

Efectos secundarios de los fármacos antirretrovirales

B. Roca, B. Calvo, D. Ferrer y J.M. Ventura
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General de Castellón.

En los últimos años se han producido importantes avances en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de modo que la morbilidad y la mortalidad relacionadas con este virus se han reducido drásticamente¹.

Los fármacos antirretrovirales constituyen la herramienta fundamental en el control de esta infección, si bien, para que resulten eficaces, deben emplearse en combinaciones de, al menos, tres de ellos. En la tabla I aparecen los datos fundamentales de posología de los distintos antirretrovirales, en la tabla II se resumen los efectos secundarios de los mismos y en la tabla III se describen las combinaciones más recomendables de estos fármacos.

Como los efectos secundarios de estos medicamentos son comunes y las interacciones, tanto entre ellos mismos como con otros fármacos, son frecuentes e importantes, su utilización plantea problemas clínicos en muchas ocasiones. Por ello, el adecuado conocimiento de sus características resulta fundamental para evitar complicaciones y lograr la máxima eficacia de estos tratamientos.

Revisamos en este artículo los principales efectos secundarios de los antirretrovirales existentes en la actualidad. En otras publicaciones se estudian con detalle sus importantes interacciones².

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS

Todos los medicamentos de este grupo pueden provocar, aunque raramente, un grave cuadro clínico consistente en el desarrollo de esteatosis hepática con hepatomegalia y acidosis láctica grave, que puede resultar fatal. Este proceso es más frecuente en mujeres, en pacientes obesos y en aquellos que han tomado el tratamiento durante mucho tiempo. Su presentación clínica puede ser muy variada, pero generalmente aparecen distensión o dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, pérdida de peso y astenia. Los análisis suelen demostrar, además de una elevación del ácido láctico, un incremento de las enzimas creatincinasa, láctico deshidrogenasa, transaminasas, lipasa y amilasa. Ante la aparición de este cuadro, debe suspenderse cualquier medicamento de este grupo^{3,4}.

También se ha relacionado a los medicamentos de este grupo con la lipodistrofia, un efecto secundario producido básicamente por los inhibidores de la proteasa. Se cree que los análogos de los nucleósidos ocasionan fundamentalmente lipoatrofia, o pérdida

TABLA I Datos fundamentales de posología de los distintos antirretrovirales

Grupos	Fármaco	Nombre abreviado	Nombre comercial	Dosis habitual en adultos	Interacciones con los alimentos
ITIAN	Zidovudina	AZT	Retrovir ^{b,c}	250 o 300 mg/12 h	Puede tomarse con o sin comidas
	Didanosina	Ddl	Videx	400 mg (250 mg si peso > 60 kg)/día	Puede tomarse fuera de las comidas
	Zalcitabina	DdC	Hivid	0,75 mg/8 h	Puede tomarse con o sin comidas
	Estavudina	d4T	Zerit	40 mg (30 mg si peso < 60 kg)/12 h	Puede tomarse con o sin comidas
	Lamivudina	3TC	Epivir ^{b,c}	150 mg/12 h	Puede tomarse con o sin comidas
	Abacavir		Ziagen ^c	300 mg/12 h	Puede tomarse con o sin comidas
ITINAN	Nevirapina		Viramune	200 mg/12 h	Puede tomarse con o sin comidas
	Delavirdina		Rescriptor	400 mg/8 h	Puede tomarse con o sin comidas
	Efavirenz		Sustiva	600 mg/día	Evitar tomarlo con comidas grasas
IP	Saquinavir		Invirase o Fortovase	1.200 mg/8 h	Debe tomarse con las comidas
	Ritonavir		Norvir	600 mg/12 h	Se aconseja tomarlo con las comidas
	Indinavir		Crixivan	800 mg/8 h	Debe tomarse fuera de las comidas
	Nelfinavir		Viracept	1.250 mg/12 h	Se aconseja tomarlo con las comidas
	Amprenavir		Agenerase	1.200 mg/12 h	Evitar tomarlo con comidas grasas
	Ritonavir + lopinavir		Kaletra	100 mg + 400 mg/12 h	Debe tomarse con las comidas

^aITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; ^bCombivir® incluye AZT y 3 TC; ^cTrizivir® incluye AZT, 3 TC y abacavir.

