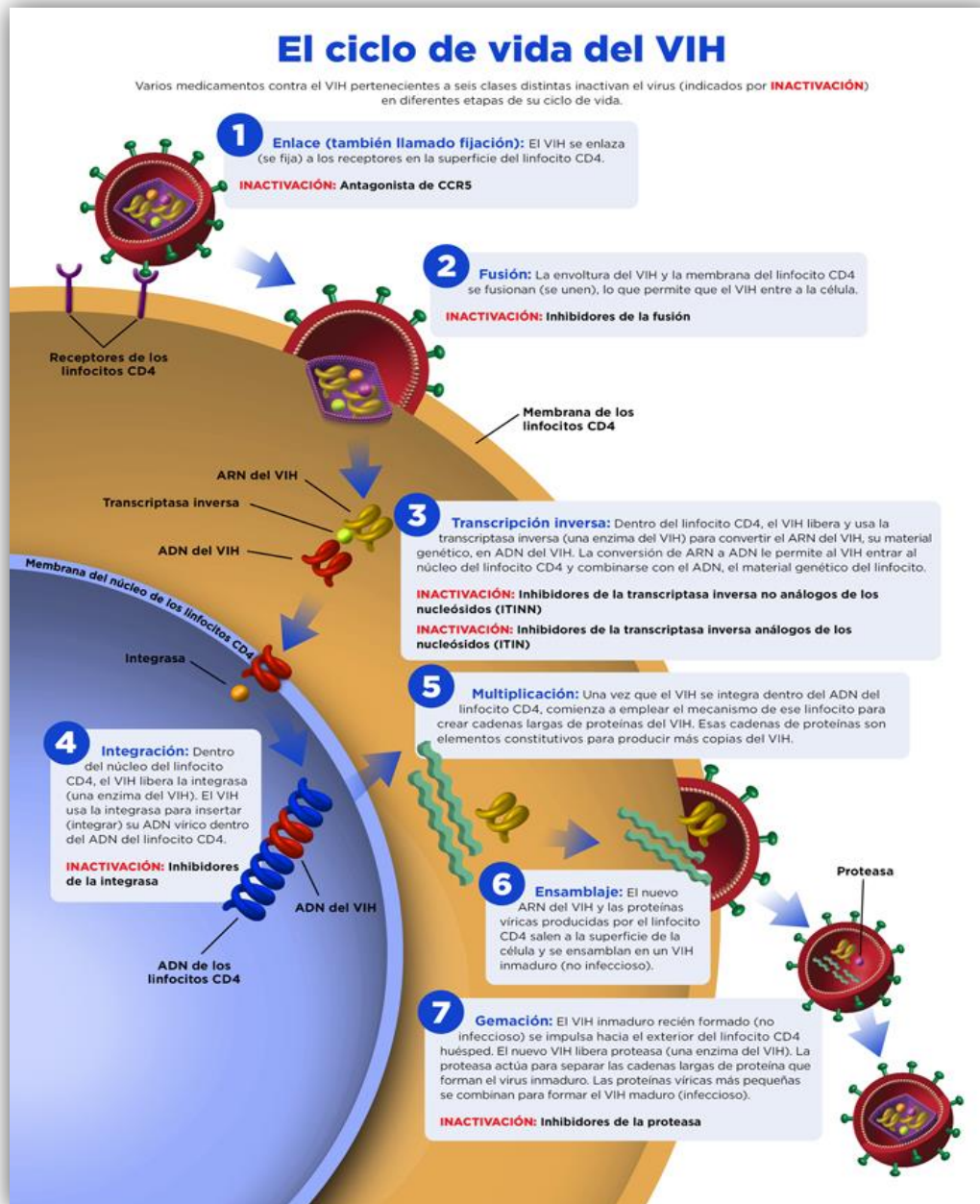
El SIDA o Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida es el estado de la infección por el VIH, que se caracteriza por bajos niveles de defensas y aparición de enfermedades oportunistas. (InfoSida, 2016).

Actualmente no se cuenta con un tratamiento para curar esta infección, pero se ha logrado, mediante la terapia antirretroviral, que los pacientes con VIH/sida vivan con una mejor calidad de vida durante muchos años. (Lamotte, 2014, p. 127).

Existen diferentes familias de estos medicamentos, entre los cuales se encuentran los inhibidores nucleosidos o nucleótidos de transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no nucleosidos de transcriptasa reversa (INNTR), inhibidores de proteasa (IP), inhibidores de fusión, bloqueadores del correceptor CCR5 e inhibidores de integrasa (INI). (Vanegas, Acevedo, Díaz, Velilla, 2014, párr. 18).

Estas familias de fármacos actúan en diferentes fases del ciclo de vida del VIH, como se puede ver en la siguiente imagen:

Figura 6 Etapas en las que actúan los antirretrovirales en el ciclo del VIH



Fuente: InfoSida , 2016.

De acuerdo con la imagen anterior, se puede observar cómo los fármacos antagonistas del receptor CCR5 actúan en la fase 1 (enlace), los inhibidores de fusión en la fase 2 (fusión), los inhibidores de la transcriptasa no análogos de nucleosidos y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosidos/nucleótidos actúan en la

etapa 3 (transcripción inversa), en la 4 (integración) actúan los inhibidores de la integrasa y por último, en la etapa 7 (gemación), actúan los inhibidores de la proteasa.

Los INTR son profármacos; poseen un mecanismo competitivo con los nucleosidos o nucleótidos fisiológicos; se unen a la cadena de ADN viral e interrumpen la elongación de la misma. Por el contrario, los INNTR son drogas activas; actúan por un mecanismo no competitivo y se unen directa y reversiblemente al centro catalítico de la transcriptasa reversa. En cuanto a los IP no requieren ninguna transformación intracelular para actuar; estos inhiben la enzima encargada de la maduración de las proteínas virales e inhiben la replicación viral. Los inhibidores de la fusión inhiben, como lo dice su nombre, la fusión de la cubierta viral del VIH, con lo que impiden el ingreso del contenido viral en los linfocitos. Los fármacos antagonistas de correceptores actúan bloqueando la entrada de VIH a las células humanas y, por último, los inhibidores de la integrasa actúan bloqueando el paso de transferencia de hebra del proceso de integración. (Bernal, 2016, pp. 683, 687, 688, 690).

En cuanto a los INTR, estos se dividen en análogos de bases púricas: adenosina (Didanosina) y Guanosina (Abacavir) y análogos de bases pirimidínicas: timidina (Zidovudina y Estavudina) y citidina (Emtricitabina y Lamivudina), y el Tenofovir que es un análogo de adenina. En el metabolismo de estos fármacos no interviene el sistema enzimático del citocromo P450, por lo que son poco susceptibles de padecer interacciones metabólicas relevantes. (Ribera, Tuset, Martín, Del Cacho, 2011, p. 363).

