

Posibles interacciones de drogas en los pacientes que recibieron terapia antirretroviral

Wendel Mombaque dos Santos¹

Silvia Regina Secoli²

Stela Maris de Mello Padoin³

Objetivo: investigar las posibles interacciones fármaco-fármaco (PDDI en inglés) en pacientes con infección por VIH que reciben terapia antirretroviral. **Métodos:** un estudio transversal se llevó a cabo en 161 adultos con infección por VIH. Se recogieron datos clínicos, socio demográficos, y de tratamiento antirretroviral. Para analizar las posibles interacciones entre medicamentos, se utilizó el software Micromedex®. El análisis estadístico se realizó mediante regresión logística binaria, considerando estadísticamente significativo un valor de p de ≤ 0.05 . **Resultados:** de todos los participantes, el 52,2% fueron expuestos a posibles interacciones entre fármacos. En total, aparecieron 218 interacciones entre fármacos potenciales, de las que el 79,8% se produjo entre los fármacos utilizados para el tratamiento antirretroviral. Se observó una asociación entre el uso de cinco o más medicamentos y posibles interacciones fármaco-fármaco ($p = 0,000$) y entre el período de tiempo de la terapia antirretroviral de más de seis años y las posibles interacciones fármaco-fármaco ($p < 0.00$). El impacto clínico fue la sedación prevalente y cardiotoxicidad. **Conclusiones:** las PDDI identificadas en este estudio de gravedad moderada y superior son eventos que no sólo afectan a la respuesta terapéutica con riesgo de toxicidad en el sistema nervioso central y cardiovascular, pero también pueden interferir en las pruebas utilizadas para la detección de la resistencia del VIH a los antirretrovirales.

Descriptores: Interacciones de Drogas; Fármacos Anti-VIH; Incompatibilidad de Medicamentos.

¹ MSc, Enfermero, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Santa Maria, RS, Brasil

² PhD, Profesor Asociado, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

³ PhD, Profesor Adjunto, Departamento de Enfermagem, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

Cómo citar este artículo

dos Santos WM, Secoli SR, Padoin SMM. Potential drug interactions in patients given antiretroviral therapy. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2016;24:e2832. [Access   ]; Available in:  . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1193.2832>. mes día año URL

Introducción

La infección por VIH afecta a 36,9 millones de personas en todo el mundo, lo que representa aproximadamente el 0,6% de la población mundial. Se estima que hay 1,6 millones de muertes anuales debidas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)⁽¹⁾. Esta enfermedad causa un impacto negativo de tipo multidimensional en la vida de las personas. Sin embargo, se presentó una gran transformación en el perfil epidemiológico, con la aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART en inglés)⁽²⁾.

El uso de HARRT, que puede reducir la carga viral a niveles indetectables y aumentar el recuento de linfocitos T CD4 +, dio como resultado la reducción de la mortalidad y una mayor tasa de supervivencia de los individuos infectados⁽²⁾. Sin embargo, el éxito de HARRT está asociado con el mantenimiento de una alta tasa de cumplimiento del paciente y la prevención y manejo de las interacciones fármaco-fármaco (DDI)⁽³⁾.

DDI se define como un efecto clínico o farmacológico que resulta de la co-administración de medicamentos que alteran la respuesta de un paciente al tratamiento. La DDI se produce cuando la acción de un fármaco (objeto, sustrato) se ve alterada por la presencia de otro fármaco (precipitado, drogas de interacción)⁽⁴⁾. La DDI representa uno de los eventos adversos más frecuentes que resultan en la hospitalización, aumento del riesgo cardiovascular, y el abandono del tratamiento. Estos inducen efectos adversos o reducen la eficacia terapéutica, especialmente en individuos sometidos a polifarmacia⁽⁵⁾.

La polifarmacia, combinada con factores como la edad, el consumo de alcohol, uso de drogas ilícitas, y las características potencialmente interactivas de algunos fármacos antirretrovirales, tales como inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa pero no análogos de nucleósidos, aumenta la complejidad de la administración terapéutica y los riesgos relacionados con DDI⁽⁴⁻⁷⁾.

Los agentes de la terapia antirretroviral (ART en inglés) representan uno de los principales grupos terapéuticos con mayor potencial para DDI. Tanto los inhibidores de proteasa y análogos de nucleósidos son sustratos y moduladores del sistema enzimático del citocromo P450⁽⁶⁻⁹⁾. El consenso internacional y las directrices nacionales para la gestión de los pacientes sometidos a HARRT, debe utilizarse para evitar las dificultades que surgen de DDI. A pesar de esto, los estudios llevados a cabo en diferentes países indican que la prevalencia de DDI en los usuarios de ART en contexto ambulatorio varía de 21,5% a 67,1%, dependiendo de la edad de los individuos, las clases terapéuticas

involucradas, y la base de datos utilizados para analizar DDI⁽⁸⁻⁹⁾. Los participantes expuestos a la DDI mostraron una reducción en la adherencia al tratamiento⁽⁹⁾.