TABLA II Resumen de los efectos secundarios de los antirretrovirales

Grupo	Efectos secundarios de todo el grupo	Fármaco	Efectos secundarios de cada medicamento
ITIAN	Acidosis láctica con esteatosis hepática	Zidovudina	Anemia, macrocitosis, neutropenia, miopatía
		Didanosina	Pancreatitis, neuropatía periférica
		Zalcitabina	Neuropatía periférica, úlceras orales
		Estavudina	Neuropatía periférica
		Lamivudina	
		Abacavir	Reacción de hipersensibilidad, que puede ser fatal
ITINAN	Erupciones cutáneas	Nevirapina	
		Delavirdina	
		Efavirenz	Confusión, mareo, pesadillas
IP	Lipodistrofia, hiper glucemia, dislipemia	Saquinavir	Diarrea, náuseas, cefalea
		Ritonavir	Frecuentes. Vómitos, diarrea, parestesias, hipertrigliceridemia, etc.
		Indinavir	Hiperbilirrubinemia, nefrolitiasis
		Nelfinavir	Diarrea
		Amprenavir	Diarrea, náuseas
		Ritonavir + lopinavir	Diarrea, náuseas

^aITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa.

TABLA III Combinaciones de antirretrovirales más recomendables

Columna A	Columna B
Efavirenz	Estavudina + didanosina
Indinavir	Estavudina + lamivudina
Nelfinavir	Zidovudina + didanosina
Ritonavir + indinavir	Zidovudina + lamivudina
Ritonavir + lopinavir	
Ritonavir + saquinavir	

Se recomienda emplear un medicamento o una combinación de la columna A con una combinación de la columna B.

del tejido adiposo subcutáneo, mientras que los inhibidores de la proteasa provocan no sólo lipotrofia, sino también la acumulación anormal de grasa subcutánea⁵.

Cada uno de los fármacos de este grupo posee, además, otros efectos secundarios peculiares de cada uno de ellos, como veremos a continuación.

Zidovudina

Este medicamento, aparecido a finales de la década de los ochenta, fue el primer antirretroviral de que se dispuso. Sus principales efectos secundarios son la anemia y la leucopenia, especialmente frecuentes en los pacientes más inmunodeprimidos, es decir, en aquellos con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200/ μl^3 , y en aquellos con otros factores capaces de producir mielosupresión, como son el empleo de ganciclovir, sulfametoxazol/trimetoprim, u otros fármacos. No es raro que aparezca una anemia grave 4 a 6 semanas después de iniciarse al tratamiento, pero tanto la anemia como la leucopenia son más comunes cuanto mayor es la duración de la terapia. Tanto la leucopenia como sobre todo la anemia pueden obligar a suspender el tratamiento. Prácticamente todos los pacientes que toman zidovudina presentan macrocitosis, si bien esta anomalía no tiene por sí misma repercusiones clínicas relevantes.

Con tratamientos prolongados ocasionalmente aparece una miopatía, caracterizada por la debilidad y el dolor muscular. La enzima cratininasa se eleva meses antes de que esta miopatía sea sintomática, lo cual permite diagnosticarla precozmente. Toda la sintomatología relacionada con este proceso desaparece varias semanas después de suspender el tratamiento.

Zidovudina también ocasiona con frecuencia trastornos gastrointestinales, cefalea, insomnio, astenia y malestar general, todos ellos sin consecuencias importantes normalmente.

Otros efectos secundarios menos frecuentes son: xerostomía, pigmentación de las uñas, edema macular, convulsiones y erupciones cutáneas⁶.

Didanosina

La pancreatitis y la neuropatía periférica son los principales efectos secundarios de la didanosina. La pancreatitis es más frecuente en pacientes que han sufrido previamente dicha enfermedad, los que presentan una inmunodeficiencia avanzada, los alcohólicos, los obesos y los que toman otros medicamentos capaces de provocar pancreatitis, como pentamidina, hidroxiurea o alopurinol. En ocasiones la pancreatitis puede resultar fatal.

La neuropatía periférica ocurre con tratamientos prolongados y también es más frecuente en pacientes que han sufrido dicho proceso previamente, y en aquellos que toman otros fármacos capaces de producirla, como vincristina. Revierte lentamente al suspender el tratamiento.