Respecto a la biodisponibilidad del Abacavir, Estavudina, Lamivudina y Emtricitabina, esta no se ve afectada con la presencia de alimentos. El Tenofovir tiene la característica de que las comidas grasosas aumentan su biodisponibilidad; sin embargo, se puede administrar con o sin alimentos. A diferencia de estos, la biodisponibilidad de la Zidovudina puede verse enlentecida con la presencia de comida. La Didanosina es lábil a ácidos y se degrada en el pH del estómago, por lo que se recomienda administrarlo 30 minutos antes o 2 horas después de las comidas. (Brunton, 2011, pp. 1628-1640).

De todos los fármacos mencionados anteriormente, que pertenecen a esta familia de INTR, solamente el Abacavir no requiere que se haga ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En lo que respecta a Estavudina, Didanosina, Lamivudina, Emtricitabina y Tenofovir se debe tener precaución en este tipo de pacientes y re ajustar la dosis. (Brunton, 2011, pp. 1628-1640).

De manera general, estos fármacos no presentan un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas, siendo el Abacavir el que presenta el porcentaje más alto con un 50%, por lo que se puede deducir que los fármacos logran llegar a su centro de acción y ser eficaces.

En la tabla que se presenta a continuación se detallan más características farmacocinéticas de estos fármacos.

Tabla 7. Propiedades farmacocinéticas de inhibidores nucleosidos/nucleótidos de transcriptasa inversa

Parámetro	Zidovudina	Lamivudina	Estavudina	Didanosina	Abacavir	Tenofovir	Emtricitabina
Biodisponibilidad después de ingerida (%)	64	86-87	86	42	83	25	93
Efecto de los alimentos en AUC	Disminuye un 24% (abundante grasa)	Sin efecto	Sin efecto	Disminuye un 55% (acidez)	Sin efecto	Aumenta un 40% (abundante grasa)	Sin efecto
Semivida de eliminación del plasma (horas)	1.0	5-7	1.1-1.4	1.5	0.8-1.5	14-17	10
Unión con proteínas plasmáticas (%)	20-38	<35	<5	<5	50	<8	<4
Metabolismo (%)	60-80 (glucuronidación)	<36	No se ha determinado	50 (metabolismo de purina)	>80 (deshidrogenación y glucuronidación)	No se ha determinado	13
Excreción del fármaco original por los riñones (%)	14	71	39	18-36	<5	70-80	86

Fuente: Brunton, L. (2011). Las bases farmacológicas de la terapéutica.

La mayoría de los fármacos de este grupo son eliminados del cuerpo fundamentalmente mediante excreción por los riñones. Sin embargo, la Zidovudina y el Abacavir son eliminados por medio del proceso de glucuronidación en el hígado. Muchos son eliminados bastante rápido en plasma, por lo que sus semividas de eliminación son de 1 a 10h; solamente el Tenofovir presenta una semivida de eliminación mayor de 14 a 17 horas. La dosificación de estos fármacos generalmente es de 1 o 2 veces al día. Los fármacos mencionados anteriormente no intervienen en interacciones farmacocinéticas importantes, ya que no son sustratos importantes de CYP por el hígado. (Brunton, 2011, p. 1631).

En cuanto a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos (ITINN), a diferencia de los inhibidores análogos de nucleosidos/nucleótidos son directamente activos, y no ocupan ser modificados por enzimas celulares. Se metabolizan principalmente a nivel hepático, donde intervienen diferentes isoenzimas del citocromo

P450 en especial CYP3A4 y también por glucuronidación. (Ribera, Tuset, Martín, Del Cacho, 2011, p. 379).

Tabla 8. Propiedades farmacocinéticas de los inhibidores no nucleosidos de transcriptasa inversa

Parámetro	Nevirapina	Efavirenz	Etravirina
Biodisponibilidad después de ingerida (%)	90-93	50	No se ha determinado
Efecto de los alimentos en AUC	Sin efecto	Aumenta 17-28%	Aumenta 33-102%
Semivida de eliminación del plasma (horas)	25-30	40-55	41
Unión con proteínas plasmáticas (%)	60	99	99.9
Metabolismo (%)	CYP3A4 > CYP2B6	CYP2B6 > CYP3A4	CYP3A4, 2C9, 2C19, UGT
Excreción del fármaco original por los riñones (%)	<3	<3	1
Autoinducción del metabolismo	Sí	Sí	No se ha determinado
Inhibición del CYP3A4	No	Sí	No

Fuente: Brunton, L. (2011). Las bases farmacológicas de la terapéutica.

En la tabla anterior se puede observar cómo todos son eliminados mediante metabolismo hepático. Las semividas de eliminación varían de 24 a 72 horas para Nevirapina y Efavirenz, lo que permite administrarlos una vez al día. Las interacciones farmacocinéticas son un aspecto por considerar dentro de esta clase de medicamentos. El Efavirenz comparte en común con la Nevirapina que ambos son inductores del CYP3A4, característica que aún no se ha determinado con la Etravirina (Brunton, 2011, pp. 1628-1640).

Tanto Efavirenz como Nevirapina se pueden tomar con o sin alimentos. Sin embargo, con el Efavirenz se debe considerar evitar los alimentos de alto contenido graso, ya que estos aumentan la absorción de este fármaco y se recomienda tomarlo al acostarse. En cuanto a la Etravirina, se considera el primer ITINN de segunda generación por su elevada barrera genética en comparación con los otros fármacos de esta familia. Ninguno de los fármacos de este grupo requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni hepática leve a moderada, pero se deben evitar en pacientes con insuficiencia hepática grave por el riesgo de hepatotoxicidad. (Ribera, Tuset, Martín, Del Cacho, 2011, p. 379).

En cuanto a la Rilpivirina, no se presenta en el cuadro anterior. Sin embargo, se conoce que se administra una vez al día, se ha visto relacionada con el desarrollo de exantema maculopapular en las primeras semanas de tratamiento. Este fármaco es eficaz contra una gran variedad de virus NNRTI. (Fauci, Longo, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo, 2012, p. 1579).

Respecto a los inhibidores de proteasa, estos fármacos presentan una estructura química parecida a los péptidos virales sustratos de la proteasa, con una elevada afinidad por el dominio activo de esta, con lo que se inhibe la actividad catalítica. Los primeros IP presentaron grandes problemas debido a sus efectos secundarios, concentraciones plasmáticas y su posología; sin embargo, cuando se descubrió el Ritonavir a dosis bajas como potenciador cambió la eficacia de esta familia. Se metabolizan especialmente a través del citocromo CYP3A4. (Ribera, Tuset, Martín, Del Cacho, 2011, p. 382).

