

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**Farmacovigilancia del tratamiento con antirretrovirales en la
Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt
(Estudio retrospectivo del año 2007 al 2011)**

Informe de Tesis

**Presentado por
Tikalia Fernanda Pozuelos López**

**Para optar al título de
Química Farmacéutica**

Guatemala, abril de 2,012

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.

Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A

Licda. Liliana Vides de Urizar

Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares

Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli

Br. Fausto René Beber García

Br. Carlos Francisco Porras López

Decano

Secretario

Vocal I

Vocal II

Vocal III

Vocal IV

Vocal V

ACTO QUE DEDICO

A Dios por ser mi guía, mi fortaleza para levantarme en los momentos mas difíciles de mi vida y seguir adelante, por ser mi sabiduría y por permitirme culminar una meta mas.

A la Virgen María por no desampararme nunca por ser mi Madre Celestial y mi guía.

A mi madre Aura Elena porque ha sido mi fortaleza brindándome sus oídos para escucharme, sus hombros para llorar y su boca para darme los mejores consejos que me han permitido seguir adelante. Esto va dedicado a ti.

A mi padre Marco Antonio porque en ti encuentro a un gran amigo, a un sabio con sus consejos y porque simplemente estas allí cuando más lo necesito.

A mi hermano Joan Paul que me ha enseñado que los tropiezos nos hacen más fuertes y a que debo luchar por lo que quiero. Gracias porque a pesar de la distancia se que siempre estas para mi apoyándome.

A mis abuelitos Meme y Queta, gracias por el amor, dedicación y tiempo que pusieron para enseñarme a ser una persona triunfadora y por estar en cada etapa de mi vida presentes. Abuelito meme se que estas orgulloso de mi... Esto es por ti!!!!

A mis tía Sonia y su familia, porque han sido un apoyo incondicional para mi y mi familia.

A Jorge Mario, por demostrarnos tanto aprecio y cariño a mi y mi familia y estar siempre en el momento justo.

A mis amigos: Julieta, Ingrid, Irene, Luis Andrés, Gladys María, Andrea, Claudia, Tello Carmen y Pedro, porque cada uno de ustedes ha dejado una huella en mi vida y han sido una gran bendición en mi vida demostrándome lo importante y valiosa que es su amistad.

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por ser mi guía en cada etapa de mi vida

A **la Universidad de San Carlos de Guatemala** por formarme como una profesional responsable.

A **la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia** por los conocimientos que adquiridos durante mi carrera.

A **mis docentes**, por los conocimientos transmitidos durante mi formación como profesional.

A **mi asesora Licda. Eleonora Gaitán**, por su tiempo y dedicación durante el desarrollo de la investigación y confió en mí y me hizo dar lo mejor de mí en esta investigación. Por alentarme a seguir adelante cada día y abrirme las puertas del SECOTT para realizar mi EPS en esta institución.

A **mis coasesores, Dr. Carlos Mejía y Licda. Mircea Romero** por permitirme realizar esta investigación en la Clínica de Enfermedades Infecciosas y por ser mi guía y orientación para realizar un excelente trabajo y por sus consejos.

A **mi revisora Dra. Amarilis Saravia**, por todo su apoyo y orientación en la realización de dicho trabajo.

A **Licda. Jessy y a mis compañeros de EPS Ana Lucía y Pedro**, porque pasamos muy buenos momentos juntos y creció una bonita amistad.

Y a todos los que han estado en cada etapa de mi vida acompañándome y apoyándome en momentos alegres y difíciles, convirtiéndose importantes en mi vida.

INDICE

1.	RESUMEN	1
2.	INTRODUCCIÓN	3
3.	ANTECEDENTES	
3.1	Farmacovigilancia	5
3.2	Reacciones Adversas a Medicamentos	10
3.3	Factores de riesgo para presentar Reacciones Adversas a Medicamentos	18
3.4	Evaluación de causalidad en casos individuales de Reacciones Adversas a Medicamentos	19
3.5	Factores de riesgo asociados a los PRM	23
3.6	Métodos para hacer Farmacovigilancia	26
3.7	Notificación de Reacciones Adversas	29
3.8	Farmacovigilancia en Guatemala	32
3.9	Farmacovigilancia en Hispanoamérica	34
3.10	Características generales de VIH	37
3.11	Principios de la Quimioterapia contra el VIH	41
3.12	Grupos de medicamentos antirretrovirales	42
3.13	Reacciones Adversas de los antirretrovirales	47
3.14	Historia de la Clínica de Enfermedades Infecciosas	56
3.15	Otros estudios realizados	58
4.	JUSTIFICACIÓN	61
5.	OBJETIVOS	62
6.	MATERIALES Y MÉTODOS	63
7.	RESULTADOS	65
8.	DISCUSIÓN	82
9.	CONCLUSIONES	89

10.	RECOMENDACIONES	90
11.	REFERENCIAS	91
12.	ANEXOS	94

1. RESUMEN

El primer paso para la replicación del virus es el enlace del virus a un receptor CD4 y a uno de los dos correceptores de la superficie de un linfocito T CD4. Posteriormente se da la fusión y el virus libera dos hebras de ARN y tres enzimas esenciales de replicación dentro de la célula huésped. Las enzimas de replicación son: la integrasa, la proteasa y la transcriptasa inversa.

La transcriptasa inversa convierte la cadena simple de ARN vírico en cadena doble de ADN vírico. En este paso actúan los inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa tales como zidovudina, lamivudina, abacavir, didanosina, estavudina, emtricitabina y tenofovir

El nuevo ADN del VIH que se forma dentro del núcleo de la célula anfitriona, donde una enzima del VIH llamada integrasa esconde el ADN vírico dentro del propio ADN de la célula anfitriona. El ADN del VIH integrado se llama provirus, el cual puede pasar inactivo durante mucho tiempo.

Al ser activado el provirus, se crean copias del material genético del VIH y segmentos cortos del ARN mensajero por medio de la enzima polimerasa del ARN. Posteriormente se forman cadenas largas de proteínas del VIH.

Las cadenas largas del VIH son divididas por la enzima proteasa convirtiéndolas en pequeñas proteínas individuales. A medida que las proteínas pequeñas del VIH se unen a las copias del material genético del ARN del VIH, se ensambla una nueva partícula del virus. Este paso es bloqueado por los antirretrovirales inhibidores de la proteasa como lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir etc.

El nuevo virus ensamblado abandona la célula adquiriendo una nueva envoltura hospedera y proteínas virales. El virus madura y está listo para infectar a otras células.

Todos los antirretrovirales pueden producir efectos secundarios a corto y largo plazo. El riesgo de efectos adversos específicos varía según el fármaco, la clase a la que pertenece e incluso la susceptibilidad individual.

Los efectos adversos han sido reportados con el uso de casi todos los antirretrovirales y son una de las condiciones para las cuales se cambian los esquemas de tratamiento y por la que se observa poca adherencia por parte de los pacientes.

La toxicidad es la primera causa de interrupción y modificación del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en el paciente con VIH, afectando así su adherencia al tratamiento.

El objetivo principal de la investigación consistió en identificar las reacciones adversas más frecuentes que motivaron al cambio de esquema de tratamiento, lo cual se realizó mediante la recolección de datos sobre los pacientes que tuvieron cambio de esquema de tratamiento durante el periodo del año 2007 al 2011. De estos se determinó cuáles tuvieron cambio de esquema debido a que presentaron efectos adversos al tratamiento.

El total de pacientes con cambio de esquema fueron 2348 pacientes de los cuales 445 pacientes presentaron efectos adversos al tratamiento. De los efectos adversos presentados se relacionaron directamente o se asociaron a un antirretroviral específico, determinando así la prevalencia de cada efecto adverso sobre la cantidad de pacientes que tuvieron cambio de esquema.

De los resultados obtenidos se observó que los efectos adversos que se documentaron son los conocidos por la literatura, sin embargo algunos se relacionaron con el antirretroviral como por ejemplo las manchas en la piel provocadas por la combinación de zidovudina y lamivudina. Sin embargo fue importante determinar la prevalencia con que estos se presentaron en la población guatemalteca.

La prevalencia del grado de gravedad según la clasificación aprobada por la FDA y el CDC obtenida fue de grado I 1%, grado II 11%, grado III 46% y grado IV 43%

Entre los resultados se obtuvieron efectos adversos que no se pudieron relacionar directamente o asociar a un antirretroviral por lo que es necesario implementar una hoja de control de efectos adversos que motivaron al cambio de esquema o bien incluir información que sea relevante para poder determinar un efecto adverso, como por ejemplo los niveles de ácido láctico para determinar una acidosis láctica o los niveles de colesterol y triglicéridos para determinar una lipodistrofia.

Es importante que el personal de salud en la atención al paciente con VIH, esté familiarizado con los efectos adversos que se presentan en la población guatemalteca con el fin de poder prevenirlos, detectarlos de forma precoz y manejarlos adecuadamente. El mejor conocimiento de los efectos adversos de los fármacos antirretrovirales es necesario para intentar optimizar el tratamiento en los pacientes infectados por el VIH.

2. INTRODUCCIÓN

Centro América es la sub-región más afectada, después del Caribe, por la epidemia de VIH/SIDA en la región de Latino América y el Caribe. Cuatro de los seis países de América Latina con mayores tasas de prevalencia de infección por VIH están en Centroamérica, y en dos de ellos la tasa de prevalencia son superiores al 1%. Honduras y Guatemala son dos de los seis países con la prevalencia de infección por VIH más alta en América Latina. La prevalencia de infección por VIH en los adultos es ya superior en Honduras (1.6%) y Guatemala (1%), El Salvador y Nicaragua todavía tienen tasas de prevalencia de infección por VIH debajo de un 1%.

La terapia antirretroviral ha reducido la mortalidad y mejorado la calidad de vida de las personas VIH positiva. La terapia con antirretrovirales requiere la combinación de 3 ó 4 medicamentos para lograr una mayor eficacia terapéutica y la reducción del desarrollo de resistencia.

Los medicamentos antirretrovirales suprimen temporalmente la replicación viral, por tanto demoran la progresión de la enfermedad, disminuyen la incidencia de infecciones oportunistas y la mortalidad. Estos medicamentos pueden producir una gama de efectos adversos que van desde efectos secundarios leves hasta los que amenazan la vida del paciente.

