

**POLICLÍNICO UNIVERSITARIO  
"ASDRÚBAL LÓPEZ VÁZQUEZ"  
GUANTÁNAMO**

**SEMIOLOGÍA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS  
ANTIRRETROVIRALES UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE  
PACIENTES VIVIENDO CON VIH/SIDA**

Dra. Lázara Limonta Hernández<sup>1</sup>, Dr. Fidel Creagh Bandera<sup>2</sup>.

*1 Máster en Urgencias Médicas. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instructor.*

*2 Máster en Epidemiología. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.*

---

**RESUMEN**

Se realiza un estudio bibliográfico actualizado sobre las características semiológicas de las reacciones adversas a los antirretrovirales, utilizados en el tratamiento de los pacientes viviendo con VIH/sida en Cuba, la cual se expone en tablas para facilitar su comprensión. Se propone una clasificación sencilla de las mismas, de fácil utilización por los Grupos Básicos de Salud (GBT) en la comunidad y por estudiantes de las ciencias médicas en formación.

**Palabras clave:** reacciones adversas, antirretrovirales, VIH/sida.

---

**INTRODUCCIÓN**

La definición más común de reacción adversa a medicamento es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS): Toda respuesta lesiva, y no deseada, que se presenta a las dosis habitualmente utilizadas en la especie humana para el tratamiento, profilaxis o diagnóstico de las enfermedades. En fin es aquel o aquellos efectos no buscados que aparecen a dosis terapéuticas; por lo que se excluye, según esta definición, la toxicidad asociada al uso de fármacos en humanos, el de las llamadas intoxicaciones medicamentosas, que se

producen cuando el paciente, accidentalmente o no, ingiere una cantidad mayor de la recomendada. En estos casos es habitual decir que se produce una sobredosificación.

En fin, las reacciones adversas tienen lugar en un paciente o grupo de pacientes determinados lo cual no supone un mal uso del medicamento, ya que toda sustancia activa, no solo que es eficaz, por el hecho de serlo, es susceptible de provocar en mayor o menor número de ocasiones estos efectos indeseados.

Toda sustancia activa demuestra, antes y después de su salida al mercado como medicamento no solamente que es eficaz, sino que además es segura; en el caso del sida, que tiene alta letalidad, es muy relativo este concepto de seguridad.

## **DESARROLLO**

### **CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS**

Son variadas las clasificaciones de las reacciones adversas, según la propuesta hecha por Carvajal García-Pando y Martín Arias, a partir de una clasificación ya clásica (Rawlins y Thompson, 1977) de donde salen las 2 primeras categorías, mientras que las otras dos corresponden a la clasificación de Park y Coleman, 1988; aún más reciente. Estas corresponden a las primeras letras de las palabras inglesas que definen cada tipo de reacción:

**Tipo A.** Proviene de la palabra inglesa *augmented* (aumentada); se trata de aquellas reacciones que se producen como consecuencia de un exceso de una o varias acciones farmacológicas de la sustancia en cuestión. Son reacciones por lo tanto dependiente de la dosis, desde el punto de vista clínico puede decirse que son esperables. Un ejemplo de estas reacciones lo constituye la intolerancia gastrointestinal producida por los inhibidores de las proteasas, la zidovudina y la didanosina.

**Tipo B.** De *bizarre* (extraño, raro). Son reacciones raras que aparecen de forma inesperada, son poco frecuentes y más graves que las anteriores, no están relacionadas con la dosis, incluso pueden aparecer a dosis subterapéuticas; un ejemplo de este grupo es la necrólisis tóxica epidémica que se reporta tras el uso de nevirapine. En este grupo se incluyen las reacciones de idiosincrasia debidas a características específicas del paciente, en ocasiones condicionada de forma genética.

**Tipo C.** Proviene de *chronic* (crónica). Son aquellas reacciones que suceden tras una exposición prolongada al fármaco, es decir que

aparecen tras la administración continuada durante meses, o incluso años del medicamento, ejemplo de este grupo es la atrofia grasa por administración prolongada de d4t.

**Tipo D** o reacciones retardadas. La palabra *delayed* significa retraso, es decir aquellas reacciones que ocurren tiempo después de la exposición al fármaco, ejemplo de este grupo está la supresión medular en el paciente tratado con zidovudina (AZT). Aquí se incluyen además la teratogenia y la carcinogénesis.