Tabla 9. Propiedades farmacocinéticas de los inhibidores de proteasa

Parámetro	Biodisponibilidad después de ingerida %	Efecto de los alimentos en AUC	Semivida plasmática (horas)	Unión con proteínas plasmáticas (%)	Metabolismo (%)	Autoinducción del metabolismo	Excreción del fármaco original por riñones	Inhibición de CYP3A4
Saquinavir	13	Aumenta 57% (abundante grasa)	1-3	98	CYP3A4	No	<3	Débil
Indinavir	60-85	Disminuye 77% (abundante grasa)	1.8	60	CYP3A4	No	9-12	Moderado
Ritonavir	>80	Aumenta 13%	3-5	98-99	CYP3A4 > CYP2D6	Sí	3.5	Sustancial
Nelfinavir	20-80 depende de la presentación y de los alimentos	Aumenta 100-200%	3.5-5	>98	CYP2C19 > CYP3A4	Sí	1-2	Moderado
Fosamprenavir	No determinado	Sin efecto	7.7	90	CYP3A4	No	1	Moderado
Lopinavir	No determinado	Aumenta 27% (cantidad moderada de grasa)	5-6	98-99	CYP3A4	Sí	<3	Sustancial
Atazanavir	No determinado	Aumenta 70% (alimentos con pocos carbohidratos)	6.5-7.9	88	CYP3A4	No	7	Moderado
Tipranavir	No determinado	Sin efecto	4.8-6.0	99.9	CYP3A4	Sí	0.5	Sustancial
Darunavir	82	Aumenta 30%	15	95	CYP3A4	No determinado	8	Sustancial

Fuente: Brunton, L. (2011). Las bases farmacológicas de la terapéutica.

Los medicamentos de este grupo son eliminados por el metabolismo oxidativo en el hígado, con excepción del Nelfinavir, que son metabolizados en su mayoría por el CYP3A4. La semivida de eliminación varía de 1.8 a 10 horas, y en la mayoría de casos se administra de 1 o 2 veces al día. Casi todos se unen a proteínas plasmáticas, por lo que aumenta su IC50. (Brunton, 2011, p. 1645).

El Atazanavir es sensible a alimentos; una comida ligera aumenta un 70% el AUC, mientras que una comida grasosa crece este parámetro un 35%. En cuanto al Darunavir se recomienda utilizarlo junto con alimentos, ya que estos hacen que aumente el AUC.

Al combinarlo con Ritonavir aumenta la biodisponibilidad y AUC unas 14 veces. Respecto al Fosamprenavir, los alimentos no alteran su biodisponibilidad, a diferencia del Indinavir que alcanza concentraciones máximas al cabo de una hora. Sin embargo, disminuyen considerablemente la biodisponibilidad en un 75%; se debe administrar cada ocho horas ya que su semivida es muy corta, a menos de que se combine con Ritonavir. (Brunton, 2011, p. 1646).

Es indiferente consumir alimentos con Lopinavir; por el contrario, el Ritonavir se absorbe rápidamente y su biodisponibilidad del todo no se ve modificada por la presencia de alimentos. El administrar Saquinavir junto al Ritonavir se demostró que el AUC mejora de 20 a 30 veces; igualmente, el Tipranavir se debe administrar con el Ritonavir, ya que presenta una baja biodisponibilidad después de ser ingerido. (Brunton, 2011, p. 1646).

En cuanto a los Antagonistas de los receptores CCR5, solo se cuenta con Maraviroc, el cual está indicado en pacientes con infección por el VIH-1 con tropismo CCR5 detectable; este actúa bloqueando la entrada del VIH a las células humanas. El Maraviroc es sustrato de CYP3A4; pero no es inductor ni inhibidor de este. Requiere ajuste de dosis en pacientes que presenten insuficiencia renal en caso de que se asocie a inhibidores potentes del CYP3A4, en algunos casos se ha descrito aumento de concentraciones plasmáticas en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo general es un fármaco bien tolerado, con buen perfil metabólico y buena tolerabilidad digestiva. (Ribera, Tuset, Martín, Del Cacho, 2011, p. 388).

Respecto a los inhibidores de la integrasa, se cuenta con Raltegravir y Dolutegravir. El Raltegravir actúa bloqueando la actividad de la enzima integrasa, con lo que se evita la integración del virus en el ADN celular. Este fármaco no influye en la actividad del citocromo P450 y se metaboliza por medio de la glucuronidación. El Raltegravir es generalmente bien tolerado, con excelente perfil metabólico y muy buena tolerabilidad digestiva. (Ribera, Tuset, Martín, Del Cacho, 2011, p. 390).

En cuanto al Dolutegravir, funciona bajo el mismo mecanismo. Sin embargo, las personas que presentan antecedentes de infección por el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C o con valores elevados en los exámenes de función hepática pueden tener un mayor riesgo mientras tomen este medicamento. (InfoSida, 2016).

El único inhibidor de la fusión disponible es la Efurvitida, que presenta la particularidad de venir en polvo y administrarse en inyección; se utiliza en adultos y niños mayores de 6 años de edad, y va dirigido para aquellos pacientes que no tienen el VIH bien controlado con los antirretrovirales comunes, pero debe usarse siempre junto a otros medicamentos contra este virus. Casi todos los pacientes tienen reacciones en el sitio de inyección, que van de leves a moderadas. (InfoSida, 2016).

Entre las barreras relacionadas con el tratamiento antirretroviral se encuentran los efectos secundarios, los cuales se caracterizan por presentarse frecuentemente y tener una gravedad moderadamente alta. Entre los diferentes grupos de antirretrovirales se comparten ciertos efectos secundarios en común, que se detallan a continuación. (Rodríguez, Pérez, Compeán, Staines, Ortíz, 2016, p. 398).

En lo que respecta a las reacciones cutáneas, aparecen después de iniciar la terapia antirretroviral; la mayoría son benignas y no causan mayor problema, salvo una pequeña proporción de casos llegan a amenazar la vida del paciente. Los fármacos que están más frecuentemente involucrados en este tipo de efectos son los Inhibidores de la transcripasa inversa no nucleosidos y el Abacavir; dentro de los INNTIs se encuentran la Nevirapina y Efavirenz. También se ha descrito casos con el Duranavir, aunque la incidencia es muy baja <1%. Las reacciones más graves incluyen hipersensibilidad inducida por fármacos como el Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica, causadas en su mayoría por Abacavir y Nevirapina. Muy raramente los inhibidores de integrasa se ven involucrados con reacciones cutáneas. (Troya, Bascuñana, 2016, p. 130).

Son comunes los efectos adversos gastrointestinales y son una de las razones principales por las que se debe cambiar la terapia antirretroviral. Los inhibidores de la proteasa son los fármacos a los que se les atribuye la mayoría de los casos estos efectos, se reportan con frecuencia náuseas, vómitos, diarrea. Dosis bajas de Ritonavir potenciando Darunavir y Atazanavir causan muchos menos efectos gastrointestinales que los inhibidores de proteasa antiguos. Al sustituir Cobicistat por Ritonavir como potenciador también ayuda a mejorar la tolerabilidad de Darunavir y Atazanavir. Los perfiles de tolerabilidad de los inhibidores de la integrasa han demostrado ser peores. Tanto los Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos/nucleosidos y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosidos inducen pocos trastornos gastrointestinales. (Troya, Bascañana, 2016, p. 130).