Uno de los desafíos más importantes consiste en generar herramientas educativas para los pacientes y las personas involucradas en la atención de salud, que faciliten la rápida identificación de los efectos adversos secundarios específicos de cada medicamento y así permitir adoptar medidas rápidas para aliviarlos o eliminarlos, esto se va a lograr con la ayuda de la Farmacovigilancia de los antirretrovirales.

La Farmacovigilancia es una actividad de la Salud Pública que identifica, evalúa y previene los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Está orientada a la toma de decisiones que permitan mantener la relación beneficio/riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o bien suspender su uso cuando éste no es posible.

La eficacia de los antirretrovirales en pacientes guatemaltecos se desconoce, ya que no se han realizados estudios que la documente, por lo que se crea la necesidad de una investigación a nivel de farmacovigilancia de estos medicamentos en pacientes que asisten a la Clínica de Infecciosas del Hospital Roosevelt. Debido a que el efecto

deseado o no deseado de un medicamento puede variar, ya que las pruebas pre clínicas que se ejecutan antes de la comercialización del medicamento son realizadas en pacientes con características diferentes, tanto socioculturales como genéticas a las de la población guatemalteca.

3 .ANTECEDENTES

3.1 FARMACOVIGILANCIA

3.1.1 Historia:

En junio de 1848, Hanna Greener de 15 años de edad, residente en el Nordeste de Inglaterra, fue sometida a un procedimiento bajo anestesia general con cloroformo, el cual fue introducido un año antes dentro de la práctica clínica por James Simpson, profesor de atención del parto en Edimburgo. Lamentablemente Hannah murió durante la anestesia debido a un episodio de fibrilación ventricular. A raíz de esto, The Lancet sacó una comisión, los cuales inventaron a médicos en Bretaña, para reportar las muertes relacionadas con la anestesia. Estos hallazgos fueron subsecuentes publicados en la revista de 1893. (Laporte, 1993)

Así, el predecesor de un sistema de reporte espontáneo para una supuesta reacción adversa fue establecido al menos por un tiempo.

En 1906, La Federación Nacional de Drogas y Alimentos fue aprobada, este acto requirió que las drogas fueran puras y libres de contaminación pero no tenía requerimientos de eficacia. (Laporte, 1993)

Los primeros hechos que llevaron al surgimiento de la farmacovigilancia tuvieron lugar en la década de los años 60 en Alemania, cuando se dio a conocer la existencia de un número elevado de niños que habían nacido con malformaciones en los miembros (focomelia). Como estos casos no eran frecuentes, las autoridades científicas comenzaron a investigar el motivo de la súbita presencia de dicha enfermedad. (ANMAT)

Luego los análisis pertinentes, llegó a determinarse con precisión que las madres de los infantes malformados habían consumido, durante el primer trimestre de su embarazo, un medicamento llamado talidomida. Dicha droga era utilizada para controlar los vómitos, tan frecuentes en las embarazadas, pero no se había ejercido un control sobre sus posibles efectos adversos luego de aprobarse su comercialización. (ANMAT)

Treinta años antes de estos nefastos episodios, la utilización de un antibiótico en jarabe, cuyo solventes era el dietilenglicol, había causado una serie de muertes en los Estados Unidos, hecho que provocó que el gobierno norteamericano agudizara los controles para la aprobación de nuevos medicamentos. A pesar de que este suceso repercutió en todo el mundo, muchos países no modificaron su legislación, y fue necesario que ocurriera la catástrofe de la talidomida para que comenzaran a regular en forma más estricta la aprobación, comercialización, prescripción y suministro de los medicamentos. La publicación y difusión de los efectos no esperados del fármaco fueron muy importantes para la toma de medidas gubernamentales. Y precisamente en esto se basa la farmacovigilancia en la evaluación del uso de los efectos adversos de los medicamentos que se comercializan por medio de la identificación y cuantificación de sus riesgos. Surgieron entonces, a partir de los episodios relacionados con la talidomida, los primeros sistemas de farmacovigilancia en los Estados Unidos (1962), en el Reino Unido (1964) y en Suecia (1965). (ANMAT)

Este episodio provoca que se dicten normas legales para supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su distribución, fin para el que se crea la Food and Drug Administration, la primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo. Las mayores catástrofes se enfocaban en el problema de toxicidad de los medicamentos. (ANMAT)

Hace más de treinta años, la vigésima Asamblea Nacional de la Salud acordó una resolución para iniciar un proyecto de viabilidad de un sistema internacional de seguimiento de las reacciones adversas a los medicamentos. Esta resolución fue la base del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS-WHO.

El evento histórico ocurrido con la talidomida estimuló el desarrollo de sistemas de reportes espontáneo de farmacovigilancia y la legislación en Europa como el sistema de la " Tarjeta Amarilla " en el Reino Unido en 1964 y la legislación para regular los medicamentos en el Reino Unido. (ANMAT)

El desastre de la talidomida, como ha quedado acuñado este trágico episodio para la historia, tuvo consecuencias positivas: 1) los gobiernos empezaron a exigir a las compañías farmacéuticas pruebas de toxicidad en animales más exhaustivas, 2) los ensayos clínicos controlados se propugnaron como herramienta básica para que los

nuevos medicamentos demostraran eficacia y seguridad, 3) Se propusieron diversas estrategias para evitar accidentes similares, que tomaron cuerpo en lo que hoy se conoce como Farmacovigilancia (ANMAT)

Ante la prevalencia incrementada de los problemas derivados del uso de los medicamentos se estableció el concepto de Problema Relacionado con Medicamentos. En 1998 se realizó un primer Consenso de Granada sobre PRM en el que se definió este término y se estableció una clasificación de seis categorías.

Tras la experiencia de su uso se pudieron detectar algunos problemas de comprensión que recordaron la actualización en un Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los medicamentos. (Organización Mundial de la Salud, 2004)

En diciembre de 1998, un grupo de profesionales farmacéuticos se reunieron en Granada (España) para acordar algunos conceptos y establecer criterios comunes de interpretación de lo que se venía en llamar Problemas Relacionados con los medicamentos (PRM). Uno de los primeros estudios que demostró la prevalencia de estas entidades como factor causante de ingresos hospitalarios, fue el Bergman y Wiholm de 1981. En este trabajo se cuestionaba la efectividad de los medicamentos, ampliando el enfoque que hasta entonces se centraba solo en los problemas de inseguridad. Estos autores realizan un estudio epidemiológico, que no iba acompañado de un desarrollo conceptual de los problemas relacionados con los medicamentos. (Organización Mundial de la Salud, 2004)

El consenso de Granada de 1998, presentó una definición que puede parecer diferente, aunque apenas varía de la original de 1990 ni de la 1998, pero si propone una nueva modificación a la clasificación, acortándola a seis categorías y agrupadas en tres sub-categorías de indicación, efectividad y seguridad. (Organización Mundial de la Salud, 2004)

El Segundo Consenso de Granada se centra en la definición de PRM y en incorporar las modificaciones que se han propuesto al Consenso de 1998 y que han demostrado idoneidad.

3.1.2 Importancia de la farmacovigilancia:

Los ensayos clínicos a los que son sometidos los medicamentos antes de su comercialización no pueden detectar aquellas reacciones adversas de rara aparición no aquellas asociados a la administración de los medicamentos durante largo tiempo. Debe considerarse además, el carácter restrictivo que normalmente tienen los ensayos clínicos en cuanto a la selección de paciente lo que hace imposible conocer el efecto de los fármacos sobre poblaciones muy jóvenes o ancianas o con situaciones patológicas que pueden alterar el efecto de dichos fármacos. (Leopardi, 2009)

Lo más frecuente es que durante los ensayos clínicos solo se comprueba la eficacia y la seguridad a corto plazo del medicamento en un pequeño número de personas cuidadosamente seleccionadas. En ocasiones son apenas 500 personas y rara vez superan las 5000, quienes han recibido el fármaco antes de su salida al mercado.

Por tal razón es fundamental controlar la eficacia y seguridad que presentan en condiciones reales, una vez puestos a la venta. La experiencia demuestra que gran número de efectos adversos, interacciones (con alimentos u otros fármacos) y factores de riesgo no salen a la luz hasta años posteriores a la comercialización de un medicamento. (Leopardi, 2009)

La información sobre un fármaco reunida durante la fase de pre-comercialización es inevitablemente incompleta con respecto a las posibles reacciones adversas: (Centro de Información y Evaluación de medicamentos y productos sanitarios, 2011))

3.1.2.1 Las pruebas en animales son insuficientemente predictivas de la seguridad en seres humanos.

3.1.2.2 En los ensayos clínicos, los pacientes se seleccionan y se limitan en el número, las condiciones de uso difieren de las de la práctica médica habitual y la duración de los ensayos es limitada.

3.1.2.3 La información, a menudo, es incompleta o no se dispone sobre reacciones adversas graves e insuficientes, toxicidad crónica, uso en grupos especiales (niños, ancianos o mujeres embarazadas) o respecto a interacciones farmacológicas.

La farmacovigilancia es necesaria para la prevención de riesgos de los medicamentos en los seres humanos y para evitar los costes económicos asociados a los efectos adversos no esperados. (Organización Mundial de la Salud, 2001)

La farmacovigilancia es necesaria en cada país, ya que hay diferencias entre países en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con los medicamentos. Todo esto puede ser debido a diferencias en:

La producción de medicamentos.

La distribución y el uso.

La genética, la dieta, las tradiciones de la población.

La calidad y la composición (excipientes) de los productos farmacéuticos fabricados localmente.

El uso de medicamentos no-ortodoxos (por ejemplo plantas medicinales) que pueden presentar problemas toxicológicos, cuando se usan bien solos o en combinación con otros medicamentos.

Por ello es absolutamente imprescindible someter a los medicamentos a una vigilancia después de su comercialización con el fin de delimitar de una forma más precisa la seguridad de su utilización. La OMS creó a nivel internacional, el programa de Farmacovigilancia que en un inicio fue definido como la "notificación, el registro y la evaluación sistemática de las Reacciones Adversas de los Medicamentos que se surten con o sin receta". (Organización Mundial de la Salud, 2001)

3.1.3 Definición y objetivos de la Farmacovigilancia:

La OMS define como: La ciencia y las actividades relativas a la detección y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. (Organización Mundial de la Salud, 2001)

La farmacovigilancia se ocupa de la detección, la evaluación y la prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Los principales objetivos de la farmacovigilancia son: (Gil, 2008)

3.1.3.1 Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento.