La vigilancia posterior a la comercialización relacionada con el uso de HARRT se centró en la identificación de potenciales interacciones fármaco-fármaco (PDDI en inglés), particularmente en Brasil, donde hay más de 405.000 personas que participan en el tratamiento y pueden contribuir a una mejor comprensión y gestión de las PDDI clínicamente relevante⁽¹⁰⁾. El término PDDI refiere a la posibilidad de que un medicamento en particular altere la intensidad de los efectos farmacológicos de otro medicamento; y de este modo, aumentando o disminuyendo el efecto terapéutico y/o reacciones adversas o las respuestas distintas de las que se derivan originalmente de los medicamentos ⁽¹⁰⁾.

En este contexto es fundamental el conocimiento de los profesionales de la salud con respecto a las PDDI en personas sometidas a tratamiento antirretroviral, así como la prescripción debe tener en cuenta las características de los medicamentos y sobre todo las posibilidades de estas interacciones. La literatura científica muestra que algunos estudios en el área se llevan a cabo por enfermeros, aunque la rutina de medicamentos debería ocupar una posición estratégica en las interacciones precipitantes con el fin de permitir a los enfermeros examinar su trabajo diario e interferir con la rutina de medicamentos a fin de prevenir las reacciones adversas de la ocurrencia debido a la interacción con otros medicamentos. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de las posibles interacciones fármaco-fármaco en pacientes con infección por VIH sometidos a HARRT e identificar los principales PDDI en este grupo y los factores asociados.

Métodos

Este estudio transversal se llevó a cabo en la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Universitario de Santa María/RS/Brasil durante el período de enero hasta junio 2012. Esta clínica en el sur de Brasil trata aproximadamente 432 pacientes al año. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad Federal de Santa María, Brasil, bajo el número CAAE 0332.0.243.000-11. A la llegada de cada participante, se les proporcionó el documento de consentimiento informado, y se les dio tiempo para estudiarlo. Posteriormente, se les dio la oportunidad de hacer preguntas y los cuestionarios se aplicaron en forma restringida con el fin de mantener la confidencialidad del diagnóstico de la infección por el VIH, y los datos obtenidos. Todos los participantes

dieron su consentimiento por escrito antes de la recogida de datos.

Los participantes del estudio se ofrecieron voluntariamente para formar una muestra de conveniencia, determinada utilizando una lista de pacientes registrados en la clínica. Consecutivamente, el estudio comprendió participantes adultos, infectados con el VIH, registrados con una unidad de distribución de drogas, y siendo el seguimiento en un entorno ambulatorio de enfermedades infecciosas. Se excluyeron los individuos cuyo régimen HARRT no fue incluido en sus mapas y desempeño de tratamiento para la tuberculosis, por la existencia de más interacción con otros medicamentos y por ser un período limitado de tratamiento. Los siguientes parámetros se utilizaron para calcular el tamaño de la muestra: tamaño de la población, 432 individuos; error de tipo 1 (α), 0,05; prueba de potencia ($1-\beta$), 0,90. De acuerdo con estos criterios, el tamaño de la muestra debe ser de 179 participantes.

La información necesaria se obtuvo mediante entrevistas con los participantes y en referencia a las historias clínicas de los pacientes. La variable dependiente fue PDDI en HARRT. Para obtener información acerca de los medicamentos hicimos la pregunta, "¿Qué fármaco antirretroviral los participantes usan?", Y por el uso de drogas, hicimos la pregunta: "¿Cuáles son los otros medicamentos que usted usa?"

Había dos conjuntos de variables independientes, sociodemográfico/clínica (edad, sexo, educación, estado civil, ingresos familiares, momento del diagnóstico, el consumo de drogas, el consumo de alcohol, conteos de células T CD4 +, y carga viral) y HARRT (adherencia a HARRT, tiempo de tratamiento, polifarmacia, y notificación de reacciones adversas como resultado de HARRT).

Para evaluar la adhesión a HARRT, se utilizó el "cuestionario para la evaluación de la adherencia a la terapia antirretroviral en personas con VIH/SIDA (CEAT-VIH)" traducido al portugués y validado⁽¹¹⁾. Para evaluar el consumo de alcohol se utilizó el cuestionario CAGE⁽¹²⁾. La polifarmacia fue considerada como el uso de cinco o más medicamentos por parte del paciente⁽¹³⁾.