En la terapia antirretroviral es común la hepatotoxicidad con la mayoría de los fármacos; es por eso que se debe valorar muy bien cuándo se deben cambiar los antirretrovirales. Hay ciertas clases, como los Inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa inversa, que tienen mayor probabilidad de causar hepatotoxicidad. Nevirapina es uno de los que se encuentra con más riesgo, ya que causa reacciones inmunoalérgicas con lesión hepática o toxicidad directa en pacientes coinfectados con HCV y HBV. (Troya, Bascañana, 2016, p. 131).

El Efavirenz causa problemas hepáticos hasta en un 7% de los pacientes, ya que actúa como inductor de la enzima del citocromo CYP3A4 Etavirina y Rilpivirina no presentan actividad cruzada y tienen mejores perfiles de seguridad. En cuanto a los Inhibidores de la transcriptasa inversa, el Abacavir se ha visto asociado a lesión hepática. (Troya, Bascañana, 2016, p. 131).

Los inhibidores de la proteasa Darunavir/Ritonavir y Atazanavir/Ritonavir son mucho menos hepatotóxicos que lo que eran este grupo de medicamentos antes. El Atazanavir puede causar hiperbilirrubinemia por aumento de la uridina difosfato glucoronosiltransferasa, sin tener efecto sobre la función hepática. Los inhibidores de la

integrasa tienen un efecto hepático bastante favorable; solamente el Raltegravir se ha visto relacionado con elevaciones de las enzimas hepáticas. (Troya, Bascuñana, 2016, p. 131).

En cuanto a la toxicidad neuropsiquiátrica, con el Efavirenz ocurre aproximadamente en la mitad de los pacientes a los que se les administra; los síntomas más comunes son trastornos del sueño, mareos, dificultad para concentrarse, dolor de cabeza, neviosisimo, irritabilidad, confusión; la mayoría de estos son temporales y desaparecen entre las 4 y 24 semanas después de haber iniciado el tratamiento; sin embargo, en un 10-15% de los pacientes pueden persistir por un periodo más prolongado. La Rilpivirina tiene un efecto neuropsiquiátrico más favorable que el Efavirenz. (Troya, Bascuñana, 2016, p. 132).

Los inhibidores de la integrasa, con Raltegravir se presenta dolor de cabeza e insomnio en el 14-15% de los pacientes, con Dolutegravir se ha manifestado dolor de cabeza, mareos, trastornos del sueño y depresión en un 5% de los pacientes. Los Inhibidores de la proteasa Darunavir/Ritonavir y Atazanavir/Ritonavir presentan una buena función neuropsiquiátrica. (Troya, Bascuñana, 2016, p. 132).

La toxicidad mitocondrial se ha relacionado con los análogos de la timidina (Estavudina y Zidovudina); la acidosis láctica es la forma más grave de toxicidad dentro de este grupo, y se asocia con un 50% la tasa de mortalidad. (Troya, Bascuñana, 2016, p. 132).

En cuanto a la toxicidad metabólica, se ha visto asociada especialmente con los Inhibidores de proteasa más antiguos (Indinavir, Ritonavir, Lopinavir/ritonavir) y análogos de timina (Estavudina y Zidovudina); se han notificado dislipidemias, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, sobre todo en pacientes con redistribución de grasa corporal. Estavudina y Didanosina son los que se han visto más asociados a este tipo de toxicidad. (Troya, Bascuñana, 2016, p. 132).

Algunos inhibidores de proteasa se han visto vinculados con el riesgo de enfermedad cardiovascular; por ejemplo, Indinavir/Ritonavir y Lopinavir/Ritonavir están

relacionados con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio al igual que con el uso de Abacavir o Didanosina. (Troya, Bascuñana, 2016, p. 133).

De todos los esquemas de terapia antirretroviral, los que contienen Tenofovir son los que presentan mayor toxicidad renal, y aumenta cuando se combina con Inhibidores de proteasa como Atazanavir y Lopinavir, pero no se han notificado problemas cuando este se combina con Darunavir. El Ritonavir es un potente inhibidor del receptor MRP-2 por lo que reduce la excreción tubular del Tenofovir, lo que da lugar a concentraciones intracelulares mayores de un 30%, lo que induce toxicidad. El Tenofovir alafenamida ha demostrado tener un mejor perfil renal al reducir concentraciones del fármaco en plasma. (Troya, Bascuñana, 2016, p. 133).

Por otra parte, la propia idiosincrasia de los fármacos antirretrovirales, inductores o inhibidores enzimáticos y del resto de medicación que utilizan estos pacientes hace que las interacciones farmacológicas se puedan presentar y ser frecuentes en las personas con esta patología.

La importancia de estas interacciones se demuestra porque pueden producir aumento de la toxicidad o disminuciones de la eficacia de los fármacos implicados que pueden repercutir en el abandono del tratamiento. Se deben evitar o tener precaución en la combinación de antirretrovirales con ciertos grupos terapéuticos y priorizar alternativas. (López, 2010, p. 37).

Tabla 10. Principales fármacos a evitar con el tratamiento antirretroviral y alternativas terapéuticas

Grupo terapéutico	Evitar	Alternativa
Antihistamínicos	Tenefenadina, Astemizol	Cetirizina
Analgésicos opiáceos	Fentanilo transdérmico	Codeína, morfina
Procinéticos	Cisaprida	Metoclopramida
Benzodiacepinas	Midazolam, Triazolam	Lorazepam
Antimigrañosos	Derivados de Ergotamina	Sumatriptan
Antiepilépticos	Carbamacepina, Fenobarbital, Fenitoína	Gapapentina, Vigabatrina, Levetiracepam
Grupo terapéutico	Precaución	Alternativa
Antifúngicos	Ketoconazol > Itraconazol > Voriconazol	Fluconazol, Amfotericina B
Macrólidos	Eritromicina > Claritromicina	Azitromicina
Antihistamínicos H2	Cimetidina	Ranitidina, Famotidina

Fuente: Serrano, J.I. (2011). Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales.

En la tabla 10 se presentan los principales fármacos que se deben evitar con el tratamiento antirretroviral, y algunas alternativas terapéuticas que pueden ser utilizadas para evitar tales interacciones.

Hoy en día se dispone de una gran variedad de fármacos antirretrovirales con características muy diferentes, los cuales dependen de la familia o la clase a la que pertenecen; muchos tienen cosas comunes a otros fármacos de su misma clase, mientras que otras son individuales o diferentes a su propia familia. Con todas estas características es

que se pueden elaborar diferentes esquemas o regímenes terapéuticos que sean eficaces en función de las particularidades o requerimientos de cada paciente.