3.1.3.2 Detección de aumentos de la frecuencia de reacciones adversas conocidas.

3.1.3.3 Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.

3.1.3.4 Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.

Los objetivos finales de la farmacovigilancia son:

El uso racional y seguro de los medicamentos.

La evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.

La educación y la información a los pacientes.

3.2 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:

Una reacción adversa a un medicamento se define como cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica (OMS). También es definida como una respuesta a un medicamento que es inesperada, no intencional y que ocurre a dosis terapéuticas de los medicamentos usados en profilaxis, diagnóstico o terapia de una enfermedad, o para lograr modificaciones de funciones fisiológicas. (Leopardi, 2009)

Las reacciones adversas a medicamentos, además de influir negativamente en la evolución de los pacientes, también generan un aumento significativo en los costos de los servicios de salud, principalmente en términos de estancia hospitalaria, exámenes paraclínicos, medicamentos y costos indirectos. (Velásquez, 2004)

La evaluación y clasificación adecuadas de las reacciones adversas a medicamentos requiere del conocimiento de los mecanismos por los cuales se producen tales reacciones. Las reacciones adversas a los medicamentos son el resultado de una interacción entre el medicamento administrado y algunas características, inherentes o

adquiridas, del paciente y que determine el patrón individual de respuesta a los medicamentos. De esta manera, algunas reacciones están determinadas principalmente por el medicamento (características físico-química y farmacocinéticas, formulación, dosis, frecuencia y vía de administración), y en otras, ambas variables- el paciente y el medicamento- son importantes. (Velásquez, 2004)

Las reacciones adversas a los medicamentos pueden estar relacionadas con la dosis (reacciones dosis-dependientes), como por ejemplo la depresión del sistema nervioso central por sedantes hipnóticos. Este es el tipo de reacción más común. En estos casos la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas son directamente proporcionales a la dosis administrada y por tanto se pueden prevenir y/o tratar mediante un ajuste en la dosis de acuerdo a la necesidad y tolerancia del paciente. En algunos de estos casos, una falla en la eliminación renal del medicamento, secundaria a enfermedad renal (como en el caso de medicamentos como la digoxina, que se excretan predominantemente por vía renal) o la presencia de disfunción hepática (en el caso de medicamentos que se excretan fundamentalmente por biotransformación hepática) pueden contribuir al desarrollo de toxicidad. Las reacciones adversas a los medicamentos pueden representar una extensión del efecto farmacológico de un medicamento o una toxicidad inesperada causada por el medicamento y/o sus metabolitos. Estas reacciones son usualmente predecibles a partir de experimentos toxicológicos en animales. (Gil, 2008)

Otras reacciones adversas a medicamentos no están relacionadas con la dosis (reacciones dosis-independientes). Estas reacciones son menos comunes (menos de 5% de los casos) y se deben a un incremento en la susceptibilidad del paciente. La reacción adversa se manifiesta como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente a los medicamentos, y puede ser causado por una variante farmacogenética o una alergia adquirida la mayoría de las reacciones determinadas por factores farmacogenéticos se detectan solamente después que el paciente ha estado expuesto al medicamento y por lo tanto, son difíciles de prevenir antes de la primera administración del medicamento. Un ejemplo de toxicidad determinada genéticamente es la polineuropatía causada por isoniazida, un medicamento que se biotransforma principalmente por acetilación. Los efectos neurotóxicos de la isoniazida son más comunes en acetiladores lentos. Una vez que la reacción ocurre y se ha determinado el fenotipo del paciente, la mayoría de las

reacciones causadas genéticamente se pueden prevenir evitando la administración del medicamento al individuo susceptible. (Velásquez, 2004)

Tabla No. 1

Tipos de reacciones adversas a los medicamentos (RAM)

	Dosis dependiente	Dosis independiente
Naturaleza de la anormalidad	Cuantitativa	Cualitativa
¿Es la RAM predecible?	Si	No
Es presencia de disfunción hepática y/o renal	Aumento de la toxicidad dependiendo de la vía de eliminación del medicamento en cuestión	No está afectada
Prevención	Ajuste de la dosis	Evitar el uso
Tratamiento	Ajuste de la dosis	Discontinuar la administración
Mortalidad	Usualmente baja	Usualmente alta

Datos: Implementación de un programa de Farmacovigilancia de Medicina Interna del Hospital Nacional San Juan de Dios Rodas de Sololá

La identificación de una reacción adversa como dosis dependiente o no, permite tomar decisiones prácticas con relación al tratamiento del individuo afectado y/o la prevención de las reacciones.

3.2.1 Clasificación y mecanismo de producción de las reacciones adversas a medicamentos:

Las sospechas de RAM se pueden clasificar atendiendo a diferentes aspectos:

3.2.1.1 Según su relación con la dosis:

RAM tipo A (Augmented) Dosis dependiente: Son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción medicamentosa, a un efecto citotóxico o simplemente extensión de un efecto farmacológico por una

sobredosis relativa, debidos a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinámicas. El 75% de las reacciones adversas a medicamentos son dosis dependientes. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

RAM tipo B (bizarro) Dosis Independiente: Son reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrado a las dosis habituales. Estas reacciones representan menos del 25% de los casos y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Son efectos independientes de la dosis como la idiosincrasia, la intolerancia o las alergias. Casi siempre son impredecibles y difíciles de evitar. Las RAM tipo B pueden ser, inmunológicos, o no inmunológicos y manifestarse solo en algunos pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos. Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones (rash), anafilaxia, vasculitis, lesión orgánica inflamatoria, hasta síndromes auto inmunes muy específicos. También se presentan efectos de Tipo B no inmunológicos en una minoría de pacientes predispuestos, intolerantes, por ejemplo, debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida respecto a una enzima determinada, con el resultado de una vía metabólica alterada o a una acumulación de un metabolito tóxico. Como ejemplos, existen los casos de anemia aplásica por cloranfenicol y las hepatitis por isoniazida. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

RAM Tipo C (Chronic): Se refieren a situaciones en las que la utilización del medicamento, a menudo por razones desconocidas, aumenta la frecuencia de una enfermedad espontánea. Los efectos de Tipo C pueden ser graves y frecuentes (incluyen tumores malignos) y pueden ocasionar efectos causados en la salud pública. Los efectos de Tipo C pueden ser coincidentes, y a menudo estar relacionados, con efectos prolongados, frecuentemente no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil de probar la asociación con el fármaco. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

RAM Tipo D (Delayed): Son poco frecuentes y aparecen un tiempo después de la administración del medicamento. Las más importantes son la carcinogénesis y la teratogénesis pudiendo aparecer por mecanismo genotóxicos e inmunotóxicos. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

RAM Tipo E (End of treatment): Son consecuencia de la supresión brusca de la administración prolongada de un medicamento (efecto rebote). (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

RAM Tipo F (Foreing): Son efectos causados por agentes distintos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes). (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

Tabla No. 2

Tipo de Reacción Adversa

Reacción adversa tipo A	Reacción adversa tipo B
Relacionada con el mecanismo de acción del fármaco	No relacionada con el mecanismo de acción del fármaco
Dependiente de la dosis	No dependiente de la dosis
Predecible	Suele ser desconocida antes de la comercialización
Frecuente	Suele ser infrecuente
Menos grave (rara vez mortal)	Grave (ocasionalmente mortal)
Conocida antes de La comercialización	Suele ser desconocida antes de la comercialización

Datos: Implementación de un programa de Farmacovigilancia de Medicina Interna del Hospital Nacional San Juan de Dios Rodas de Sololá

Desde el punto de vista de la salud pública tiene interés distinguir entre reacciones evitables y no evitables. Las primeras ocurren por mediación de un error que puede estar situado en alguno de los siguientes pasos: fabricación, suministro, prescripción, dispensación o administración del medicamento, o bien por las aplicaciones medidas

preventivas disponibles. Algunas reacciones consideradas inicialmente como no evitables, se convierten en evitables a lo largo de la vida del fármaco, gracias al mayor conocimiento que se posee de su naturaleza y de sus factores.

3.2.1.2 Según la gravedad de la reacción adversa, estos pueden clasificarse en:

La gravedad de una reacción adversa a un medicamento se clasifica generalmente como leve, moderada, severa o letal. Las definiciones de esos términos son las siguientes:

Leve: Son reacciones menores, no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antídoto terapia. Los síntomas y signos son fácilmente tolerados. No necesita antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

Moderada: Aquellas que provocan hospitalización o atención en servicio de urgencias. Requieren un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual. Requiere de cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente la suspensión del medicamento causante de la reacción. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

Grave: Aquellas que causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la reacción adversa. Acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.

Letal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

3.2.1.3 Según el mecanismo de producción las reacciones adversas a medicamentos se clasifican en:

Sobredosis relativa: El fármaco se administra a las dosis requeridas pero a pesar de ellos sus concentraciones plasmáticas son superiores a las habituales. Alteraciones en los procesos farmacocinéticos suelen estar presentes en estas situaciones. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

Efectos colaterales: Forman parte de la propia acción farmacológica del medicamento pero su aparición resulta indeseable en un momento determinado de su aplicación. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

Efectos secundarios: Surgen como consecuencia de la acción fundamental, pero no forman parte inherente de ella. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

Idiosincrasia: Respuesta atípica que ciertos individuos tiene frente a un fármaco en su primera administración. Está genéticamente determinada y muy relacionada con deficiencias enzimáticas. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

Hipersensibilidad: Reacción de naturaleza inmunológica ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Al igual que la reacción de idiosincrasia, las reacciones de hipersensibilidad sólo se presentan en algunos individuos. Se requiere un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco y otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada) y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad se han clasificado en cuatro tipos clínicos principales: tipo 1 (anafilácticas), tipo 2 (citotóxicas), tipo 3 (mediadas por complejo inmune) y tipo 4 (mediadas por células).