Los medicamentos se clasificaron inicialmente por el sistema anatómico terapéutico químico (ATC) de la Organización Mundial de la Salud, que divide las sustancias en diferentes grupos de acuerdo con el órgano o sistema sobre el que actúan y sus propiedades químicas, farmacológicas y propiedades terapéuticas⁽¹⁴⁾. El nivel cinco de este sistema, que representa los productos químicos, se utilizó para la identificación de DDI. Usando el primer nivel de este sistema se encontraron los siguientes grupos: Grupo J

(Anti-infecciosos para uso sistémico); Grupo N (Sistema nervioso); Grupo M (sistema músculo-esquelético).

Todos los medicamentos administrados conjuntamente, se incluyeron en el análisis PDDI utilizando la base de datos electrónica, Micromedex[®] Healthcare Series. Esta base de datos permite ordenar según gravedad y efecto de las DDI. Además, se proporciona una descripción de los efectos clínicos de las DDI.

Se utilizaron estadísticas descriptivas para la presentación de ODDI y se utilizaron Pearson Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher para el análisis bivariante de los datos. La regresión logística binaria se utilizó para obtener las estimaciones de la odds ratio (OR) y los intervalos de confianza. Un valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativa.

Resultados

Los sujetos incluyeron 161 participantes que se sometieron HARRT, de los cuales el 52,2% ($n = 84$) fueron expuestas a PDDI. La carga viral media era de $5658.89 \pm 30.020,70$ copias/ml, y los recuentos promedio de células T CD4 + fue de 476.17 ± 269.69 células / μ l. Alrededor del 44% de la población tenía alguna enfermedad oportunista en el último año, sin embargo no estaba presente en el momento de la recogida de datos.

Los grupos de individuos expuestos al potencial PDDI y no expuestos a PDDI, no mostraron diferencias relativas al género, la edad, consumo de alcohol, consumo de drogas, la adherencia a la terapia, o reacción adversa de informes. La polifarmacia ($p = 0,000$) y el tiempo de tratamiento ($p = 0,00$) mostraron una asociación significativa con la presencia de DDI.

La edad media en el grupo de individuos expuestos a posibles PDDI y no expuestos a PDDI fue de $44,1 \pm 10,5$ años y $41,0 \pm 10,3$ años, respectivamente (rango: 22-67 años). Entre los individuos expuestos a PDDI, 7.1% eran de edad avanzada, mientras que entre los no expuestos a PDDI, el 5,2% eran personas de edad avanzada. Hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$) entre la media de los fármacos utilizados en el grupo PDDI la media fue de $5,08 \pm 0,92$ y en el grupo de no PDDI fue 4.01 ± 0.14 . El promedio de ART fue estadísticamente significativo ($p = 0,001$), cuyos individuos han utilizado $4,68 \pm 0,66$ y $0,33 \pm 3,87$, respectivamente, en el grupo PDDI y el grupo no PDDI. El tiempo medio de tratamiento en el grupo PDDI fue $7,17 \pm 4,43$ años y en el grupo de no PDDI fue $5,26 \pm 4,29$ años con una diferencia significativa entre los dos grupos ($p = 0,001$).

Se identificaron 29 diferentes medicamentos utilizados por los individuos en este estudio. Aproximadamente la mitad (51,8%) de ellos eran agentes anti-infecciosos sistémicos (Grupo J), el 44,8% eran para el sistema nervioso (Grupo N), y 3,4% tienen modos de acción en el sistema músculo-esquelético (Grupo H).

Los medicamentos de Grupo J incluyen lamivudina (99,4%) y abacavir (77%) y zidovudina (77%), efavirenz (49,7%) y ritonavir (49,1%). Entre los medicamentos que se usan para ART, el 40% y el 33,4% eran inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos e inhibidores de proteasa, respectivamente, y alrededor de un tercio de ellos eran sustratos del sistema.

En el Grupo N, los medicamentos más utilizados fueron el diazepam (44,8%), la amitriptilina (20,7%), clonazepam (17,2%), y la fluoxetina (17,2%). De estos, 76,9% eran inhibidores del sistema citocromo P450.

Se identificaron 218 PDDI, de los cuales se produjeron 79,8% entre los agentes de ART usadas en HARRT, 12,8% entre HARRT y el Grupo N, 4,2% entre los fármacos que afectan el SNC (sistema nervioso central), y 3,2% entre el alcohol y el Grupo N. Entre los participantes que consumieron alcohol, los medicamentos más utilizados para ART fueron lamivudina (100%) y abacavir (79%), zidovudina (79%), efavirenz (53,5%), ritonavir (46,5%) y lopinavir (25,6%).

En el grupo con PDDI el promedio de las interacciones entre ART por paciente fue de $2,07 \pm 0,75$ y entre todas las clases terapéuticas fue $2,63 \pm 1,42$.