El inicio de la terapia antirretroviral se indica en todos los pacientes en los cuales esté confirmada la infección por VIH con las pruebas correspondientes, que presente síntomas debido a la enfermedad, independientemente del conteo de linfocitos TCD4+ o el nivel de carga viral que el paciente presente. (Solano, León, Messino, Vargas, Boza, Porras, 2012, p. 263).

La terapia se debe empezar con rapidez cuando exista alguna enfermedad oportunista, preferentemente una vez que se inicie el tratamiento para esta y el paciente se encuentre bajo control.

En los pacientes con infección crónica por VIH en Costa Rica, asintomáticos se utilizan los siguientes criterios:

Criterio 1: CD4+ < 350 cels/mm³, se iniciará lo antes posible.

Criterio 2: CD4+ 350-500 cels/mm³, se iniciará luego de informar al paciente sobre los beneficios y las consecuencias de los antirretrovirales.

Criterio 3: CD4+ >500 cels/mm³, en general, se recomienda rezagar. (Solano, León, Messikno, Vargas, Boza, Porras, 2012, p.263)

Una vez que se decide iniciar la terapia antirretroviral se eligen los medicamentos que se utilizarán. Los esquemas, tanto a nivel nacional, como internacional se basan en el uso de al menos tres antirretrovirales dirigidos contra dos blancos de acción. Estos medicamentos se deben iniciar paralelamente; no se deben prescribir esquemas incompletos o parciales.

Al elegir el esquema se individualiza para cada paciente dependiendo de la eficacia virológica, toxicidad, frecuencia en administración, interacciones medicamentosas y

comorbilidades. Como con ITINN o inhibidores de proteasa potenciados con Ritonavir se obtiene una eficacia muy similar, se recomienda iniciar la terapia con estos fármacos.

No se debe usar en ninguna situación ningún antirretroviral como monoterapia para iniciar el tratamiento, biterapia con inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosidos, combinaciones de (Zidovudina + Estavudina, Estavudina + Didanosina o Tenofovir + Didanosina), esquemas en los que se utilice solamente 3 ITRN, o combinaciones de inhibidores de proteasa (excepto el Ritonavir que se utiliza como potenciador). (Solano, León, Messino, Vargas, Boza, Porras, 2012, p. 265).

Los pacientes se deben valorar a las 2-4 semanas, ya que se deben evaluar los efectos secundarios, adherencia, interacciones farmacológicas, toxicidad y síndrome de reconstitución inmune. A las 4 semanas se deben hacer exámenes de laboratorio y clínica con pruebas de función renal, hepáticas y hemograma, sobre todo cuando han iniciado con Zidovudina. (Solano, León, Messino, Vargas, Boza, Porras, 2012, p. 265).

Cada 4 meses se debe evaluar carga viral, conteo de linfocitos T CD4+, hemograma, glucosa en ayunas, pruebas de función renal, perfil lipídico, pruebas de función hepática, electrolitos, aclaramiento endógeno de la creatinina y examen general de orina. Cuando se utilice Tenofovir deben tener medición de glucosuria, fosfaturia y proteinuria una vez al año. (Solano, León, Messino, Vargas, Boza, Porras, 2012, p. 266).

Cuando se requiera hacer cambios en el esquema antirretroviral por alguna situación como una carga viral indetectable, ya sea por toxicidad, embarazo planeado o inesperado, efectos adversos, simplificación de esquema, interacciones potenciales y comorbilidades, se debe realizar siguiendo ciertos principios; por ejemplo, los cambios dentro de la misma familia tienen un efecto droga específico, reducción de dosis de los INTR, cambio de IP a INNTR solamente posible si no hay registro de falla virológica previa, si los INTR están plenamente activos. (Solano, León, Messino, Vargas, Boza, Porras, 2012, p. 266).

En Costa Rica, la Caja Costarricense del Seguro Social, en su lista oficial de medicamentos, cuenta con los siguientes medicamentos:

Tabla 11. Medicamentos disponibles en Costa Rica para la terapia antirretroviral

Medicamento	Uso
Abacavir 300mg	Se utiliza en pacientes con infección por VIH, que cumplan los criterios de inclusión al protocolo y criterios definidos de resistencia posterior a utilizar el esquema triasociado inicial.
Abacavir 600mg + Lamivudina 300mg	Su uso es exclusivo en infectología, inmunología y profesionales médicos de las clínicas de atención de VIH en el tratamiento de pacientes con infección por VIH.
Darunavir 600mg (etanoato de darunavir)	Lo utilizan pacientes con falla o efectos secundarios a otros medicamentos antirretrovirales, previa aprobación por caso individual de la Comisión Clínica interhospitalaria de VIH.
Efavirenz 600mg	Pacientes que cumplan los criterios de inclusión al protocolo (como tratamiento inicial) o criterios definidos de resistencia posterior a utilizar el esquema triasociado inicial.
Efavirenz 600mg, emtricitabina 200mg y tenofovir disoproxil fumarato 300mg (equivalente a tenofovir disoproxil 245mg) Elvitegravir 150mg, Cobicistat 150mg, Emtricitabina 200mg y Tenofovir disoproxil fumarato 300mg (equivalente a tenofovir disoproxil 245mg),	Utilizado en pacientes con infección por VIH. Usado en pacientes con falla o efectos secundarios a otros medicamentos antirretrovirales, previa aprobación por caso individual de la comisión clínica interhospitalaria de VIH.
Indinavir	
Lamivudina 10mg/MI	Exclusivo en infectología e inmunología en el tratamiento de pacientes con infección por VIH
Lamivudina 150mg	Exclusivo en infectología e inmunología en el tratamiento de pacientes con infección por VIH
Lopinavir 80mg/mL con Ritonavir 20mg/mL	Para el tratamiento por infección por VIH, según el protocolo
Lopinavir 200mg con Ritonavir 50mg	Utilizado en pacientes con VIH según el protocolo.

Nelfinavir (como mesilato) 250mg	Exclusivo para pacientes con VIH
Raltegravir 400 mg (raltegravir potásico).	Tabletas recubiertas (film coated) o Dolutegravir 50 mg (como dolutegravir sódico). Tabletas recubiertas (film coated), en pacientes con falla o efectos secundarios a otros medicamentos antirretrovirales, previa aprobación por caso individual de la Comisión Clínica Interhospitalaria de VIH
Ritonavir 100mg	Exclusivo para pacientes con infección por VIH, como tratamiento de rescate.
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (equivalente a tenofovir disoproxil 245 mg)	Pacientes que cumplan los criterios de inclusión al protocolo y criterios definidos de resistencia posterior a utilizar el esquema triasociado inicial.

Fuente: Lista Oficial de Medicamentos (CCSS), 2014.

En la Caja Costarricense del Seguro Social se utilizan, aparte de los medicamentos mencionados en la tabla anterior, la Retravirina, Saquinavir, Dolutegravir y Estavudina, que son no LOM y que se administran a pacientes que han presentado resistencias.