Reacciones tipo 1 o reacciones de hipersensibilidad inmediata: Comprende la interacción del alérgeno (el medicamento) con anticuerpos del tipo IgE, que se encuentran en la superficie de los basófilos y mastocitos resultando en la liberación de mediadores químicos tales como histamina, la sustancia de reacción lenta de anafilaxia, las cinasas y las prostaglandinas, lo que produce vasodilatación capilar, contracción del músculo liso y edema. Una reacción tipo 1 puede limitarse a producir eritema y pápulas cutáneas o, por el contrario, resultar en una reacción anafiláctica sistémica, con amenaza para la vida del paciente (caracterizada por choque y/o broncoconstricción), asma o edema angioneurótico. Reacciones anafilácticas pueden ocurrir después de la inyección de penicilina u otros antimicrobianos. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

Reacciones Tipo 2: Consisten en reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presenten la superficie de algunas células (por ejemplo, glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas), produciendo lisis de la célula. Los medicamentos son usualmente haptenos, que al unirse a las proteínas plasmáticas de la superficie celular constituyen un antígeno completo contra el cual se forma un anticuerpo. Las reacciones posteriores antígeno anticuerpo con fijación de complemento, pueden producir anemia hemolítica (después de la administración de metildopa o clorpromacina), agranulocitosis (después de aminopirina, cefalotina o sulfonamidas) o púrpura trombocitopénica (después de aspirina, quinidina o difenilhidantoína). (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

Reacciones Tipo 3 (reacciones de complejo inmunológico tóxico): Ocurren cuando complejos antígeno-anticuerpo se depositan en células de tejidos blancos. Cuando esto ocurre se activa entonces el sistema del complemento y se produce daño tisular mediante la liberación de enzimas lisosomales. Este mecanismo puede producir glomerulonefritis, enfermedades del colágeno y vasculitis cutánea. Entre los medicamentos comúnmente implicados en este tipo

de reacción se incluyen las penicilinas, las sulfonamidas, la eritromicina, la hidralacina y la nitrofurantoína. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

Reacciones Tipo 4 con mediación celular: Resultan de la interacción directa entre un alérgeno (el medicamento) y los linfocitos sensibilizados produciendo la liberación de linfocinas. La mayoría de los casos de eczema y dermatitis por contacto son reacciones con mediación celular. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

3.3 FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM):

No todas las personas tienen la misma predisposición para presentar RAM. Pueden existir factores de riesgo que puedan hacer pensar en dicha probabilidad. Estudios epidemiológicos en pacientes hospitalizados, han identificado algunos de estos factores, entre los cuales están los siguientes:

3.3.1 Edad:

La mayoría de los estudios muestran que los ancianos (mayores de los 60 años) son más susceptibles a presentar reacciones adversas, porque en ellos se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Además los pacientes ancianos padecen, usualmente, enfermedades concurrentes y reciben más medicamentos que los pacientes más jóvenes, lo cual aumenta la probabilidad de aparición de reacciones adversas a los medicamentos.

En los recién nacidos, en particular el prematuro, no ha madurado los sistemas enzimáticos hepáticos, siendo importante el proceso de glucoronización, por lo que las sustancias que deberían circular conjugadas lo hacen libremente y puede desplazar a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas y causar ictericia. Además en ellos hay mayor permeabilidad en la barrera hematoencefálica, lo que hace que los medicamentos alcancen rápidamente el

Sistema Nervioso Central. También se encuentra inmaduro el riñón, alterándose la excreción de los fármacos y permitiendo que estos circulen más tiempo en el cuerpo.

3.3.2 Sexo:

Aunque no es un factor de riesgo que predisponga a la aparición de reacciones adversas a medicamentos, existen estadísticas que indican una tasa mayor en el sexo femenino. Los estudios han demostrado que la mujer tiene una probabilidad mayor que el hombre para desarrollar reacciones adversas, especialmente síntomas gastrointestinales inducidos por medicamentos, también parece ser que es más susceptible a los efectos tóxicos de la digoxina. En pacientes mayores de 60 años, la mujer tiene mayor probabilidad que el hombre de desarrollar sangramiento inducido por heparina.

3.3.4. Patología asociada:

La existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos.

3.3.5 Polimedición:

Un hallazgo consistente ha sido que pacientes que reciben una terapia con múltiple medicamentos tiene una probabilidad incrementada de desarrollar reacciones adversas. Esto puede deberse al riesgo adicional asociado con el hecho de recibir varios medicamentos o a posibles interacciones entre los medicamentos.

3.4 EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD EN CASOS INDIVIDUALES DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:

El mayor problema que el médico enfrenta al evaluar una reacción adversa a un medicamento en un paciente en particular es el determinar si existe una asociación causal entre el efecto indeseable y el medicamento. Esto puede ser particularmente difícil, ya que con frecuencia las manifestaciones de una reacción adversa a un

medicamento son inespecíficos. El medicamento sospechoso de ser el causante de la reacción, se administra generalmente junto con otros medicamentos, y con frecuencia, los eventos clínicos adversos no se pueden distinguir de los síntomas de la enfermedad subyacente. Por convención, la probabilidad de que un evento adverso esté asociado con la administración de un medicamento particular se clasifica como sigue: (Guía para hacer farmacovigilancia,)

Probada: Una reacción que muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento o en la que los niveles del medicamento han sido determinantes en los líquidos o tejidos corporales; muestra un patrón de respuesta que se conoce se asocia con el medicamento sospechoso; se confirma mediante la mejoría al suspender el medicamento, y reaparición después de readministración del medicamento; y que no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente. (Guía para hacer farmacovigilancia)

Probable: Una reacción que muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento; muestra un patrón de respuesta conocido; se confirma al suspender el medicamento, pero después de la readministración del medicamento, y que no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente. (Guía para hacer farmacovigilancia)

Posible: Una reacción que muestra una relación temporal razonable, puede o no seguir un patrón de respuesta conocido; pero que se puede explicar por las características del estado clínico del paciente. (Guía para hacer farmacovigilancia)

Dudosa: El evento está más probablemente relacionado a otros factores que el medicamento implicado. (Guía para hacer farmacovigilancia)

Con frecuencia, hay desacuerdos importantes en las evaluaciones hechas por los médicos, con respecto a la causalidad de las reacciones adversas a los medicamentos. Por ejemplo se sabe que médicos tienen desacuerdos en la evaluación de por lo menos el 50% de los casos. En un intento por uniformizar la evaluación de la causalidad de las reacciones adversas a los medicamentos, se han desarrollado varios algoritmos con

diversos grados de complejidad. Un método simple, la Escala de Probabilidad de una Reacción Adversa a Medicamentos, es válido y confiable en una variedad de situaciones clínicas. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

Dicha escala está constituida por un cuestionario simple, que analiza sistemáticamente los diferentes factores que se deben evaluar para las reacciones adversas observadas (como por ejemplo, patrones de respuesta, secuencia temporal, desaparición del evento al suspender el medicamento, reaparición del evento al constituir el medicamento, causas alternativas, respuesta a placebo, niveles corporales del medicamento, y confirmación de la evidencia por métodos objetivos).

Cada pregunta se puede contestar afirmativamente (si), negativamente (no), o no se sabe/no aplicable y se le debe asignar un puntaje. La probabilidad de una reacción adversa está determinada por el puntaje total, el cual puede obtener un valor entre -4 (evento no relacionado al medicamento) y +13 (un evento definitivamente relacionado con el medicamento). Se debe estimular el uso de tal procedimiento en la evaluación de las reacciones adversas a medicamentos observadas en la práctica diaria, así como también de aquellas comunicadas en la literatura médica. (Guía para hacer farmacovigilancia)

Recientemente, se ha desarrollado un instrumento basado en el teorema de Bayes, para el diagnóstico de las reacciones adversas a los medicamentos, denomina BARDI. Este método considera la evaluación de la causalidad de una reacción adversa como un caso especial de una evaluación de probabilidad condicional. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

3.4.1 Clasificación de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM), Segundo Consenso de Granada:

Los PRM o RNM se clasifican en base a las premisas con las que ha de cumplir la farmacoterapia utilizada por los pacientes: Necesaria (debe existir un problema de salud que justifique su uso), efectiva (debe alcanzar los objetivos terapéuticos planteados cuando se instauró) y segura (no debe producir ni agravar otros problemas de salud). (ANMAT)

Tabla No. 3

Clasificación de Resultados Negativos de la Medicación

NECESIDAD	Problema de Salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
	Efecto de medicamento innecesario El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
EFECTIVIDAD	Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
	Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
SEGURIDAD	Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
	Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Entendiéndose que:

Un medicamento es necesario cuando ha sido prescrito o indicado para un problema de salud concreto que presenta el paciente.

Un medicamento es inefectivo cuando no alcanza suficientemente los objetivos terapéuticos esperados.

Un medicamento es inseguro cuando produce o empeora algún problema de salud.

3.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LOS PRM:

Los problemas relacionados con medicamentos concuerdan en que pueden agruparse en tres categorías:

3.5.1 Los que se deben a la prescripción:

Para la evaluación de una correcta prescripción es necesario tener en cuenta si se está utilizando el fármaco adecuado para la patología existente y se es específicamente en el caso del paciente concreto era la mejor elección o si había alguna terapia alternativa con una mayor efectividad o seguridad, así mismo si el tiempo de la terapia era el óptimo para alcanzar el efecto terapéutico esperado. (Guía para hacer farmacovigilancia).

Además de este ítem es importante considerar a su vez los errores producidos durante la dispensación o en la administración de los medicamentos especialmente en los tratamientos ambulatorios donde el paciente por lo general no tiene un seguimiento terapéutico adecuado. (Guía para hacer farmacovigilancia)

Dentro de los problemas de efectividad y seguridad han de contemplarse tanto las características propias del paciente, como las del medicamento. (Guía para hacer farmacovigilancia)

3.5.2 Los que se deben al paciente:

Respecto a los factores que dependen del paciente se pueden evaluar aquellos que modifican el efecto farmacológico tanto por el comportamiento del paciente como por las características intrínsecas del mismo. (Guía para hacer farmacovigilancia)

Tabla No. 4

Factores de Riesgo que se deben al paciente

Dosis prescrita	Cumplimiento del paciente
Dosis administrada	Ritmo y magnitud de la absorción Tamaño y composición corporal

	Distribución en tejidos biológicos Unión en plasma y tejidos Ritmo de eliminación
Concentración en el sitio de acción	Variables fisiológicas Factores patológicos Factores genéticos Interacciones con otros fármacos Desarrollo de tolerancia
Intensidad del efecto	Interacciones Fármaco-receptor Estado funcional Efectos placebo

Datos: Guía Farmacovigilancia

El cumplimiento del paciente es decir su adherencia a la terapia es un factor determinante, en el efecto terapéutico, muchas veces por olvido e incluso por la aparición de reacciones adversas el paciente interrumpe su terapia o cambia la dosificación de la misma. En caso de disminuir la dosis prescrita los niveles plasmáticos del fármaco pueden no alcanzar el nivel terapéutico y obviamente, un efecto mínimo o inexistente. Cuando el paciente modifica su terapia incrementando la dosificación puede implicar niveles plasmáticos elevados que desemboquen en toxicidad.