El PDDI podría dar lugar a los cambios en la concentración plasmática de medicamentos (73,9%) y reducir la eficacia terapéutica de los medicamentos (62,7%). Entre las manifestaciones clínicas, fue cardiotoxicidad (18%). La Tabla 1 muestra los factores de riesgo para las posibles interacciones farmacológicas.

Tabla 1 - Regresión logística de los factores asociados con las interacciones farmacológicas posibles. Santa Maria, RS, Brasil, 2012

Variable	OR*	p†	IC‡	
			Inferior	Superior
Género				
Hombre (referencia), Mujer	0.974	0.934	0.525	1.809
Grupo de edad				
Adultos (referencia), ancianos	0.712	0.61	0.193	2.62
Alcohólico				
Sí, No (referencia)	1.22	0.574	0.607	2.46
Consumo de drogas ilegales				
Sí, No (referencia)	1.3	0.65	0.41	4.05
Recuentos de células T CD4 + (células/ μ l)				
≤ 200 células/ μ l - ≥ 201 células/ μ l (referencia)	0.86	0.71	0.393	1.89
Carga viral (copias/ml)				
≤ 400 copias/ml (referencia) - ≥ 401 copias/ml	0.84	0.69	0.35	2.01
Polifarmacia (uso de cinco o más medicamentos)				
Sí, No (referencia)	380.00	0.00	48.69	2965.33
Tiempo de tratamiento (años)				
≤ 5 años (referencia) - ≥ 6 años	2.4	0.007	1.27	4.53
Adhesión HARRT				
baja adherencia, alta adherencia (de referencia)	1.21	0.64	0.36	1.88
Dejaron de usar antirretroviral por un tiempo				
Sí, No (referencia)	2.95	0.84	0.86	10.05
Reacciones adversas a medicamentos				
Sí, No (referencia)	1.4	0.38	0.65	3.02
Efectos secundarios reportados asociados con ART				
Sí, No (referencia)	1.35	0.349	0.71	2.54

*OR, odds ratio;

† Regresión logística binaria

‡ IC, Intervalo de confianza

Se observó que en todos los niveles de gravedad había predominio en el grupo con el tiempo de tratamiento PDDI superior a 6 años. Hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre los grupos de pacientes con tratamiento de hasta 5 años y con 6 años o más, y la presencia de PDDI.

Los DDI de HARRT se muestran en la Tabla 2. El ritonavir fue el medicamento utilizado por ART con más DDI (64,9%). Entre los medicamentos que afectan al sistema nervioso central, el diazepam (8,2%) tuvo el mayor PDDI.

Tabla 2 - Diez posibles interacciones medicamentosas entre los antirretrovirales con su gravedad y cambios en la documentación. Santa Maria, RS, Brasil, 2012

Droga 1	Droga 2	%	Gravedad	Evidencia	Efectos*
Ritonavir Lopinavir	Zidovudine	39	Moderado	Buena	reducción de la biodisponibilidad zidovudina
Ritonavir Lopinavir	Tenofovir	17.4	Moderado	Buena	aumento de la biodisponibilidad tenofovir
Atazanavir	Ritonavir	12.8	Moderado	Excelente	aumento del riesgo de prolongación del intervalo PR
Bromazepam Diazepam Clonazepam	Ritonavir	6.4	Moderado	Buena	aumento del riesgo de sedación extrema y la confusión, aumento de las concentraciones séricas de clonazepam y la toxicidad potencial, aumento de las concentraciones plasmáticas bromazepam
Atazanavir	Tenofovir	4.6	Mayor	Excelente	disminución de las concentraciones de atazanavir / exposición y / o el aumento de las concentraciones de tenofovir
Darunavir	Ritonavir	2.3	Mayor	Buena	disminución de la exposición a darunavir
Diazepam	Ethanol	2.3	Moderada	Razonable	aumento de la sedación
Darunavir	Tenofovir	1.8	Moderada	Excelente	aumento de la exposición a tenofovir
Diazepam	Fluoxetine	1.4	Menor	Buena	concentraciones séricas más altas de diazepam
Fluoxetine	Ritonavir	1.4	Mayor	Excelente	aumento de la exposición fluoxetina; aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT

* Base de datos electrónica de Micromedex® Healthcare Series

Entre los pacientes con PDDI, el 60,7% mostró dos PDDIs y el 16,7% mostró tres PDDIs. Cerca de dos de cada tres individuos fueron expuestos a cuatro a nueve PDDIs.