Internacionalmente se utilizan otros fármacos aparte de estos para los esquemas de la terapia antirretroviral; entre ellos Nevirapina, Rilpivirina, Atazanavir, Fosamprenavir, Tipranavir y Efurvitida.

A nivel nacional e internacional son utilizados diferentes esquemas, dependiendo de los fármacos que se encuentren en cada país.

Tabla 12. Esquemas de fármacos antirretrovirales utilizados nacional e internacionalmente

Guía	Esquema recomendado
<p>Ministerio de Salud, Caja Costarricense del Seguro Social</p>	<p>ITINN+ 2ITIAN)</p> <p>Esquema 1: Efavirenz 600mg HS + Lamivudina 150mg c/12h + Zidovudina 300mg c/12h Esquema 2: Efavirenz 600mg HS + Lamivudina 150mg c/12h + Tenofovir 300mg c/12h Esquema 3: Efavirenz 600mg HS+ Lamivudina 150mg c/12h + Abacavir 300mg c/12h</p> <p>(IP + 2 ITIAN o ITINN)k</p> <p>Esquema 4: Lopinavir/Ritonavir 400/100mg c/12h + Lamivudina + Zidovudina o Tenofovir o Abacavir</p> <p>*Esquema 4 es recomendado para mujeres con potencial de quedar embarazadas</p>
<p>GeSida</p>	<p>(2 ITIAN + 1 INI) (2 ITIAN + 1 ITINN) (2ITIAN + 1IP)</p> <p>Esquema 1: Abacavir + Lamivudina + Dolutegravir Esquema 2: Tenofovir/Emtricitabina + Dolutegravir Esquema 3: Tenofovir/Emtricitabina + Raltegravir Esquema 4: Tenofovir/Emtricitabina/Eviltegravir/Cobicistat</p>
<p>Organización Mundial de la Salud</p>	<p>Esquema 1: Zidovudina o Tenofovir + Lamivudina o Emtricitabina + Efavirenz o Nevirapina Esquema 2: Zidovudina + Lamivudina + Nevirapina Esquema 3: Zidovudina o Tenofovir + Lamivudina o Emtricitabina + Efavirenz Esquema 4: Tenofovir + Lamivudina o Emtricitabina + Efavirenz</p>
<p>EACS</p>	<p>(2 ITIAN + INI)</p> <p>Esquema 1: Abacavir/Lamivudina/ Dolutegravir 600/300/50mg, 1 comprimido qd (Triumeq) Esquema 2: Tenofovir/Emtricitabina 300/200mg 1 comprimido qd + Dolutegravir 50mg 1 comprimido qd Esquema 3: Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz/c 200/150/150mg, 1 comprimido qd Esquema 4: Tenofovir/Emtricitabina 300/200mg, 1 comprimido qd + Raltegravir 400mg 1 comprimido bid (Descovy + Raltegravir)</p> <p>(2 ITIAN + 1 ITINN)</p>

Esquema 1: Tenofovir/Emtricitabina/Rilpivirina 300mg 200/25mg , 1 comprimido qd (Complera)

(2 ITIAN + IP/r)

Tenofovir/Emtricitabina 300/200mg, 1 comprimido qd + Darunavir 800mg 1 comprimido qd + Ritonavir 100mg 1 comprimido qd

Fuente: Ministerio de Salud (CCSS) Norma Nacional para la atención de personas con VIH/sida, (2013).

Solano, A., León, M., Messino, A., Vargas, C., Boza, R., Porras, O., (2012). Recomendaciones para uso de la terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica.

Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (2017).

Organización Mundial de la Salud. (2010). Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes.

Sociedad Clínica Europea del Sida (EACS). (2015).

A pesar de que los esquemas recomendados en las diferentes guías no son exactamente los mismos, se basan en el mismo principio; se deben dar al menos tres medicamentos antirretrovirales en conjunto dirigidos al menos contra dos blancos diferentes de acción.

En la mayoría de los casos se inicia entonces con dos Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleosido/nucleótido junto a un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleosido. Otro aspecto que comparten estos esquemas es que nunca se deben combinar Zidovudina + Didanosina, Didanosina + Estavudina, Didanosina + Tenofovir.

La OMS recomienda que en los esquemas de primera línea se deba empezar con Zidovudina o Tenofovir, y plantea que los diferentes países deberán establecer las medidas necesarias para reducir / eliminar el uso de Estavudina en regímenes de primera línea debido a su toxicidad ya conocida. Nuestro país se ajusta a esta medida, ya que en ningún esquema propuesto se recomienda empezar con este fármaco. (OMS, 2016, párr. 6).

En el esquema utilizado para mujeres embarazadas se debe recordar que estas no deben recibir Efavirenz, ya que existe el riesgo de teratogenicidad en el primer trimestre; tampoco se deben utilizar Estavudina ni Didanosina, ya que existe la posibilidad de adquirir el síndrome de toxicidad mitocondrial.

Los esquemas que presentaron menor riesgo de falla terapéutica fueron Lamivudina + Zidovudina + Efavirenz y Lamivudina + Zidovudina + Nevirapina, y coinciden con ser parte de los sugeridos para ser utilizados como primera línea por la Organización Mundial de la Salud; mientras que con los esquemas Lamivudina + Abacavir + Lopinavir/Ritonavir y Lamivudina + Didanosina + Lopinavir/Ritonavir mostraron mayor riesgo de fracaso de tratamiento. (Machado, Vidal, 2013, p. 780).

El esquema Lamivudina + Abacavir + Efavirenz se asoció con menor riesgo de falta de adherencia, y es uno de los esquemas de elección para comenzar el tratamiento según la OMS. (Machado, Vidal, 2013, p. 779).

Es quizás con los esquemas propuestos por la guía EACS, con la que se puede observar mayor diferencia entre los fármacos utilizados, debido a que en Europa hay más disponibilidad de combinaciones, mientras que en Costa Rica hasta el día de hoy se utilizan mayormente las siguientes combinaciones: Stribild y Kaletra.

En la actualidad, una de las metas en cuanto a la terapia antirretroviral ha sido simplificar el tratamiento tanto en el número de toma diaria como en la cantidad de medicamentos. Desde hace varios años las industrias farmacéuticas trabajan para mejorar la adhesión de los pacientes con VIH a sus tratamientos a través de esquemas más fáciles de tomar y con menos restricciones; es por esto que se ha estado trabajando en las combinaciones de fármacos antirretrovirales.

En el siguiente cuadro se detallan las combinaciones de antirretrovirales aprobados por la FDA.