Variables fisiológicas: Dentro de las variables fisiológicas a estudiar como determinantes en la ocurrencia de PRM encontramos la edad, género y el embarazo.

El comportamiento del paciente: Condiciones especiales como e fumar, el ingerir alcohol y ciertos hábitos alimenticios modifican los efectos terapéuticos del medicamento.

Factores patológicos: Entre los más relevantes están las afecciones renales y hepáticas que modifican la farmacocinética del medicamento, por cambios en la metabolización del mismo.

Factores genéticos: Condiciones raciales en ocasiones determinan el desempeño de los fármacos en el organismo. (Guía para hacer farmacovigilancia)

3.5.3 Los que se deben al propio medicamento:

Respecto a los factores de riesgo dependientes del medicamento están las interacciones medicamentosas, los estrechos márgenes terapéuticos, la farmacotécnica del producto, y las deficiencias de calidad de los mismos.

Fallo terapéutico:

Aunque no hay definición establecida, se considera que ha habido un fallo terapéutico cuando el nivel plasmático del fármaco es insuficiente para generar el efecto terapéutico para el cual fue administrado. Los factores determinantes para provocarlo son múltiples, y van asociadas generalmente a la farmacotécnica del producto, aunque deben considerarse todos los factores dependientes del paciente, de la correcta administración y uso del medicamento, y las interacciones entre fármacos. (Guía para hacer farmacovigilancia)

Abordaje de los PRM:

El abordaje de los problemas relacionados con medicamentos generalmente se da por medio de estudios clínicos, donde se evalúan temas como acceso, errores en la formulación, hábitos en el consumo etc., ya sea asociados a las características del paciente o a los grupos de medicamentos. Dichos estudios proporcionan información sobre las causas puntuales de la ocurrencia de problemas relacionados con medicamentos para posteriormente generar estrategias que atenúen la ocurrencia de los mismos. La farmacovigilancia de los problemas relacionados con medicamentos debe incluir tanto la vigilancia a eventos como la vigilancia a factores de riesgo. (Guía para hacer farmacovigilancia)

3.6 MÉTODOS PARA HACER FARMACOVIGILANCIA:

Farmacovigilancia es la recolección, registro y evaluación sistemática de la información concerniente a las reacciones adversas a los medicamentos. Esta información se recolecta con el objeto de permitir la detección precoz de reacciones adversas a los medicamentos graves, el estudio de la posible asociación causal entre el medicamento y la reacción adversa, el estudio de la frecuencia relativa de las reacciones adversas, y la identificación de los factores que predisponen a su desarrollo. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

La estimación de la frecuencia de las reacciones adversas depende de la identificación confiable del número de pacientes que presentan la reacción (numerador) y de una estimación adecuada del número de pacientes expuestos al medicamento (denominador). La determinación de estos dos valores es en general difícil porque con frecuencia el denominador no está disponible, y el numerador puede ser sobre o subestimado. A continuación describiremos brevemente los métodos utilizados para recolectar la información sobre las reacciones adversas. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

Dentro de la farmacovigilancia se requieren herramientas que permitan obtener información acerca del uso de los medicamentos y sus consecuencias, para tal fin, la Farmacoepidemiología ofrece opciones de estudios a desarrollar. La farmacoe epidemiología se ha definido como "la aplicación de los conocimientos, métodos y razonamiento de la epidemiología al estudio de los efectos –positivos y negativos- y usos de los fármacos en grupos de poblaciones". Los tipos de estudio farmacoe epidemiológicos aplicables a la farmacovigilancia son:

Estudios de cohortes: Corresponden a la observación, durante un lapso de tiempo, de una cohorte o un grupo que comparte una experiencia común o exposición a una variable independiente. El seguimiento del grupo permite conocer la frecuencia con que se desarrolla la variable independiente. Los estudios de cohortes permiten medir las variables de exposición y conocer como varían en el tiempo, además es posible estudiar varios efectos de una misma exposición y calcular la incidencia de los efectos adversos. En este tipo de estudios se seleccionan los sujetos que formarán la cohorte por alguna características definida que se sospecha pueda ser la causa de una determinada

enfermedad, PRM o RAM (según se defina para la realización del estudio). Se parte del desenlace y se busca si la cohorte estuvo expuesta al fármaco. Son útiles para el estudio de aquellos fármacos ampliamente prescritos para un uso prolongado. Entre los inconvenientes de este diseño se encuentran el costo y que no son adecuados para el estudio de enfermedades con baja incidencia porque se necesitaría el seguimiento de grandes cohortes y por períodos muy prolongados. (Gutiérrez).

Estos estudios permiten la recolección de información relacionada con el número de sujetos que han presentado las reacciones adversas y con el número de sujetos que están recibiendo el medicamento. Este procedimiento se ha aplicado principalmente en pacientes hospitalizados. Más recientemente, han ganado popularidad los estudios de cohortes de pacientes que reciben el medicamento después que éste se introduce en el mercado. Es en estos estudios se evalúa estrictamente los efectos del medicamento por meses o años, haciendo posible que el uso amplio del medicamento pueda resultar en el descubrimiento de efectos colaterales raros y o interacciones medicamentosas previamente desconocidos. Estos estudios son caros y difíciles de ejecutar debido a que se deben estudiar poblaciones grandes si se quiere determinar la frecuencia de reacciones adversas raras pero graves. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

Estudios de casos y controles: En este tipo de estudios, se busca la frecuencia con que un grupo de afectados (casos) y un grupo de sanos, (controles) estuvieron expuestos al factor causal que se sospechaba. Son eficientes en el estudio de enfermedades o condiciones raras o con largos periodos de latencia. Los casos se seleccionan sobre la base de alguna enfermedad (RAM) y los controles son personas que no han presentado dicha enfermedad. Se parte de la exposición al medicamento y se estudia el desenlace o enfermedad. Permiten evaluar el efecto de múltiples exposiciones sobre una enfermedad, resultando relativamente rápidos y baratos. Entre sus inconvenientes se encuentran una mayor susceptibilidad a sufrir sesgos; no permite estimar incidencias; solo permite el estudio de una enfermedad y los casos (pacientes diagnosticados con la RAM) no son una muestra representativa de todos los enfermos, quedando fuera, habitualmente los casos fatales y los no diagnosticados. (Programa Desarrollo de Servicios de Salud, 1992)

Estos estudios, si bien retrospectivos, son útiles porque sugieren hipótesis sobre una posible relación causa-efecto entre un medicamento y una reacción adversa. El uso relativo del medicamento en cuestión se compara en los casos sospechosos de presentar una reacción adversa con un grupo control de sujetos, adecuadamente pareados, que no presentan dicha reacción adversa. Si la reacción adversa está realmente asociada con el medicamento, se detectará en aquellos individuos que sufren de la reacción adversa, una mayor exposición al medicamento sospechoso. Este procedimiento fue el que se empleó para descubrir la conexión entre la talidomida y focomelia.

La limitación más obvia de este procedimiento es que se trata de un método retrospectivo lo que hace difícil, por tanto, la corroboración de la validez de la historia de exposición al medicamento. (Gutierrez)

Análisis de estadísticas vitales: Se basa en la obtención de información a partir de registros de morbilidad y mortalidad y su objetivo será el de detectar efectos indeseados relacionados de forma bastante específica con la administración de un medicamento, primero se detectan los efectos sobre las estadísticas y después se busca la causa (exposición a fármacos). Este tipo de estudio tiene el inconveniente de que requiere de registros de morbilidad, mortalidad y de consumo de medicamentos para las áreas que se desean estudiar. (Guía para hacer farmacovigilancia)

Vigilancia de Monitorización de eventos ligados a la prescripción (PEM): Es un sistema adecuado para la detección de RAM, especialmente útil en fármacos de reciente comercialización, aunque es poco eficaz en la detección de eventos raros. Consisten en la obtención de información clínica relativa a los pacientes tratados con un determinado medicamento en una enfermedad, pero requiere de la colaboración del mayor número posible de facultativos que lo prescriben. La posibilidad de examinar las historias clínicas de los pacientes y de entrevistar a sus médicos facilita el control de ciertos factores de confusión y de reducción de sesgos. (Guía para hacer farmacovigilancia)

Conexión de registros entre archivos clínicos (record-linkage): Otro método que se puede considerar como una derivación de un estudio de cohortes es la conexión de registros de diagnóstico y prescripción o conexión de archivos clínicos (record-linkage),

que tiene ciertas ventajas teóricas pero que no ha sido hasta el momento, suficientemente eficaz en la detección de RAM y presenta ciertas debilidades como son la inexistencia de información sobre determinados factores. (Gutierrez)

Método de Vigilancia Centinela: La cual es especialmente útil en detectar señales de reacciones adversas raras, graves o inesperadas, generalmente da lugar a una notificación inmediata e individual. Para su desarrollo se pueden emplear los sitios, unidades o grupos: en el primer caso la vigilancia se desarrolla en un lugar específico, desde donde se realiza una actividad intensiva para captar la información requerida (para nuestro caso los PRM) de la mayor calidad; estos sitios deben ser representativos para poder extrapolar a información al resto de la población. Las unidades centinela manejan un concepto similar pero los encargados de la obtención de información son unidades generalmente de servicios de salud. Por último los grupos centinelas, son grupos poblacionales expuestos a un riesgo donde se evalúa la aparición del desenlace. (Guía para hacer farmacovigilancia)

Notificación voluntaria o espontánea: Su principal ventaja es que permite vigilar todos los fármacos, en toda la población al mismo tiempo por lo que recoge señales que escapan a otros métodos. Resulta de interés en la detección de RAM raras, o producidas por fármacos de baja frecuencia de exposición. La dificultad de establecer causalidad de forma homogénea, así como la infranotificación constituyen sus limitaciones más importantes, actualmente es el método más difundido en el sistema de Farmacovigilancia. (Guía para hacer farmacovigilancia)

3.7 NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS

3.7.1 ¿Qué Notificar?:

Para crear una cultura de notificación, en la que la respuesta instintiva a cualquier sospecha de una reacción adversa sea notificarla, resulta útil reportar todas las sospechas de reacciones adversas, incluso las de poca importancia con los fármacos nuevos, si se trata de fármacos ya conocidos, particularmente es

importante la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves o de un incremento en la frecuencia de una reacción adversa. (Guía para hacer farmacovigilancia)

Si bien la farmacovigilancia se ocupa inicialmente de los medicamentos (incluyendo medios de contraste radiológico, vacunas y pruebas diagnósticas), también se deben considerar para notificar las reacciones adversas asociadas con la utilización de preparaciones farmacéuticas hechas con base en recursos naturales propios de la medicina tradicional. (Centro de Información y Evaluación de medicamentos y productos sanitarios, 2006)

Otros aspectos especiales de interés son el abuso de fármacos y el uso de medicamentos durante el embarazo (teratogenicidad) y la lactancia, respecto al abuso muchas de las veces ligado al uso delictivo de fármacos, particularmente de los de control especial. Además se recomienda la notificación de casos de falta de eficacia y de sospechas de defectos en los productos farmacéuticos, especialmente cuando existe la posibilidad de problemas de fabricación, adulteración de productos comerciales o desarrollo de resistencias. (Dago, 2009)

La farmacovigilancia y el control toxicológico son actividades relacionadas muy estrechamente, ya que los problemas causados por una sobredosis accidental o intencionada pueden proyectar dudas sobre la seguridad de un medicamento.