Discusión

A pesar de la evidencia de las directrices internacionales y brasileñas para HARRT y la cuestión de las interacciones y posibles eventos adversos asociados con ella^(8-9,15), la prevalencia en este estudio (52,2%) fue mayor en comparación con otra investigación llevada a cabo con los adultos para tratamientos ambulatorios en la India (21,5%)⁽⁶⁾, el Reino Unido (27%)⁽⁹⁾, e Inglaterra (35%)⁽⁹⁾. Una posible explicación de esta diferencia es el hecho de que este estudio se centró en la PDDI entre los medicamentos de los grupos con las interacciones de alto potencial (antirretroviral, sistema nervioso central, y etanol). Además, el promedio general de los medicamentos consumidos y la edad de los participantes en esta investigación fue mayor en comparación con otros estudios.

El hecho de que la prescripción de fármacos antirretrovirales se llevó a cabo por especialistas en

enfermedades infecciosas que manejan las directrices de la especialidad en la vida diaria podría haber contribuido a una reducción de la prevalencia de PDDI. Sin embargo, esto no es lo que ocurrió realmente, teniendo en cuenta que la tasa de interacciones medicamentosas fue alto. La investigación encontró que el 32,5% de los médicos que prescriben ART carecía de cualquier tipo de especialización, lo que puede influir en la aparición de DDI⁽¹⁶⁾.

En línea con otras investigaciones que analizaron ART, se confirmó la asociación entre la polifarmacia y PDDI⁽⁹⁾. La polifarmacia es un factor de riesgo en pacientes sometidos a HARRT y se refiere particularmente a aquellas personas que tienen un régimen de tratamiento con al menos un medicamento que no pertenece al grupo ART, que puede ser agravada por la edad⁽¹⁷⁾. Los ancianos poseen una probabilidad del 51% de DDI y jóvenes una probabilidad de 35% en el caso de uso de 6 y 7 medicamentos respectivamente⁽¹⁷⁾.

La adición de cada terapia de medicamento aumenta el riesgo de eventos adversos en un 10%, incluyendo DDI⁽¹⁷⁾. A pesar del riesgo de DDI asociado con la polifarmacia, esta estrategia es fundamental en

pacientes infectados por el VIH. La primera línea de tratamiento inicial, por lo general incluye tres ART, dos análogos de Nucleósidos y análogos no Nucleósidos. El tratamiento de primera línea se compone de tenofovir, lamivudina y efavirenz y el tratamiento de segunda línea consiste en inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósidos⁽¹⁵⁾. Además, en los casos donde hay una presencia de infecciones oportunistas o comorbilidades, la polifarmacia es obligatoria⁽¹⁵⁾.

El tiempo de exposición a la HARRT igual o superior a 6 años se asoció un aumento de 2,4 veces en la PDDI. A lo largo del tratamiento, pueden haber ART nuevos y medicamentos de otras clases (por ejemplo, fármacos que afectan el sistema nervioso central) para manejar los trastornos psiquiátricos como la ansiedad y la depresión. Estos pacientes también pueden iniciar el consumo recreativo de alcohol. Hay evidencia de que la depresión afecta a alrededor del 21% de los pacientes con VIH, y que los individuos con este trastorno tienen 19 veces más riesgo de abuso de alcohol⁽¹⁸⁾.

De acuerdo con ello, una mayor exposición a la HARRT causa un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos. La evidencia sugiere que la incidencia de reacciones adversas a los medicamentos es de aproximadamente 50% en los adultos que reciben HARRT en el ámbito ambulatorio⁽¹⁹⁾. La presencia de reacciones adversas a los medicamentos es 1,6 veces mayor en las personas con conteo de células T CD4 + por debajo de 200 células/ μ l⁽²⁰⁾. Esto puede estar más asociado con el mayor número de fármacos utilizados por individuos que con un menor número de estas células. Por lo tanto, los recursos terapéuticos son esenciales para combatir las infecciones oportunistas y la infección por VIH.

En este estudio, los valores de recuentos de células T CD4 + y la carga viral no mostraron asociación con la presencia de PDDI. Sin embargo, otros autores han observado una asociación del evento con un recuento de menos de 200 células/ μ l^(9,20), y comentan que la DDI puede afectar a la salud del paciente.

Una parte significativa de PDDI se puede atribuir al hecho de que el 100% de las ART en este estudio son metabolizadas por el sistema enzimático citocromo P450, que actúan como sustratos (isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C19, 2D6 y 3A4), inhibidores (isoenzimas 1A2, 2C8 / 9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4,) e inductores (isoenzimas 1A2, 2B6, 2C8 / 9 y 3A4)⁽⁴⁾. En teoría, la coadministración de inhibidores o inductores puede causar cambios clínicamente significativos en la farmacocinética y la farmacodinámica de otros medicamentos (sustratos). Sin embargo, la tasa y grado de metabolismo dependen de la expresión de estas isoenzimas, que pueden ser influenciados por los polimorfismos genéticos. Se

estima que la genética puede explicar 20-95% de la variabilidad en las respuestas terapéuticas y tóxicas, incluyendo DDI⁽²¹⁾. En la evaluación de un DDI específico es importante tener en cuenta el potencial inhibitorio relativo de la droga para la enzima particular⁽²²⁾.