Las náuseas y la diarrea son también comunes, pero generalmente no provocan consecuencias importantes. También puede aparecer xerostomía y cefalea. Otros efectos adversos poco frecuentes son la hepatitis fulminante, la retinopatía y la neuritis óptica⁷.

Zalcitabina

La neuropatía periférica es el principal efecto secundario de este medicamento. Ocurre en alrededor de la cuarta parte de los pacientes que toman el medicamento de modo prolongado y revierte lentamente al suspender el tratamiento.

También produce con cierta frecuencia aftas orales y, en menor medida, ulceraciones esofágicas. Otros efectos secundarios son las erupciones cutáneas, que generalmente ocurren 4 a 6 semanas después de iniciarse el tratamiento, y las náuseas. Menos frecuentemente aparecen anemia, leucopenia, artralgias, mialgias, cefalea y miocardiopatía congestiva⁸.

Estavudina

La neuropatía periférica es también el efecto secundario más importante de este medicamento. Ocurre en alrededor de la quinta parte de los pacientes que lo toman de modo prolongado.

La estavudina es el fármaco de este grupo que más se ha relacionado con la lipodistrofia, un efecto secundario fundamentalmente provocado por los inhibidores de la proteasa⁵.

Ocasionalmente, produce también náuseas, diarrea, pancreatitis, insomnio, erupciones cutáneas y elevación de las enzimas hepáticas⁹.

Lamivudina

Es el mejor tolerado de todos los antirretrovirales. Sólo raramente produce náuseas, mareos, cefalea, pancreatitis, neuropatía periférica, anemia o leucopenia, en general sin consecuencias clínicas relevantes¹⁰.

Abacavir

El principal efecto secundario de este medicamento es una reacción de hipersensibilidad, que ocurre en el 3-5% de pacientes, y que es potencialmente fatal. Este proceso puede presentarse de un modo bastante diferente de unos casos a otros, pero entre las manifestaciones más comunes figuran: erupciones cutáneas, malestar, febrícula, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, tos, dolor faríngeo y disnea. La mayoría de las veces se presenta entre 3 y 30 días después del iniciarse el tratamiento.

Siempre que se sospeche fundadamente este tipo de reacción debe suspenderse el medicamento lo más pronto posible, con lo que suele resolverse. En pacientes que hayan presentado este cuadro está contraindicado reiniciar el tratamiento con abacavir, ya que a las pocas horas de reintroducirse el fármaco con frecuencia reaparece la reacción de hipersensibilidad, incluso con mayor intensidad, de modo que puede ocasionar la muerte. Han ocurrido también graves casos de este síndrome pocas horas después de reintroducir el abacavir, tras haberlo abandonado durante algún tiempo, incluso sin haber aparecido síntoma alguno de la reacción de hipersensibilidad. Por tanto, deben evitarse las interrupciones injustificadas de este fármaco y adoptarse todas las precauciones posibles cada vez que vaya a reintroducirse.

Dada la inespecificidad de este cuadro, es fundamental que los médicos que atienden a pacientes que toman este fármaco lo tengan bien presente, para efectuar su correcto diagnóstico lo más pronto posible, y así evitar sus graves consecuencias.

Otros efectos secundarios del abacavir son náuseas, astenia, cefalea, malestar y elevación de las enzimas hepáticas¹¹.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS

Todos los medicamentos de este grupo pueden provocar erupciones cutáneas, si bien la gravedad y las características de las mismas

varían de unos compuestos a otros. Estas erupciones son especialmente prevalentes en pacientes con alergia a las sulfamidas. A continuación se describen las peculiaridades de estas erupciones cutáneas y el resto de efectos adversos de cada uno de los fármacos del grupo¹².

Nevirapina

Las erupciones cutáneas constituyen el principal efecto adverso de este medicamento. En algunos casos adoptan la forma de síndrome de Stevens-Johnson. Suelen aparecer entre 2 y 4 semanas después de iniciarse el tratamiento, y con frecuencia se acompañan de fiebre. Generalmente, ceden sin más problemas al suspender el fármaco. Su incidencia disminuye si se comienza el tratamiento con la mitad de la dosis habitual, como se recomienda hacer en la actualidad. En los pacientes que han presentado erupciones clínicamente significativas se desaconseja la reintroducción del fármaco.