Tabla 13. Combinaciones de antirretrovirales aprobados por la FDA

Nombre genérico	Marca comercial	Fecha de autorización por la FDA
Abacavir + Lamivudina (sulfato de abacavir/lamivudina, ABC/3TC)	Epzicom	2 de agosto del 2004
Abacavir + Dolutegravir+ Lamivudina (sulfato de abacavir/dolutegravir sódico /lamivudina, ABC/DTG/3TC)	Triumeq	22 de agosto del 2014
Abacavir + Lamivudina + Zidovudina (sulfato de abacavir/lamivudina/zidovudina, ABC/3TC/ZDV)	Trizivir	14 de noviembre del 2000
Atazanavir + Cobicistat (sulfato de atazanavir/cobicistat, ATV/COBI)	Evotaz	29 de enero del 2015
Darunavir + Cobicistat (Etanolato de darunavir/cobicistat, DRV/COBI)	Prezcobix	29 de enero del 2015
Efavirenz + Emtricitabina y Fumarato de disoproxilo de tenofovir (Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir, efavirenz/ Emtricitabina/tenofovir DF,EFV/FTC/TDF)	Atripla	12 de julio del 2006
Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabina + Fumarato de Alafenamida de Tenofovir (Elvitegravir /Cobicistat /Emtricitabina /Alafenamida de Tenofovir, EVG /COBI/ FTC/TAF)	Genvoya	5 de noviembre del 2015
Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabina + Fumarato de disoproxilo de tenofovir (QUAD, EVG/COBI/FTC/TDF)	Stribild	27 de agosto del 2012
Emtricitabina + Rilpivirina + alafenamida de tenofovir (emtricitabina / clorhidrato de rilpivirina / alafenamida de tenofovir, emtricitabina /	Odefsey	1 de marzo del 2016

clorhidrato de rilpivirina / fumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina / clorhidrato de rilpivirina/ TFV alafenamida, emtricitabina / rilpivirina / TFV alafenamida, emtricitabina / rilpivirina / fumarato de alafenamida de tenofovir, FTC / RPV / TAF)		
Emtricitabina + Rilpivirina + Fumarato de disoproxilo de tenofovir (emtricitabina / clorhidrato de rilpivirina / fumarato de disoproxilo de tenofovir, emtricitabina / rilpivirina / tenofovir, FTC / RPV / TDF)	Completra	10 de agosto del 2011
Emtricitabina + Fumarato de alafenamida de tenofovir (emtricitabina / tenofovir AF, emtricitabina / alafenamida de tenofovir, FTC / TAF)	Descovy	4 de abril del 2016
emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir (emtricitabina / tenofovir, FTC / TDF)	Truvada	2 de agosto del 2004
Lamivudina + Zidovudina (3TC/ZDV)	Combivir	27 de septiembre de 1997
Lopinavir + Ritonavir (Lopinavir reforzado con Ritonavir, LPV/r, LPV/RTV)	Kaletra	15 de septiembre del 2000

Fuente: Administración de Alimentos y Medicamentos (2017).

En Costa Rica, la CCSS se manejan en la mayoría de los casos dos antirretrovirales combinados hasta la fecha, el Stribild y Kaletra.

Kaletra es un fármaco que contiene dos medicamentos en un solo comprimido, Lopinavir y Ritonavir, ambos inhibidores de la proteasa, evitan la multiplicación del VIH y pueden reducir la concentración del virus en el cuerpo. Se usa siempre junto con otros medicamentos para el VIH. Se pueden administrar en presencia o ausencia de alimentos; no se requiere hacer ajuste de dosis en pacientes embarazadas o en el periodo de postparto. (InfoSida, 2016, p. 3).

Por último, Stribild es un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH, por lo que no debe utilizarse con otros medicamentos para este virus. Contiene los medicamentos Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabina y Tenofovir. Generalmente se toma solamente una vez al día. (InfoSida, 2016, p. 3).

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Este capítulo se inicia con el desarrollo de las conclusiones, las cuales se obtuvieron después de realizar la investigación. Posteriormente se hará referencia a recomendaciones que se piensa generarán beneficios en un futuro a los profesionales en ciencias de la salud y población en general.

Conclusiones

El sistema inmune es el que se ve más afectado con el virus del (VIH), específicamente las células CD4, las cuales al activarse en respuesta a la agresión aumentan la replicación viral. La etapa más avanzada de esta infección es lo que se conoce como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

No existe un tratamiento para curar esta infección, pero se ha logrado, mediante el tratamiento antirretroviral, que los pacientes con esta patología tengan una mejor calidad de vida durante muchos años.

Existen seis diferentes clases de medicamentos antirretrovirales los cuales actúan mediante diferentes mecanismos de acción, dentro de los que se encuentran antagonistas de CCR5, inhibidores de fusión, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosido, inhibidores de la integrasa e inhibidores de la proteasa.

Una de las consideraciones más importantes que se deben tomar en cuenta de los medicamentos antirretrovirales son sus efectos secundarios; estos se presentan frecuentemente y tienen una gravedad moderadamente alta. De todos los esquemas de terapia antirretroviral, los que contienen Tenofovir son los que presentan mayor toxicidad renal.

Las interacciones farmacológicas de los antirretrovirales y del resto de la medicación son un aspecto importante a considerar, ya que la eficacia de estos fármacos puede verse afectada positiva o negativamente y repercutir en el abandono del tratamiento.

Los inhibidores de proteasa son los que tienen mayor potencial de interacciones, seguidos de los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos y por último, los análogos de nucleótidos.

Conocer los mecanismos de acción, efectos secundarios e interacciones de los diferentes antirretrovirales es de suma importancia para escoger el mejor esquema de tratamiento para cada paciente.

Los esquemas de antirretrovirales se basan en el uso de al menos tres antirretrovirales dirigidos contra al menos dos blancos de acción. Se deben iniciar paralelamente y no deben ser prescritos esquemas incompletos ni parciales.

En la mayoría de los casos se inician los esquemas antirretrovirales con dos Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleosido/nucleótido junto a un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleosido.

Costa Rica maneja esquemas de tratamiento antirretroviral muy similares a los utilizados internacionalmente, y existe bastante información sobre la manera de abordar la terapia de estos pacientes.

Se debe eliminar Estavudina en los regímenes de primera línea, debido a su toxicidad conocida.

En Costa Rica se manejan los mismos antirretrovirales que se utilizan internacionalmente, excepto la Nevirapina, Rilpivirina, Atazanavir, Fosamprenavir, Tipranavir y Efavirenz.

En Costa Rica solamente se manejan hasta el día de hoy en la mayoría de los casos dos antirretrovirales combinados Lopinavir/Ritonavir y Efavirenz, Cobicistat, Emtricitabina y Tenofovir.

Los pacientes que reciben la terapia antirretroviral no logran alcanzar una supresión completa en la carga viral, debido a la dificultad para adherirse por factores como aparición de efectos indeseables, interacciones entre medicamentos y resistencias. Estos pacientes deben cambiar por combinaciones de antirretrovirales diferentes, siendo entonces manejados con esquemas más agresivos, que incluyen mayor número de medicamentos.