La coadministración de ART y otros medicamentos puede dar lugar a cambios importantes en los niveles séricos muchos de los cuales están relacionadas con eventos adversos prevenibles. Hay evidencia de que la HARRT, sola o combinada con otros medicamentos, incluyendo la acción en el SNC, altera el metabolismo del CYP450, que se observó en el presente estudio, sobre todo en los PDDIs de gravedad moderada y superior⁽⁶⁻⁷⁾.

Independientemente del tiempo de tratamiento, el 68,3% de las PDDI fueron clasificadas como moderadas. Entre estos, el 12,8% incluyó ART y los agentes que actúan en el sistema nervioso central (benzodiazepinas, antidepresivos y neurolepticos) con un impacto clínico de la sedación excesiva y la confusión⁽⁶⁻⁷⁾. Mientras que los usuarios de estos fármacos se encuentran en la comunidad, incluyendo el desarrollo de comunidades industriales, esta reacción puede interferir con la calidad de vida y dar lugar a resultados negativos. En estos casos, se debe considerar la modificación de la terapia. Por ejemplo, en la PDDI de diazepam y ritonavir, el uso de una benzodiazepina tal como lorazepam podría prevenir un aumento en el efecto sedativo⁽²³⁾.

A pesar de que no ha habido ningún PDDI reportado entre ART y otros medicamentos y alcohol que haya dado lugar a niveles séricos reducidos de ART, el uso concomitante de estos con HARRT no debe descuidarse, sobre todo con el riesgo de aparición de fracaso terapéutico⁽²⁴⁾.

A pesar de la connotación negativa de PDDI, es necesario tener en cuenta que cerca de dos quintas partes de la PDDI (41,7%) identificados entre la ART fueron beneficiosos, siendo utilizados en la clínica como estrategia terapéutica. La evidencia apunta que el inhibidor de la proteasa utilizado en asociación con ritonavir a dosis bajas (100 a 200 mg) aumenta la supresión de la replicación viral. Este intervalo de dosis indica que ritonavir es un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4; por lo tanto, se utiliza como un adyuvante con otro inhibidor de la proteasa, a excepción de nelfinavir. La asociación inhibidor de la proteasa con ritonavir proporciona niveles séricos más altos, estables y de larga duración de inhibidor de la proteasa, incrementando su poder de inhibición viral y la reducción de la aparición de mutaciones de resistencia⁽²⁵⁾. El uso concomitante de tenofovir y atazanavir aumenta los niveles de plasma por un mínimo de 35%. La combinación de tenofovir y darunavir aumenta la concentración plasmática máxima en un 16% y la concentración

plasmática mínima de darunavir y tenofovir en un 24% y 37%, respectivamente. La asociación de ritonavir y tenofovir aumenta la exposición de tenofovir en un 20%.

Sin embargo, la prescripción médica es el punto de origen para el uso de la droga, la evaluación cuidadosa del régimen de tratamiento puede ayudar a identificar y predecir la DDI y otros problemas potenciales relacionados con los medicamentos. Las PDDI identificadas en este estudio, particularmente las que implican el sistema CYP450 se pueden prevenir a través del ajuste de la dosis de fármaco apropiada y la vigilancia clínica del paciente⁽⁸⁾. De esta manera los prescriptores deben analizar los aspectos de pacientes para evaluar el riesgo-beneficio de la conservación o la combinación de medicamentos. Además, el seguimiento de los pacientes a través de vistas domiciliarias y la realización de pruebas clínicas y bioquímicas antes y después de la introducción de otros medicamentos sin duda contribuye a una reducción de PDDI.

Para la enfermería, a pesar de la existencia de rutinas institucionalizadas, debe interferir en forma de ejecutar la asistencia lo que puede prevenir la aparición de interacciones con otros medicamentos, así como para garantizar la práctica segura en ambientes hospitalarios. La planificación de los tiempos de administración y los intervalos entre las drogas son medidas prácticas contra la ocurrencia de PDDI⁽²⁶⁾. Los datos de este estudio se pueden aplicar inmediatamente en la práctica clínica, permitiendo que los enfermeros, a través del conocimiento de las farmacocinéticas y farmacodinámicas PCI en pacientes en tratamiento antirretroviral y sus factores predisponentes, puedan detectar posibles acontecimientos adversos relacionados con su uso.