Otros efectos secundarios son cefalea, aftas bucales, náuseas y elevación de las enzimas hepáticas. También se han comunicado algunos casos de hepatitis fulminante relacionados con nevirapina¹³.

Delavirdina

En la actualidad, este fármaco se emplea en muy pocos pacientes. Las erupciones cutáneas son generalmente leves con este compuesto. Otros efectos secundarios que puede ocasionar son cefalea, náuseas, diarrea, astenia, elevación de las enzimas hepáticas y anemia¹⁴.

Efavirenz

Los efectos secundarios más frecuentes de este potente medicamento están relacionados con la disfunción del sistema nervioso central que provoca. Son muy comunes los mareos, los trastornos del sueño, las pesadillas con alucinaciones, la amnesia, la agitación y la confusión. Sin embargo, estos síntomas tienden a disminuir a las pocas semanas de iniciarse el tratamiento y pocas veces obligan a retirar el fármaco. Más raramente provoca depresión psíquica y otros tipos de psicosis, sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas.

También pueden ocurrir erupciones cutáneas, generalmente maculopapulares, y normalmente leves, que ceden al suspender el tratamiento y no suelen reaparecer al reintroducirlo.

Otros efectos secundarios son náuseas, diarrea y elevación de las enzimas hepáticas. Este medicamento está contraindicado en las mujeres embarazadas¹⁵.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA

La aparición de estos medicamentos y su utilización en combinación con los análogos de los nucleósidos, a mediados de la década de los noventa, supuso un paso decisivo en el control de la infección por el VIH. Sin embargo, con el paso del tiempo, se ha comprobado la aparición de diversos efectos secundarios, que limitan considerablemente la utilidad de los fármacos de este grupo. Otros inconvenientes de estos medicamentos son las importantes interacciones que presentan con otros fármacos y la necesidad de tomar grandes dosis para que resulten eficaces.

Todos los compuestos de este grupo, en mayor o menor medida, provocan lipodistrofia, que consiste en una redistribución

anómala de los depósitos de grasa del organismo, de modo que aparece obesidad abdominal, ginecomastia, cuello de búfalo y reabsorción de la grasa subcutánea de la cara, el tórax y los miembros. Generalmente, estos trastornos son evidentes a partir del año de tratamiento y su efecto antiestético ocasiona serios problemas a muchos pacientes^{4,5}.

Estos medicamentos también provocan con frecuencia hiperglucemia e incluso diabetes franca, hipertrigliceridemia y, en menor medida, hipercolesterolemia. Si es necesario, pueden emplearse antidiabéticos e hipolipemiantes para contrarrestar estos efectos secundarios. Tanto la lipodistrofia como los trastornos metabólicos tienden a desaparecer tras la supresión del tratamiento.

También se ha relacionado a estos medicamentos con la aparición de hemorragia espontánea en pacientes con hemofilia¹⁶.

Como veremos a continuación, cada uno de los fármacos de este grupo posee además otros efectos secundarios, peculiares de cada uno de ellos.

Saquinavir

Existen dos formulaciones de este medicamento, de las cuales en la actualidad se usa casi exclusivamente la consistente en gel blando o Fortovase®. Este fármaco, en general, es bien tolerado, aunque algunas veces provoca cefalea, náuseas, sensación de distensión abdominal, diarrea y elevación de las enzimas hepáticas¹⁷.

Ritonavir

Los efectos secundarios son especialmente frecuentes con este compuesto. Entre ellos, destacan los siguientes: anorexia, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, parestesias alrededor de la boca y en las extremidades, trastornos del sentido del gusto, pancreatitis, aumento del ácido úrico y las enzimas hepáticas, y hepatitis.

Para tratar de reducir la incidencia de estos efectos secundarios se recomienda comenzar el tratamiento con este fármaco con la mitad de la dosis habitual e ir subiéndola a lo largo de los días siguientes.

La hiperglucemia y la dislipemia son especialmente comunes con este fármaco¹⁸.

Indinavir

Este medicamento hace que se formen cristales en la orina, que pueden ocasionar desarrollo de cálculos renales. Por ello, los pacientes que toman indinavir con frecuencia presentan disuria, molestias en el abdomen y los flancos y cólicos renales típicos. También puede ocasionar elevación de la creatinina y hematuria. Con la supresión del tratamiento suelen desaparecer todos estos trastornos. Estos efectos secundarios pueden prevenirse con la ingesta de al menos 1,5 l de agua al día.