A pesar de mencionar varios de los mecanismos de producción, muchas veces resulta inexplicable por qué una reacción se produce en un paciente y no en otro.

Antes de 1996, los únicos antirretrovirales disponibles para el tratamiento de la infección por VIH eran los nucleósidos análogos: zidovudina (AZT); didanosina (ddI); zalcitabina (ddC); stavudina (d4T); y lamivudina (3TC). Cada uno de estos medicamentos cuando se usa solo (monoterapia) es moderadamente efectivo en retrasar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, actualmente muchos estudios indican que la combinación de varios nucleósidos análogos y la adición de inhibidores de proteasa parece ser un régimen más efectivo que la monoterapia. De esta manera, los regímenes que combinan 3 ó más antirretrovirales y que incluyen un inhibidor de proteasa se están convirtiendo en una recomendación estándar para muchos especialistas en la atención a pacientes de VIH/sida.

El descenso de la morbilidad y la mortalidad es especialmente espectacular desde la introducción del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA). Muchos estudios realizados indican que la introducción de este tipo de tratamiento es responsable de la disminución marcada en la incidencia y mortalidad por sida en el mundo desarrollado. Sin embargo, también es cierto que en muchos casos la aplicación del TARGA está asociada con una considerable morbilidad, dificultades con la adherencia, interacciones adversas de medicamentos, resistencia, y daños en potencia a la calidad de vida de los pacientes. Muchos son los aspectos polémicos relacionados con el uso de esta terapia.

## **CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIRRETROVIRALES**

### *a) Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.*

- Zidovudina (AZT o Retrovir)
- Didanosina (ddI o Videx)
- Zalcitabina (ddC o Hivid)
- Stavudina (d4T o Zerit)

- Lamivudina (3TC o Epivir)
- Abacavir ( Ziagen)
- Lamivudina+ Zidovudina (Combivir)
- Zidovudina+ Lamiduvina +Abacavir (Trizivir)

*b) Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.*

- Nevirapina (Viramune)
- Delaviridina (Rescriptor)
- Ateviridina
- Efavirenz (Sustiva)

*c) Inhibidores de las proteasas*

- Saquinavir (Invirase)
- Indinavir (Crixivan)
- Ritonavir (Norvir)
- Nelfinavir (Viracept)
- Amprenavir (Agenerase)
- Lopinavir+ Ritonavir (Kaletra)

El Centro Internacional de Educación y Entrenamiento en VIH (International Training and Education Center on HIV I- TECH) ofrece una clasificación de las reacciones adversas a los antirretrovirales (reacciones adversas que amenazan la vida o mortales, reacciones adversas graves o serias, reacciones adversas variadas o misceláneas), expone sus características para facilitar su identificación y tratamiento oportuno; en la tabla 1, se ofrecen las características de las reacciones adversas más frecuentes a los antirretrovirales teniendo en cuenta estos criterios.

Tabla 1. Reacciones adversas a los agentes antirretrovirales.

<b>Reacciones adversas que amenazan la vida</b>	
<b>Necrosis Hepática</b>	
<b>Agente</b>	<b>Nevirapine</b>
Síntomas y signos	Síntomas respiratorios agudos con síntomas gastrointestinales, fiebre, rash cutáneo (50 %), la necrosis hepática se presenta de 6 a 18 semanas después de su uso, eosinofilia y síntomas sistémicos
Frecuencia	De 1 al 2 % en ambos sexos, 11% en mujeres con síntomas

	de hepatitis y CD4 mayor de 250 células/mm <sup>3</sup> y en el 6 % de los Hombres con CD4 mayor de 400.
Monitorizar	Enzimas Hepáticas 2, 4, 8, 12, 16 semanas, luego c/3 meses.
Conducta	Inmediatamente suspender tratamiento, esteroides, antihistamínicos.
<b>Cutáneas: Síndrome de Steven – Johnson y necrolisis tóxica - epidémica</b>	
Agente	Nevirapine, menos frecuente ddI, AZT, indinavir, Abacavir, Kaletra.
Síntomas y signos	En las primeras semanas: Fiebre, mialgia, rash cutáneo con ampollas.
Frecuencia	Nevirapine 0.5 – 1 %, efavirens 0.1%
Monitorizar	Cuidados extremos con el paciente
Conducta	Descontinuar el tratamiento, tratamiento de las lesiones en piel, el uso de esteroides es controversial.
<b>Acidosis láctica</b>	
Agente	d4T, ddI, AZT, por largo tiempo de tratamiento
Síntomas y signos	Síntomas Gastrointestinales, decaimiento, Fatiga, fallo múltiple de órganos, pancreatitis, fallo respiratorio
Frecuencia	1 a 10 x 1000 pacientes al año
Monitorizar	Síntomas, no determinar los niveles de lactato de rutina, solo si clínicamente se sugiere, determinar Ionograma, hallar el anion gap
Tratamiento	Descontinuar el uso. Ventilación, diálisis; la recuperación del enfermo puede tardar meses.
<b>Hipersensibilidad</b>	
Agente	Abacavir
Síntomas y signos	En orden de importancia: Fiebre alta, rash cutáneo difuso,