El estudio tiene limitaciones. La evaluación de DDI se realizó a partir de una muestra de pacientes en la atención ambulatoria, aspecto que limita la aplicabilidad de los resultados a la población general, especialmente en los pacientes atendidos en otros niveles de la atención de la salud. No se realizó una evaluación clínica individual de los riesgos y beneficios de la DDI. Algunas terapias de combinación identificados como DDI pueden haber sido requeridas, debido a la baja tolerancia del paciente a determinados medicamentos o falta de disponibilidad de alternativas terapéuticas con un menor potencial interactivo.

Aunque el estudio no fue diseñado para investigar el impacto clínico de la DDI, las conclusiones, aunque limitadas, son relevantes para los pacientes con VIH, especialmente para señalar los grupos más vulnerables a la DDI. Además, los regímenes terapéuticos utilizados en pacientes con VIH son muy similares en todo el mundo, especialmente después de la llegada de la

HAART. En general, la prescripción de estos fármacos es la responsabilidad del infectólogo, un aspecto que reduce la variabilidad de la práctica clínica.

Aunque hay contribuciones, especialmente en Brasil por ser el país con el segundo mayor número de personas infectadas con el VIH y el carácter pionero de este estudio, es importante señalar las limitaciones de la investigación.

Las posibles interacciones de la droga pueden haber sido subestimadas debido a la falta de información sobre las comorbilidades, infecciones oportunistas, medicamentos utilizados en over-the-counter automedicación, el modo de práctica, y el uso de plantas medicinales. No hemos sido capaces de evaluar los resultados reales que surgen de las interacciones entre medicamentos, que pueden ser bastante difíciles dado que el establecimiento de la causa y el efecto es compleja, sobre todo por la presencia de polifarmacia, características potencialmente interactivas de muchos antirretrovirales, y la posibilidad de ajustar la dosis de co-medicamentos para superar un cierto PDDI.

Conclusiones

Se encontró como factores de riesgo para la aparición de posibles interacciones entre medicamentos el uso de cinco o más medicamentos y cuando el periodo de terapia antirretroviral tiene más de seis años. En el contexto de la farmacoepidemiología de antirretrovirales, las interacciones farmacológicas posibles identificadas en este estudio de gravedad moderada y superior son eventos que no sólo afectan a la respuesta terapéutica con riesgo de toxicidad en el sistema nervioso central y cardiovascular, pero también pueden interferir en las pruebas utilizadas para detección de la resistencia del VIH a los antirretrovirales.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). [Internet]. Fact sheet: 2014 statistics. In: UNAIDS, editor. Geneva: UNAIDS; 2014. [Access July 16 2014] Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/factsheet/2014/20140716_FactSheet_en.pdf
2. Lombardo Pereira G, Costa Aguiar BG. Envejeciendo con AIDS o el AIDS en el envejecimiento: perfil epidemiológico en un hospital de la Universidad de Rio de Janeiro. *Enferm Global*. [Internet]. 2012 [Acceso 12 Enero 2013];11(2):10-20. Available from: <http://revistas.um.es/eglobal/article/view/150251/133321>
3. Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment

- of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*. [Internet]. 2011 [Access July 20 2014];25(3):279-90. Available from: <http://journals.lww.com/aidsonline/pages/articleviewer.aspx?year=2011&issue=01280&article=00001&type=abstract>
4. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. *Pharmacol Ther*. [Internet]. 2010 [Access July 20 2014]; Feb;125(2):230-48. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725809002186>
5. Dormann H, Sonst A, Müller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B, et al. Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int*. [Internet]. 2013 [Access July 20 2014];110(13):213-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3627162/>
6. Repetto MJ, Petitto JM. Psychopharmacology in HIV-infected patients. *Psych Med*. [Internet]. 2008 [Access July 20 2014];70(5):585-92. Available from: <http://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/pages/articleviewer.aspx?year=2008&issue=06000&article=00010&type=abstract>
7. Watkins CC, Pieper AA, Treisman GJ. Safety considerations in drug treatment of depression in HIV-positive patients: an updated review. *Drug Saf*. [Internet] 2011 [Access July 10 2014];34(8):623-39. Available from: <http://link.springer.com/article/10.2165%2F11592070-000000000-00000>.
8. Rajesh R, Vidyasagar S, Varma DM, Naik A, Hegde BM, Guddattu V, et al. A prospective study of highly active antiretroviral therapy in Indian human immunodeficiency virus positive patients. *Int J Risk Saf Med*. [Internet] 2013 [Access July 20 2014];25(1):53-65. Available from: <http://content.iospress.com/articles/international-journal-of-risk-and-safety-in-medicine/jrs580>
9. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. [Internet]. 2011 [Access July 20 2014];66(9):2107-11. Available from: <http://jac.oxfordjournals.org/content/66/9/2107.long>
10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde [Internet]. Boletim Epidemiológico – HIV e AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 95 p. [Acesso 11 jun 2015]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58534/boletim_aids_11_2015_web_pdf_19105.pdf
11. Remor E. Valoración de la adhesión al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+. *Psicothema*. [Internet] 2002 [Access July 20 2014];14(2):262-7. Available from: <http://www.psicothema.com/psicothema.asp?id=718>
12. Paz GJd Filho, Sato LJ, Tuleski MJ, Takata SY, Ranzi CCC, Saruhashi SY, et al. Emprego do questionário CAGE para detecção de transtornos de uso de álcool em pronto-socorro. *Rev Assoc Med Bras*. [Internet]. 2001 [Access July 20 2014];47:65-9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v47n1/a32v47n1.pdf>
13. Gorard DA. Escalating polypharmacy. *QJM*. [Internet]. 2006 [Access Feb 15 2015];99(11):797-800. Available from: <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/99/11/797.long>
14. World Health Organization (WHO). [Internet] Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Geneva: WHO; 2015. [Access July 20 2015] Available from: http://www.whooc.no/filearchive/publications/2015_guidelines_web.pdf
15. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde [Internet]. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/publicacao/2007/suplemento_consenso_adulto_01_24_01_2011_web_pdf_13627.pdf
16. Scheffer MC, Escuder MM, Grangeiro A, Castilho EAd. Formação e experiência profissional dos médicos prescritores de antirretrovirais no Estado de São Paulo. *Rev Assoc Med Bras*. [Internet]. 2010 [Acesso 18 jun 2015];56:691-6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000600020
17. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*. [Internet]. 2013 [Access July 17 2015];30(8):613-28. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3715685/>
18. L'Akoa RM, Noubiap JJ, Fang Y, Ntone FE, Kuaban C. Prevalence and correlates of depressive symptoms in HIV-positive patients: a cross-sectional study among newly diagnosed patients in Yaounde, Cameroon. *BMC Psychiatry*. [Internet]. 2013 [Access July 17 2015];13:228. Available from: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-13-228>
19. Srikanth BA, Babu SC, Yadav HN, Jain SK. Incidence of adverse drug reactions in human immune deficiency virus-positive patients using highly active antiretroviral therapy. *J Adv Pharm Technol Res*. [Internet] 2012 [Access July 17 2015];3(1):62-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312730/>

20. Modayil RR, Harugeri A, Parthasarathi G, Ramesh M, Prasad R, Naik V, et al. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ART): an experience of spontaneous reporting and intensive monitoring from ART centre in India. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* [Internet] 2010 [Access May 9 2015];19(3):247-55. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.1907/abstract;jsessionid=9BE1BFECA823F194762BE9A8577EB6F0.f02t02>
21. Llerena A. Clinical pharmacology of drug metabolism and drug interactions: clinical, interethnic and regulatory aspects. *Drug Metabol Drug Interact.* [Internet]. 2013 [Access July 17 2015];28(1):1-3. Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/dmdi.2013.28.issue-1/dmdi-2013-0010/dmdi-2013-0010.xml>
22. Yap KY, Tay WL, Chui WK, Chan A. Clinically relevant drug interactions between anticancer drugs and psychotropic agents. *Eur J Cancer Care (Engl).* [Internet] 2011 [Access July 17 2015];20(1):6-32. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2354.2009.01113.x/abstract>
23. Goncalves LS, Goncalves BM, de Andrade MA, Alves FR, Silva-Junior A. Drug interactions during periodontal therapy in HIV-infected subjects. *Mini Rev Med Chem.* [Internet]. 2010 [Access July 17 2015];10(8):766-72. Available from: <http://www.eurekaselect.com/86461/article>
24. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde [Internet]. Protocolo de assistência farmacêutica em DST/HIV/Aids: recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. [Acesso 24 jan 2015]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_assistencia_farmaceutica_aids.pdf
25. Larson KB, Wang K, Delille C, Otofokun I, Acosta EP. Pharmacokinetic enhancers in HIV therapeutics. *Clin Pharmacokinet.* [Internet]. 2014 [Access July 17 2015];53(10):865-72. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40262-014-0167-9>
26. Secoli SR. Drugs interactions: fundamental aspects for clinical practice nursing. *Rev Esc Enferm USP.* [Internet]. 2001 [Access July 21 2015];35(1):28-34. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342001000100005

Recibido: 8.8.2015

Aceptado: 14.8.2016

Correspondencia:

Wendel Mombaqué dos Santos
Universidade Federal de Santa Maria
Av. Roraima, 1000
Bairro: Camobi
CEP: 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil
E-mail: wendelmombaqué@hotmail.com

Copyright © 2016 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY.

Esta licencia permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de su obra, incluso con fines comerciales, siempre que le sea reconocida la autoría de la creación original. Esta es la licencia más servicial de las ofrecidas. Recomendada para una máxima difusión y utilización de los materiales sujetos a la licencia.