El alto costo de la terapia antirretroviral y su eficacia exigen un estrecho seguimiento para conseguir la efectividad y eficiencia deseada. Es fundamental el papel de los farmacéuticos en este sentido para alcanzarla, mediante la individualización de los esquemas de tratamiento.

Recomendaciones

Es importante concientizar a la población en el adecuado uso de los medicamentos antirretrovirales y recalcar la importancia de la adherencia a estos esquemas.

Advertir a los pacientes acerca de los efectos secundarios que pueden llegar a presentar con la terapia antirretroviral.

Los profesionales de salud, especialmente los farmacéuticos, deben estar en constante estudio acerca de las interacciones y efectos secundarios de los antirretrovirales y los nuevos mecanismos de acción para poder ofrecer una atención de calidad.

A los médicos basarse siempre en las guías de terapia antirretroviral para abordar correctamente a los pacientes, dependiendo de la idiosincrasia de cada persona, para tener el mínimo de efectos adversos e interacciones entre medicamentos.

Médicos, farmacéuticos, enfermeros entre otros, deben trabajar en equipo para evitar cualquier tipo de discrepancia en el abordaje de los pacientes con VIH/Sida.

REFERENCIAS

- Alonso, M., Gómez, J., Santaloria, F., Rodríguez, F., Rodríguez, E., Rodríguez, M., Durán, C. (2000). Eficacia del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de 807 pacientes. *Medicina Clínica* [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(00\)71601-0](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(00)71601-0).
- Alvarado, E (2004). Análisis de Factores que inciden en la Adherencia al Tratamiento Antirretroviral en personas portadoras del VIH/SIDA. (Tesis para optar por el grado de licenciatura en Farmacia. Universidad internacional de las Américas, Costa Rica.
- Ballester, J., Macías, C. (2003). *El sistema inmunológico: comentarios de interés básico*. Cuba. ISSN 1561-2996.
- Bernal, F. (2016). Farmacología de los antirretrovirales. Chile. *Rev. Med. Clin. Con DLS-* 2016;27(5)682-697.
- Brunton, L (2007). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. México: McGraw-Hill.
- Caja Costarricense del Seguro Social. Norma para la atención de pacientes con VIH/Sida. Recuperado de http://www.paho.org/pan/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publications&alias=276-normas-para-la-atencion-integral-a-las-personas-con-vih-1&Itemid=224
- Clapé-Laffita, O. (2013). Estrategias farmacológicas para facilitar la adherencia a la terapia antirretroviral altamente activa. *Med. Inst. Mex. Soc.* 2013; 51(2):200-3.
- Español, T., Sauleda, S. (2017). Respuesta inmunológica frente a la infección por el VIH. *Arch Bronconeumol* 1992: 28:27-31.
- Espinoza, A. (2006). Tendencias y factores de riesgo del VIH-SIDA en Costa Rica, 1983 al 2001. ISSN 1409-1429.

Food and Drug Administration (FDA).(2015). Recuperado de <https://www.google.com/#q=FDA+VIH>

Florez, J. (2008). Farmacología Humana. Elsevier España, S.L

Guevara, M., Castellanos, R., Robinson, R., Loida, CM. (2002). El sistema inmune en los estados de salud y enfermedad. Instituto Superior de Ciencias Médicas. MEDISAN 2002;6(1):60-68.

Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH (ARV). (2013). Recuperado de http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/principal/Guia_ARV_2014V8.pdf

Guía InfoSida. Recuperado de <http://www.infosida.es/#>

Guía de tratamiento antirretroviral. (2017). Tratamiento antirretroviral. Recuperado de http://www.gesida-seimc.org/guias_clinicas.php?mn_MP=406&mn_MS=407

Guía Clínica European AIDS Clinical Society (EACS) Versión 8.0 (2015). Recuperado de <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

Lamotte, J. (2014). Infección por VIH/sida en el mundo actual. MEDISAN 2014; 18(7):117.

Longo, D., Kasper, D., Jameson, J., Fauci, A., Hauser, S., Loscalzo, J. (2012). Harrison Principios de medicina interna. Volumen 1. Mc Graw Hill.

Machado, J., Vidal, J. (2013). Evaluación de la respuesta y seguridad a diferentes esquemas de tratamiento antirretroviral en Colombia. ISSN 0124-8146.

Martínez, J., Mueses, H., Galindo, P., Agudelo, J., Galindo, J. (2008-2010). Resistencia a fármacos en pacientes en tratamiento antirretroviral Cali, Colombia, 2008-2010. doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i4.1462>.

Ministerio de Salud, Caja Costarricense del Seguro Social [CCSS], 2013. Norma para la atención de personas con VIH/Sida.

- Montoya, C., Moeno, M., Rugeles, M. (2006). Reacciones y alteraciones del sistema inmune durante la infección por el VIH-1. *Infectio* 2006; 10(4): 250-265.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2016). Nuevas directrices sobre el VIH/SIDA. Recuperado de <http://www.who.int/hiv/es/>
- Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA). (2015) Recuperado de <https://www.google.com/#q=ONUSIDA>
- Rabeiro, C., Martínez, A., Gravier, R., Bermúdez, Y., Gil del Valle, L. (2015). Abacavir: una revisión actualizada sobre sus propiedades y aplicaciones. ISSN 1561-2988.
- Rodríguez, I., Salgado, D., Dardón, M., Orozco, M., Hernández, O (2016). Efectos secundarios del tratamiento antirretroviral y apego en pacientes con VIH de dos instituciones públicas. Artículo Original. *Med. in Méx.* 2016 julio;32 (4):396-406.
- Romo, J., Salido, F. (1997). SIDA manejo del paciente con VIH. Editorial El Manual Moderno, S.A de C.V. México D.F.
- Sánchez, C (2001). Adherencia al tratamiento antirretroviral que reciben los pacientes VIH/Sida del hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia (HCG). (Tesis doctoral). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Serrano, J.I. (2011). Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. *Farm Hosp.*2011;35(1):36-46.
- Solano, A., León, M., Messino, J., Vargas. C., Boza. R., Porras. O. (2012). Recomendaciones para el uso de la terapia antirretroviral en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica. San José.
- Torruco, Uri. (2016). Infección por VIH y Sida, dos mundos que se apartan. Vol. 59 N. 2016.

- Troya, J., Bascuñana, J. (2016). Safety and Tolerability: Current Challenges to Antiretroviral Therapy for the Long-Term Management of HIV infection. *Rev. Pub. Med.* 2016; 18:127-37.
- Vanegas, D., Acevedo, L., Díaz, F., Velilla, P. (2014). Resistencia a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas. *Rev. CES Med.* 2014; 28(1):91-106.
- Varela, M., Gómez, O., Mueses, H., Galindo, J., Tello, I. (2013). Factores relacionados con la adherencia al tratamiento farmacológico para el VIH/Sida. Artículo original *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2013;29 (1):83-95.