3.7.2 ¿QUIÉN PUEDE NOTIFICAR?

Es importante asignar a un profesional de la salud como responsable de coordinar las actividades de farmacovigilancia en cada institución, inicialmente se debe elegir un servicio o servicios en donde se hará énfasis en el seguimiento a las reacciones adversas, ahora bien los profesionales que trabajan en la asistencia sanitaria son la fuente preferida de información en farmacovigilancia, por ejemplo médicos de atención primaria, médicos especialistas y farmacéuticos, los odontólogos y el personal de enfermería, quienes o bien prescriben o bien administran medicamentos y los fisioterapeutas que los aplican, deben comunicar las experiencias relevantes que conozcan. (Centro de Información y Evaluación de medicamentos y productos sanitarios, 2006)

La eficacia de un programa nacional poscomercialización depende de la participación activa de los profesionales de la salud. Los profesionales de salud (médicos, farmacéuticos, enfermeras, dentistas y otros) deben notificar las reacciones adversas a medicamentos como parte de su responsabilidad profesional, incluso si existe duda acerca de una precisa relación con la medicación dada.

3.7.3 ¿CÓMO NOTIFICAR?

La boleta amarilla o la tarjeta amarilla es el vehículo de notificación de las sospechas de reacciones adversas utilizado por los profesionales sanitarios. En esta tarjeta se recoge la información mínima para evaluar la relación de causalidad y establecer la forma de presentación del efecto adverso. (Centro de Información y Evaluación de medicamentos y productos sanitarios, 2006)

En la tarjeta amarilla es indispensable que se hagan constar:

Identificación del paciente: Nombre, edad y peso, para poder identificar grupos de riesgo o detectar casos de sobredosificación.

Medicamentos: Dosis diaria, vía de administración, fecha de comienzo y final del tratamiento. Donde es importante anotar todos los medicamentos que el paciente tomaba, incluso los no prescritos (automedicados, plantas medicinales, medicamentos publicitarios, medicamentos homeopáticos), mencionándolos con sus marcas comerciales concretas. También es importante señalar el motivo de la prescripción, ya que indica la patología de base que a veces puede contribuir a la aparición de la reacción adversa, por lo que, en algunos casos, el medicamento podría ser un "falso culpable".

Reacción/es: Fecha de comienzo, final y el desenlace. Conviene expresar si el paciente se recuperó, si quedaron secuelas o si fue motivo de ingreso hospitalario, datos que ayudan a valorar la gravedad de la reacción adversa.

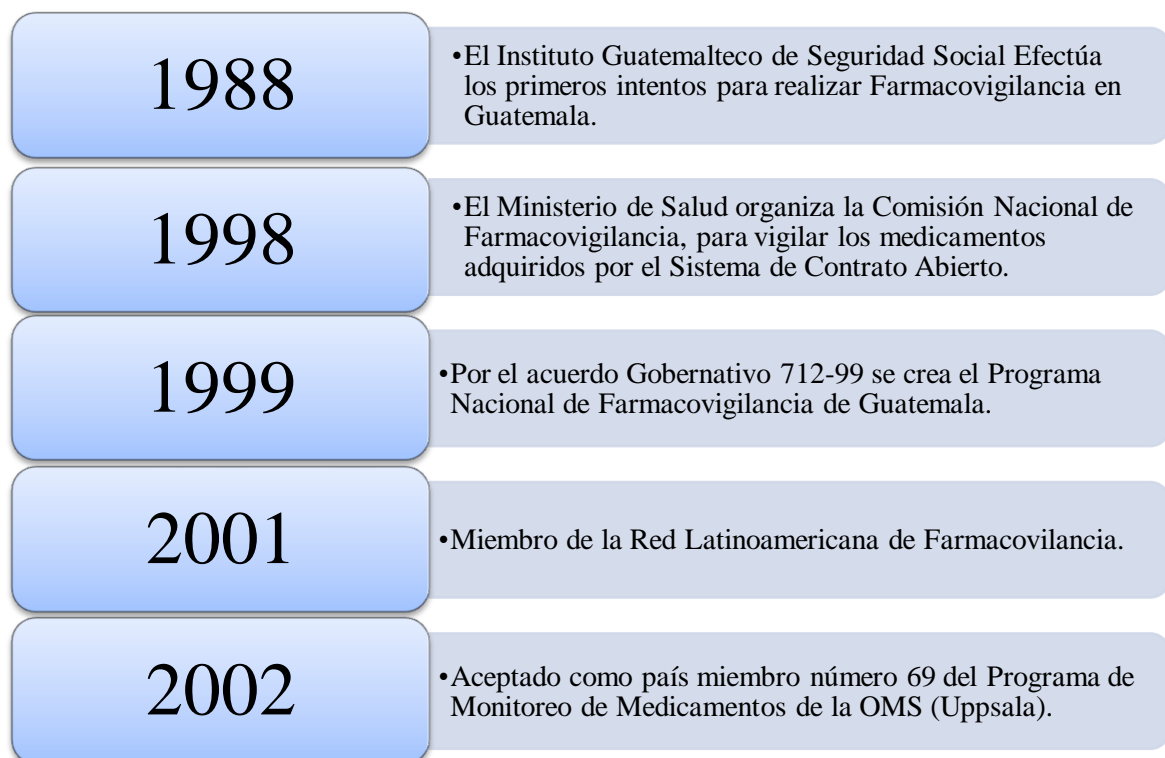
Observaciones: Cualquier dato que el notificador considere de interés y puede contribuir a mejorar el conocimiento del caso: datos de laboratorio, alergias, pruebas radiológicas etc.

Identificación del notificador: Nombre, dirección, teléfono, e-mail y fecha de la notificación.

3.8 FARMACOVIGILANCIA EN GUATEMALA:

En 1986 se estableció un programa de farmacovigilancia terapéutica computarizada en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, con apoyo técnico y financiero de OPS/OMS y AID. Este programa aborda principalmente el aspecto de calidad de la terapia medicamentosa. El comité de terapéutica central estableció que podía ser conformado de forma multidisciplinaria y con carácter permanente. Dicho comité sólo estaba formado por médicos y un farmacéutico. (Pirir, 2007)

En 1998 se crea en Guatemala el Programa Nacional de Farmacovigilancia el cual tiene respaldo legal por medio del Acuerdo Gubernativo Número 712-99 en 1999. A nivel del Hospital Roosevelt, en el estudio farmacovigilancia realizado en mayo 1996 por los estudiantes del subprograma de EDC Hospitalario en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en los servicios de Medicina B y D se concluyó que: el grupo de médicos estableció la importancia de implementar un programa de farmacovigilancia a nivel hospitalario y el notificar RAM e interacciones al cuerpo médico es importante para que se tome en cuenta en la terapia medicamentosa y lograr así efectividad en los tratamientos. (Organización Panamericana de la Salud, 2008)



Datos: Farmacovigilancia en Guatemala

3.8.1 Legislación guatemalteca en Farmacovigilancia:

ARTIUCLO 88: Programa Nacional de Farmacovigilancia. El programa nacional de farmacovigilancia que coordina el Ministerio de Salud integra las actividades que los servicios públicos y privados de salud realizan para recoger y elaborar la información sobre eficacia y efectividad clínicas, reacciones adversas, conveniencia y seguridad de los medicamentos. En dicho programa están obligados a colaborar médicos, odontólogos, veterinarios, farmacéuticos, enfermeras y demás profesionales sanitarios.

ARTICULO 89: Objetivo del Programa de Farmacovigilancia. El Programa Nacional de Farmacovigilancia tiene por objeto vigilar la acción de los medicamentos sobre la población y aportar información validada que permita regular políticas de uso racional de los medicamentos, así como de los criterios éticos de promoción.

ARTICULO 90: Obligación de declarar de los profesionales sanitarios. Los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar a las autoridades sanitarias o a los centros especializados que aquellas designen, de los fallos terapéuticos, reacciones adversas, interacciones medicamentosas y enfermedades producidas por medicamentos que afecten a las personas o a la salud pública.

ARTICULO 91: De la obligación de declarar de fabricantes y distribuidores. Los fabricantes y titulares de autorizaciones sanitarias de medicamentos están obligadas a declarar al departamento, los efectos inesperados o tóxicos de los que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causados por los medicamentos que fabrican o comercializan.

3.9 FARMACOVIGILANCIA EN HISPANOAMERICA:

Desde mediados de los noventa la farmacovigilancia ha tomado un interesante impulso en la región de las Américas, a la fecha un total de 17 países de América Latina participan en el programa del centro de monitorización de Uppsala.

En Latino América la implementación de programas de farmacovigilancia es relativamente reciente. En Argentina en los años 1970 a 1975 se formularon algunos programas de búsqueda de los efectos adversos, pero solo fue a mediados de 1992 cuando se creó la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y se implementó el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, concretado en septiembre, siendo el país del área, que mayor desarrollo ha alcanzado en el programa a través del Departamento de Farmacovigilancia del ANMAT y el programa de la provincia Corrientes.