Otros efectos adversos frecuentes, pero en general poco relevantes clínicamente, son náuseas, cefalea, astenia, visión borrosa, mareos, erupciones cutáneas, percepción de un sabor metálico y elevación de la bilirrubina. También se han descrito algunos casos de anemia hemolítica, neutropenia, plaquetopenia y hepatitis¹⁹.

Nelfinavir

Es uno de los inhibidores de la proteasa mejor tolerados. Su efecto secundario más frecuente es la diarrea, producida por un mecanismo secretor. Ocurre en al menos la cuarta

parte de los pacientes, y para contrarrestarla pueden emplearse tratamientos sintomáticos, como loperamida.

Los pacientes que toman este medicamento con frecuencia refieren que los comprimidos se les quedan pegados en la garganta, lo cual les resulta muy molesto en algunos casos²⁰.

Amprenavir

Los efectos secundarios más comunes de este fármaco son náuseas, vómitos, diarrea, parestesias periorales, depresión psíquica, cefalea, astenia, elevación de enzimas hepáticas y erupciones maculopapulares. Se han descrito también algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson²¹.

Ritonavir + lopinavir

Con esta potente combinación de inhibidores de la proteasa, que incluye ritonavir a dosis bajas, los efectos secundarios son, en general, poco relevantes clínicamente. La astenia, la diarrea y la elevación de las transaminasas ocurren con cierta frecuencia, pero raras veces obligan a retirar el tratamiento²². ■

Bibliografía

1. Tashima KT, Flanigan TP. Antiretroviral therapy in the year 2000. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:827-49.
2. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the Use for Antiretroviral Agents In HIV-Infected Adults and Adolescents, 23 de abril de 2001. Disponible en: <http://www.hivatis.org>.
3. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:2723-30.
4. Loneragan JT, Behling C, Pfander H, et al. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis* 2000;31:162-6.
5. Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001;15:231-9.
6. Navarrete MS, Castelo A. Zidovudine (ZDV) and Lamivudine (3TC) Combination therapy for HIV infection-a review. *Braz J Infect Dis* 1998;2:1-9.
7. Gazzard BG, Moyle GJ. The role of didanosine in the management of HIV-1 infection. *Antivir Ther* 1997;2:135-47.
8. Darbyshire J, Foulkes M, Peto R, et al. Zidovudine (AZT) versus AZT plus didanosine (ddl) versus AZT plus zalcitabine (ddC) in HIV infected adults (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002038.
9. Bleeker-Rovers CP, Kadir SW, Van Leusen R, Richter C. Hepatic steatosis and lactic acidosis caused by stavudine in a HIV-infected patient. *Neth J Med* 2000;57:190-3.
10. Albrecht MA, Hughes Md, Liou SH, et al. Effect of lamivudine in HIV-infected persons with prior exposure to zidovudine/didanosine or zidovudine/zalcitabine. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16:1337-44.
11. Porche DJ. Abacavir sulfate. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2000;11:72-5.
12. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW, et al. Inhibitions of human cytochrome P450 isoforms by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Clin Pharmacol* 2001;41:85-91.
13. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures-worldwide, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;49:1153-6.
14. Scott LJ, Perry CM. Delavirdine: a review of its use in HIV infection. *Drugs* 2000;60:1411-44.
15. Clarke S, Harrington P, Barry M, Mulcahy F. The tolerability of efavirenz after nevirapine-related adverse events. *Clin Infect Dis* 2000;31:806-7.
16. Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:313-9.
17. Gill J, Feinberg J. Saquinavir soft gelatin capsule: a comparative safety review. *Drug Saf* 2001;24:223-32.
18. Porche DJ. Ritonavir (Norvir). *J Assoc Nurses AIDS Care* 1998;8:81-3.
19. Anónimo. The choice of HIV protease inhibitor: indinavir is currently the best option. *Prescrire Int* 1999;8:55-60.
20. Tebas P, Powderly WG. Nelfinavir mesylate. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:1429-40.
21. Noble S, Goa KL. Amprenavir: a review for its clinical potential in patients with HIV infection. *Drugs* 2000;60:1383-410.
22. Hurst M, Faulds D. Lopinavir. *Drugs* 2000;60:1371-9.