	náuseas, dolor de cabeza, diarreas, artralgias, faringitis, disnea,
Frecuencia	Del 4 al 9 % de los pacientes que toman Abacavir; está descrita la predisposición genética en varios pacientes.
Monitorizar	Cuidados del paciente, esta reacción suele progresar con la administración de una nueva dosis.
Tratamiento	Los síntomas resuelven luego de discontinuar el uso.
<b>Reacciones adversas serias</b>	
<b>Pancreatitis</b>	
agentes	ddI, d4T, 3TC en niños
Síntomas y Signos	Dolor abdominal con amilasa y/o Lipasa elevada
Frecuencia	ddI 1- 7%. Es más frecuente si se asocia con factores de riesgo: alcoholismo, historia personal de pancreatitis, dosis inadecuada de d4T y ddI
Tratamiento	Ingreso en cuidados intensivos, tratamiento medicamentoso de la Pancreatitis aguda.
<b>Litiasis Renal</b>	
Agente	Indinavir
Síntomas y signos	Cólico nefrítico, dolor abdominal, hematuria, piuria y cristales en test de orina
Frecuencia	5- 35% en pacientes bajo tratamiento
Monitorizar	Test de orina, función renal c/ 3-6 meses
Tratamiento	Hidratación positiva, discontinuar el uso del medicamento.
<b>Supresión medular</b>	
Agente	Zidovudina
Síntomas y signos	Neutropenia, anemia después de varios meses o semanas
Frecuencia	Anemia 1- 4%, neutropenia 2-8%

Monitorizar	Función Hemática c/ 3 meses
Tratamiento	Transfusión de glóbulos, plaquetas, discontinuar el uso de AZT.
<b>Transaminasemia</b>	
Agentes	Inhibidores de las proteasas IP Nucleósidos análogos
Síntomas y signos	En ocasiones es asintomática, excepto cuando está asociado el Nevirapine, puede estar asociada acidosis láctica con Esteatosis, Elevación de las transaminasas no explicada en ocasiones (hepatitis B y C)
Frecuencia	8 - 15 %
Monitorizar	TGP c/3meses
Tratamiento	Causal
<b>Reacciones Adversas</b>	
<b>Misceláneas</b>	
<b>Intolerancia Gastrointestinal</b>	
Agentes	Todos los inhibidores de las proteasas, AZT, ddI
Síntomas y signos	Nauseas, vómitos, diarreas; comienzan con la primera dosis.
Frecuencia	Común
Monitorizar	Cuidados Generales del paciente
Tratamiento	Sintomático, puede mejorar con la comida
<b>Neuropatía Periférica</b>	
Agentes	ddI, d4T y ddC
Síntomas y signos	Parestesias y dolor en miembros inferiores de semanas a meses con el tratamiento
Frecuencia	10-30% ( o más) basado en la duración
Monitorizar	Cuidados generales del paciente
Tratamiento	Descontinuar el uso del agente implicado, tratamiento sintomático, reversible si se detiene tempranamente el tratamiento, tratamiento del dolor.