En Venezuela el programa comenzó a implementarse de una manera incipiente hace 14 años, en México, Chile y Argentina hace 12 años, en Bolivia y Brasil, por intermedio de la respectiva Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, en Costa Rica con la Dirección de Registros y Controles, en Panamá a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia y los centros Regionales o Institucionales de Farmacovigilancia. (Gil, 2008)

3.9.1 Sistema Cubano de Farmacovigilancia:

Cuba cuenta con los mayores y más contundentes avances. La red Cubana de Farmacovigilancia se soporta en profesionales especializados en farmacoepidemiología, quienes reciben, analizan y filtran los reportes realizados por los reportes primarios, y los envían a la unidad provisional, donde son consolidados y enviados al Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF), dicho centro realiza la retroalimentación con el centro de UPPSALA desde 1994 y orienta las actividades en la materia. Cuba es el país de la región con el mayor número de notificaciones al año y el único que hace parte de la lista de 20 países con la mayor tasa de reportes por millón de habitantes. (Gil, 2008)

3.9.2 Sistema Peruano de Farmacovigilancia:

Desde el año 1987 se realizaron esfuerzos en el Perú para la implementación de la farmacovigilancia, pero es a partir de la creación de la ley general de salud No 26842 del año 1997 que establece en su artículo 74 que la autoridad de salud a nivel nacional recoge y evalúa la información sobre las reacciones adversas de los medicamentos que se comercializan en el país y adoptan las medidas a que hubiere lugar en resguardo de la salud, asume estrategias y actividades orientadas al desarrollo del sistema nacional de farmacovigilancia.

El Sistema Peruano de Farmacovigilancia (SPFV) tiene como objetivo general contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos en el país; su estructura considera a los profesionales del área de la salud, establecimientos farmacéuticos y de salud, instituciones y empresas del sector público y privado que se relacionan con el uso de medicamentos, en una red de comunicación que permite la consolidación y diseminación de toda la información generada en el marco de este sistema a nivel nacional. Desde febrero del año 2000 el Perú es miembro oficial del Programa Internacional de Monitorización de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud. (Gil, 2008)

3.9.3 Sistema Mexicano de Farmacovigilancia:

México inicio el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos en 1989, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia por la Secretaria de Salud (SSA) a través de la Dirección General de Control de insumos para la Salud. De la misma manera, se establecieron los aspectos relacionados con la implementación de Centros Institucionales y Estatales.

A partir de 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgo Sanitario (COFEPRIS), la cual recibe informes de detección de sospecha de EAM, vacunas y dispositivos médicos. La notificación es obligatoria en todo el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud titulares del registro sanitario y comercialización de medicamentos y productos herbolarios, así como para las

unidades de investigación clínica que realizan estudios de medicamentos. (Gil, 2008)

3.9.4 Sistema Español de Farmacovigilancia:

Desde la ley 25/1990 del Medicamento se establece en España un sistema descentralizado de farmacovigilancia, de acuerdo a la estructura administrativa sanitaria que establece la Constitución de 1978. El Ministerio de Sanidad y Consumo coordina el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) integrado por las actividades de las Autoridades Sanitarias de las Comunidades Autónomas. De forma paulatina se ha ido extendiendo la actividad del SEFV mediante la creación de centros en cada una de las Comunidades Autónomas. En 1999 se concluyó el desarrollo del SEFV con la implantación de los Centros de Asturias y de las Islas Baleares. (Gil, 2008)

El SEFV está compuesto por una red de 17 centros de farmacovigilancia, uno por cada Comunidad Autónoma, coordinada desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

3.9.5 Sistema Costarricense de Farmacovigilancia:

Costa Rica inicia la Farmacovigilancia en 1985 como un plan piloto en la CCSS. En 1991 Costa Rica logra ingresar al Uppsala Monitoring Center (UMC). En el año 2005 las Autoridades en Salud consideraron necesario vigilar tanto los medicamentos de la CCSS como los que se comercializan, por lo que se traslada el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) hacia el Ministerio de Salud. Actualmente el CNFV se encarga de recibir y analizar todas las sospechas de reacciones adversas provenientes de los profesionales de la salud del país. (Del Valle, 2008)

3.10 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL VIH:

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia de los retrovirus, subfamilia lentivirus. Estos virus tienen una serie de características específicas que son determinantes en la compleja patogenia de la infección por el VIH: Gran diversidad genética (virus ARN) y genoma muy complejo (lentivirus) (UNOSIDA)

En su ciclo de vida hay dos fases: virión infecta (ARN) y provirus (ADN). Esta fase intermedia de integración en el genoma huésped le permite prolongados períodos asintomáticos (latencia), a pesar de una viremia persistente. (UNOSIDA)

Se replica mediante un mecanismo inverso al habitual en los virus ARN. El papel fundamental lo juega una enzima llamada transcriptasa inversa (TI) (UNOSIDA)

Son células huésped son los linfocitos CD4+, macrófagos, células nerviosas de la microglia y células dendríticas residentes en mucosas (células de Langerhans). (UNOSIDA)

3.10.1 Estructura y Genoma:

Envoltura externa: capa lipídica que contiene 72 prolongaciones glicoproteínas (gp120 y gp41) que juegan un papel fundamental en la unión con la célula huésped. (UNOSIDA)

Nucleocápside: proteínas y ácido nucleico estructurados de fuera a dentro como una matriz y un core. Este último forma una cápside cónica en cuyo interior se encuentra el genoma viral y proteínas con función enzimática (transcriptasa inversa, integrasa, proteasa) o reguladora. (UNOSIDA)

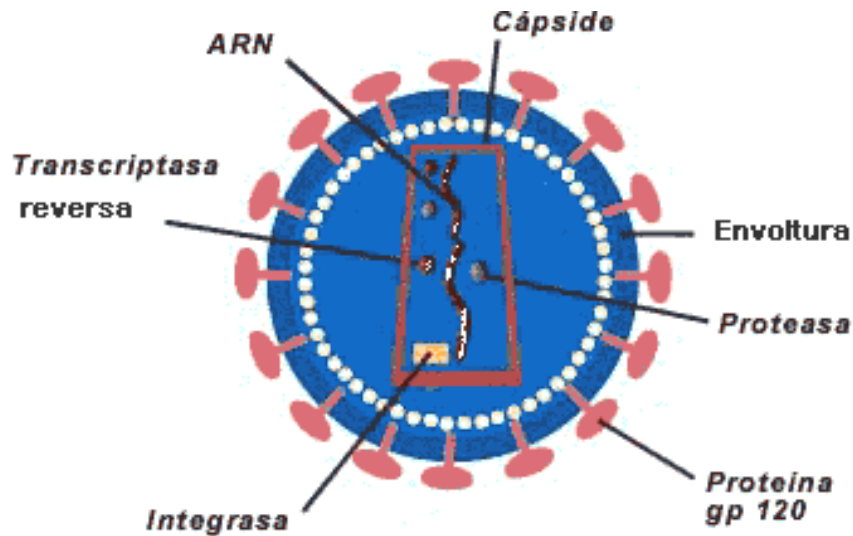


Figura no. 1
Estructura del virus de inmunodeficiencia humana

3.10.2 Ciclo de Vida del VIH:

El virus del VIH tiene como principal receptor en la célula a las moléculas CD4, que se encuentran principalmente en los linfocitos T CD4 y también en la línea de monocitos y macrófagos; pero se sabe que la molécula CD4 por sí sola no basta para permitir el ingreso del virus a la célula, sino que requiere de otras estructuras, que son los co-receptores de quemoquinas. El VIH puede utilizar 2 co-receptores CCR5 (R5) o CXCR4 (X4), o tener tropismo dual. Se denomina tropismo a la tendencia del virus a infectar un tipo celular en forma preferencial. (AIDSMEDS)

Los pasos del ciclo de vida del virus de inmunodeficiencia humana son los siguientes:

Enlace y fusión: El VIH empieza su ciclo de vida cuando se liga a un receptor CD4 y a uno de dos co-receptores en la superficie de un linfocito T CD4+. Luego el virus se fusiona con la célula anfitriona o huésped. Después de la fusión, el virus libera el ARN, su material genético, dentro de la célula. (AIDSMEDS)

Transcripción inversa: Una enzima del VIH, conocida como transcriptasa inversa convierte la cadena simple del ARN vírico en cadena doble de ADN vírico. (InfoSIDA)

Integración: El nuevo ADN del VIH que se forma entra al núcleo de la célula anfitriona, donde una enzima del VIH llamada integrasa "esconde" el ADN vírico dentro del propio ADN de la célula anfitriona. El ADN del VIH integrado se llama provirus. El provirus puede permanecer inactivo por varios años sin producir nuevas copias del VIH o produciendo muy pocas. (InfoSIDA)

Transcripción: Cuando la célula anfitriona recibe señal para volverse activa, el provirus usa una enzima anfitriona llamada polimerasa del ARN para crear copias del material genómico del VIH y segmentos más cortos del ARN conocidos como ARN mensajero (ARNm). El ARNm se utiliza como modelo o patrón para la formación de cadenas largas de proteínas del VIH. (InfoSIDA)

Ensamblaje: La enzima del VIH llamada proteasa divide las cadenas largas de proteínas del VIH individuales. A medida que las proteínas pequeñas del VIH se unen a las copias del material genético del ARN del VIH, se ensambla una nueva partícula del virus. (InfoSIDA)

Gemación: El nuevo virus ensamblado brota de la célula anfitriona. Durante la gemación, el nuevo virus acapara parte de la envoltura exterior de la célula. A esta envoltura, que actúa como recubrimiento, le brotan combinaciones de proteína y azúcar conocidas como glucoporteínas del VIH. Estas glicoproteínas del VIH son necesarias para que el virus se ligue al CD4 y a los co-receptores. Las nuevas copias del VIH pueden ahora pasar a infectar a otras células. (InfoSIDA)