<b>Rash</b>	
	Nevirapine, efavirenz- 15 %, amprenavir- 20 %, Abacavir- 5%
Monitorizar	Cuidados generales del paciente
Síntomas y signos	Lesiones maculopapulares y prurito.
Tratamiento	Causal y de las complicaciones.
<b>Toxicidad del SNC</b>	
Agente	Efavirenz.
Síntomas y signos	Síndrome del desconectado, con malos sueños, somnolencia, disminución de la concentración y atención. Comienza con la primera dosis, puede predisponer a la depresión por largo período de tratamiento.
Frecuencia	Mayor del 50 %.
Monitorizar	Cuidados generales del paciente
Tratamiento	Usualmente resuelve en 2 ó 3 semanas.
<b>Insulinorresistencia</b>	
Agente	Inhibidores de la proteasa, generalmente Indinavir.
Síntomas y signos	Síntomas de diabetes, hiperglicemia.
Monitorizar	Glicemia periódica los 3 primeros meses, luego c/ 3 ó 6 meses.
Tratamiento	Dieta, ejercicios, metformin, quizás necesite insulina, depende del paciente. No usar drogas que interactúen con los IP.
<b>Hiperlipidemia</b>	
Agente	Inhibidores de las proteasas (excepto Atazanavir ) y d4T
Síntomas y signos	Incrementa colesterol y triglicéridos.
Frecuencia	Variable.
Tratamiento	Tratamiento de la hipercolesterolemia, considerar cambio de terapia.
<b>Atrofia grasa</b>	
Agente	D4T.
Síntomas	Se puede apreciar alrededor de la



	boca, extremidades y región glútea.
Frecuencia	Común, con larga duración del tratamiento.
monitorizar	Detectarla a tiempo para salvar la imagen del paciente.
Tratamiento	Descontinuar el uso de d4T.
<b>Acumulación de Grasas</b>	
Agente	Inhibidores de las proteasas.
Síntomas y signos	Incrementa la grasa abdominal, talla de las mamas, joroba de búfalo.
Frecuencia	20 – 80 % de los pacientes con triple terapia.
Monitorizar	Detectarla a tiempo para salvar la imagen del paciente.
Tratamiento	Régimen dietético, cambio de terapia, cirugía estética de ser necesaria.

## **CONSIDERACIONES FINALES**

Existen evidencias del impacto del tratamiento con combinaciones de antirretrovirales, en la disminución de la incidencia de las enfermedades oportunistas y la mortalidad por sida, debido al efecto antirretroviral sostenido que muestran muchas de estas drogas. Sin embargo, se observan también reacciones adversas que dificultan la adherencia de muchos pacientes al régimen, lo que trae aparejada la posibilidad de la aparición y transmisión de resistencia cruzada a estos medicamentos. Aportamos más cuando conocemos de estas reacciones y juntos a nuestros pacientes las enfrentamos oportunamente y le brindamos otras posibilidades terapéuticas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Astuvilca J, Arce-Villavicencio Y. Incidencia y Factores asociados con las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral inicial en pacientes con VIH. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2007; 24(3): 218-24.
2. Bauer LO, Ceballos NA, Shanley JD, Wolfson LI. Sensorimotor dysfunction in HIV/AIDS: effects of antiretroviral treatment and comorbid psychiatric disorders. AIDS [Internet]. 2005[Citado 26 de

- Mayo 2006]; 19(5): [Aprox. 24 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utils/lofref.fcgi?PrId=3494&uid=15764855&db=pubmed&url=http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=15764855>
3. Baylor MS, Johann- Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defc Syndr*. 2004; 35(5):538- 9
  4. Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000; 356: 1423-30.
  5. Carvajal García- Pando Alfonso, Martín Arias Luis H. Reacciones Adversas a los medicamentos. En: *Introducción a la Farmacología Clínica*. Colombia: Laboratorios Menarini; 1997.
  6. Cervero-Jiménez M, Torres-Perea R, Ruiz-Capillas JJ, del Álamo M, Agud JL, Solís J, et al. Factors predicting the failure of interruption of highly active antiretroviral treatment (HAART) in HIV-infected patients. *Enferm Infecc. Microbiol Clin [Internet]*. 2005[Citado 26 de mayo 2006]; 23(4): [Aprox. 17p]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utils/lofref.fcgi?PrId=3145&uid=15826544&db=pubmed&url=http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed\\_full?inctrl=05ZI0106&rev=28&vol=23&num=4&pag=202](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utils/lofref.fcgi?PrId=3145&uid=15826544&db=pubmed&url=http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05ZI0106&rev=28&vol=23&num=4&pag=202)
  7. Colebunders R, Zolfo M, Lynen L. Severe dyshidrosis in two patients with HIV infection shortly after starting highly active antiretroviral treatment. *Dermatol Online J[Internet]*. 2005 [Citado 26 de mayo 2006]; 11(2): [Aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utils/lofref.fcgi?PrId=3013&uid=16150239&db=pubmed&url=http://dermatology.cdlib.org/112/correspondence/dyshidrosis/zolfo.html>
  8. Corraliza Santos E, Fuertes Martín A. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales: Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *An Med Interna (Madrid)*. 2006; 23(7).
  9. Currier JS, Havlir DV. Complications of HIV disease and antiretroviral therapy. *Top HIV Med [Internet]*. 2005[Citado 26 de mayo 2006]; 13(1) [Aprox. 23p]. Disponible en: <http://www.iasusa.org/pub/topics/2005/issue1/16.pdf>
  10. Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez E, Miró JM, Domingo P, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002; 34 : 838-46.

11. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 130.
12. Jhon G, Bartlett MD. Pocket Guide. Adult HIV/ AIDS Treatment. 2006.
13. Lucas GM, Griswold M, Gebo KA, Keruly J, Chaisson RE, Moore RD. Illicit drug use and HIV-1 disease progression: a longitudinal study in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Epidemiol*. 2006; 163(5):412-20.
14. Martín MT, Cacho E, López E, Codina C, Tuset M, Lazzari E, et al. Reacciones adversas del tratamiento antiretroviral: relación entre los síntomas percibidos y el cumplimiento terapéutico. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129:127–33.
15. Morris A, Masur H, Huang L. Current issues in critical care of the human immunodeficiency virus-infected patient. *Crit Care Med*. 2006; 34(1):42-9.
16. Cuba. MINSAP. Centro para el desarrollo de la Farmacología. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: ECIMED; 2006.
17. Cuba. MINSAP. Programa Nacional de Prevención de las ITS-VIH/sida. Dirección Nacional del PAMI. Manual para la prevención de la Transmisión Materno- Infantil del VIH. La Habana : ECIMED; 2007.
18. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Cozzi Lepri A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results for a single treatment centre. *AIDS*. 2001; 15: 185-94.
19. Nassiri R. Avoiding antiretroviral-associated cytopenias. *J Am Osteopath Assoc* [Internet]. 2006 [Citado 13 de Junio 2006]; 106(3):[Aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.jaoa.org/cgi/content/full/106/3/111?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&author1=++Nassiri+R.++&fulltext=antiretroviral+therapy&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=106&resourcetype=HWCIT>
20. Palella FJ, Chmiel JS, Moorman AC, Holmberg SD. The HIV outpatient study investigators. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS*. 2002; 16: 1617-26.

21. Pérez Subirats JL. Relación de recursos útiles sobre VIH/sida en Internet. ACIMED [Internet]. 2005[Citado 1 noviembre 2005]; 13(1):[aprox. 19 p.]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/aci/vol13\\_1\\_05/aci09105.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/aci/vol13_1_05/aci09105.htm)
22. Perú. Ministerio de Salud. Farmacovigilancia Intensiva de Medicamentos Antirretrovirales. Unidad de Investigación Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamento. Perú : CENAFIM – DIGEMID; 2006.
23. Polo R, Jose Galindo M, Martínez E, Alvarez J, Arevalo JM, Asensi V, et al. Recommendations of the Study Group for Metabolic Alterations. *Enferm Infecc Microbiol Clin*[Internet]. 2006[Citado 26 de Mayo 2006]; 24(2): [Aprox. 98p.]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utils/lofref.fcgi?PrId=3145&uid=16545318&db=pubmed&url=http://db.doyma.es/cgibin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed\\_full?inctrl=05ZI0106&rev=28&vol=24&num=2&pag=96](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utils/lofref.fcgi?PrId=3145&uid=16545318&db=pubmed&url=http://db.doyma.es/cgibin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05ZI0106&rev=28&vol=24&num=2&pag=96).
24. Sánchez Tarragó N. Régimen antirretroviral con Inhibidores de Proteasa para infecciones por VIH/sida [internet]. 2006[citado 12 Marzo de 2011]. Disponible en: [file:///C:/Trabajo/Sitios Web/My Web/bvs/rtv\\_files/rtv1099.htm](file:///C:/Trabajo/Sitios%20Web/My%20Web/bvs/rtv_files/rtv1099.htm) (1 of 13)27/01/2006.