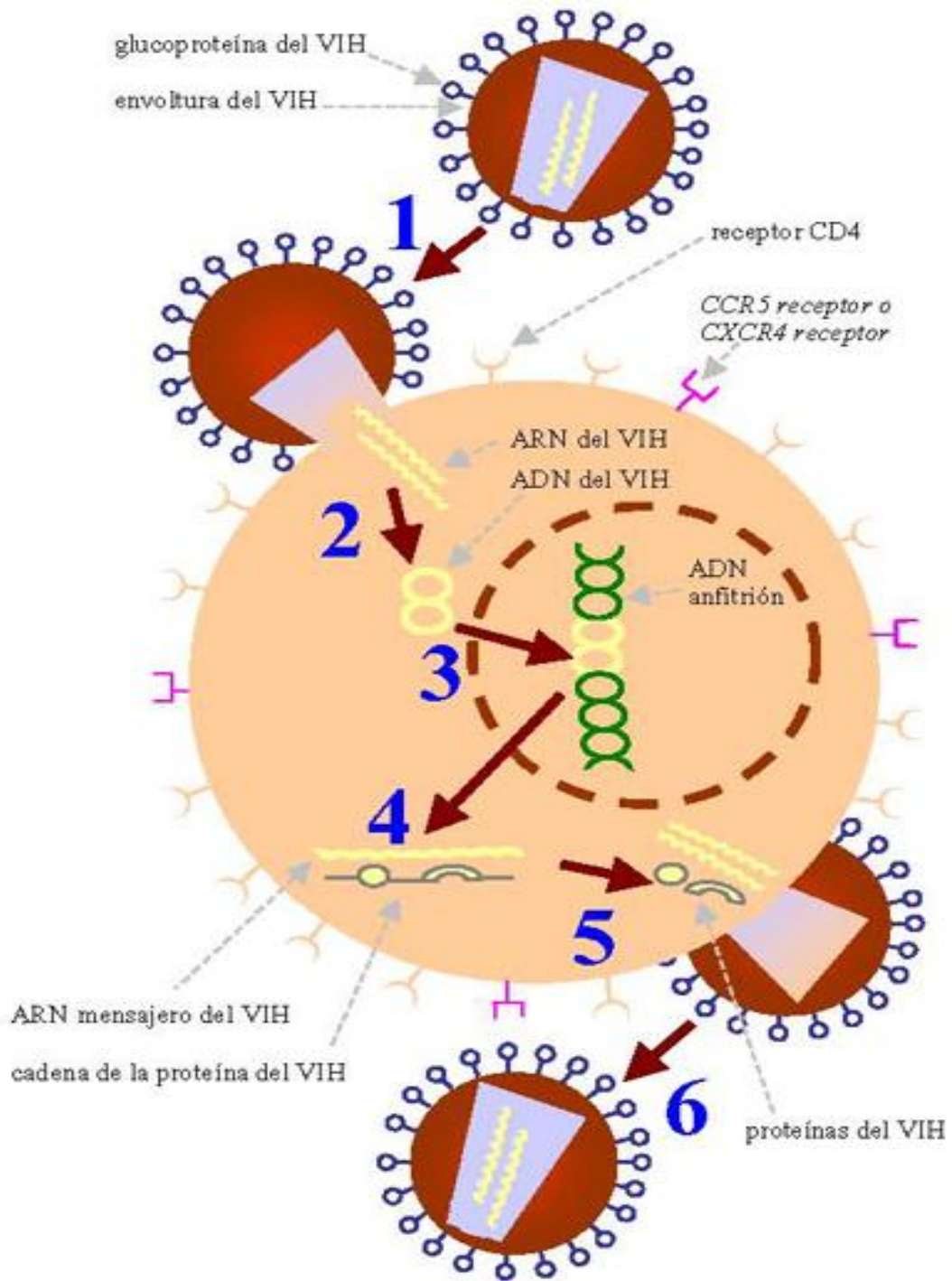


Figura no. 2
Ciclo de vida del VIH

3.10 PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA CONTRA EL VIH

En este momento, no existe cura para el VIH/SIDA. Sin embargo se encuentran disponibles varios tratamientos que pueden ayudar a mantener los síntomas y mejorar la calidad de vida de aquellas personas que ya han desarrollado síntomas. (UNOSIDA)

El tratamiento general supone que todos los aspectos de la enfermedad derivan de los efectos nocivos directos que tiene el VIH en las células hospedadoras, principalmente los linfocitos T CD4+. Este punto de vista se basa en estudios que han demostrado la importancia que tienen la concentración plasmática alta del RNA vírico y la cuenta reducida de linfocitos CD4+ como factores predictivos del avance de la enfermedad y la mortalidad. La finalidad del tratamiento antirretroviral es suprimir en todo lo posible la reproducción vírica por el mayor tiempo posible. (Goodman & Gilman, 2006)

La terapéutica combinada de antirretrovirales prolonga la vida e impide el avance de la enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). (Goodman & Gilman, 2006)

Se ha descubierto que, para que el tratamiento antirretroviral sea efectivo por un largo tiempo, es necesario la administración de más de un medicamento antirretroviral a la vez. Esto se conoce como terapia antirretroviral altamente activa (HAART, por sus siglas en inglés). (Organización Panamericana de la Salud, 2008)

Cuando el VIH se duplica (hace nuevas copias de sí mismo) a menudo comete errores. Esto significa que dentro de una persona infectada existen diferentes cepas del virus. Ocasionalmente se produce una cepa que resulta ser resistente de un medicamento antirretroviral. Si la persona no está tomando ningún otro tipo de medicación, la cepa resistente puede duplicarse rápidamente y perder los beneficios del tratamiento. Tomar dos o más medicamentos antirretrovirales al mismo tiempo reduce el porcentaje de desarrollo de resistencia. (International HIV & AIDS charity)

El tratamiento con terapia antirretroviral altamente activa tiene complicaciones, ya que es una combinación de diferentes medicamentos y cada uno con sus propios efectos secundarios. Algunos de estos efectos secundarios comunes son: náuseas, dolor de cabeza, debilidad, malestar general y acumulación de grasa en la espalda y el abdomen. Cuando se utilizan por mucho tiempo estos medicamentos aumentan el riesgo de ataque cardíaco, incrementando los niveles de grasa y glucosa en la sangre. Cualquier médico que formule la terapia antirretroviral debe hacer un seguimiento cuidadoso al paciente

por los posibles efectos secundarios asociados con la combinación de medicamentos que éste toma. (García, 2011)

3.12 GRUPOS DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES:

3.12.1 Inhibidores Nucleósidos y Nucleótidos de la Transcriptasa Inversa:

La polimerasa de DNA dependiente de RNA y codificada por el VIH, llamada también transcriptasa inversa, convierte al RNA vírico en DNA provírico, que luego se incorpora en un cromosoma de la célula hospedadora. Los inhibidores de esta enzima son análogos nucleósidos o nucleótidos, o bien no nucleósidos. (Maguiña, 2005)

Los inhibidores de la transcriptasa inversa impiden la infección de las células propensas, pero no repercuten en las que ya se albergan al VIH. Los análogos nucleosídicos y nucleotídicos deben entrar en la célula y someterse a fosforilación para generar sustratos sintéticos para la enzima. Los análogos fosforilados bloquean la reproducción del genoma vírico al unir en forma competitiva la incorporación de los nucleótidos originales y al interrumpir la prolongación del ADN provírico naciente, porque carecen del grupo 3-hidroxilo. Todos los medicamentos de esta clase, excepto uno, son nucleósidos que deben someterse a fosforilación triple a nivel de 5´- hidroxilo para ejercer su actividad. (Maguiña, 2005)

Los efectos adversos selectivos de estos medicamentos dependen de su potencial para inhibir a la transcriptasa inversa del virus sin inhibir a la polimerasa de ADN de la célula hospedadora. De esta manera, los efectos adversos más importantes de esta clase de fármacos derivan, en parte, de la inhibición de la síntesis de ADN mitocondrial. Estos efectos adversos comprenden, anemia, agranulocitopenia, miopatía, neuropatía periférica, y pancreatitis. (Organización Panamericana de la Salud, 2008)

Fármacos que pertenecen a esta clase son:

Zidovudina (AZT)

Didanosina (ddI)

Estavudina (d4T)
Zalcitabina (DDC)
Lamiduvina (3TC)
Abacavir (ABC)
Tenofovir (TNF)
Emtricitabina (EMT)

3.12.2 Inhibidores No Nucleosídicos de la Transcriptas Inversa (INNTR):

Estos compuestos bloquean la actividad de ADN polimerasa por lo que inducen a un cambio conformacional de la estructura tridimensional de la enzima, que reduce considerablemente su actividad, de manera que actúan como inhibidores no competitivos. Estos compuestos no requieren fosforilación intracelular para adquirir actividad. (Gutierrez)

Al momento hay 3 agentes aprobados los cuales son:

Efavirenz (EFV)
Nevirapina (NVP)
Delavirdina (DLV)

A diferencia de los análogos nucleosídicos o los inhibidores de la proteasa, los INNTR pueden inducir resistencia y recidiva virológica a los pocos días o semanas de iniciada la monoterapia. El contacto incluso con una sola dosis de Nevirapina en ausencia de otros antirretrovirales conlleva mutaciones que generan resistencia. Estos fármacos son potentes y muy eficaces pero deben de combinarse por lo menos con otros dos fármacos activos, para evitar la resistencia. (Goodman & Gilman, 2006)

La combinación de Efavirenz o Nevirapina con otros antirretrovirales suprime en forma eficaz y a largo plazo la viremia y eleva la cuenta de linfocitos CD4+. Todos los INNTR generan a menudo eritemas, casi siempre durante las primeras cuatro semanas de tratamiento. (Katzung, 2005)

3.12.3 Inhibidores de la Proteasa del VIH

Los inhibidores de la proteasa del VIH son sustancias químicas parecidas a péptidos que inhiben por competencia la acción de la proteasa de aspartilo. El sitio preferente para la descomposición de esta enzima es el extremo N-terminal de los residuos de prolina, en particular entre fenilalanina y prolina. Estos fármacos inhiben la descomposición proteolítica de las proteínas gag y pol del VIH que comprenden componentes estructurales y enzimáticos (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa) que son esenciales para el virus. De esta manera impiden la metamorfosis de las partículas víricas hasta alcanzar su forma infectante madura. Por lo que la meta del inhibidor de la proteasa es evitar que la proteasa ayude a formar un virus nuevo. (Katzung, 2005)

Los inhibidores de la proteasa del VIH suprimen la viremia durante un tiempo prolongado, elevan la cuenta de linfocitos CD4+, reducen el avance de la enfermedad y mejoran la supervivencia cuando se combinan con otros antirretrovirales activos. Gracias a su actividad tan potente y a su perfil de resistencia favorable, estos fármacos constituyen componentes comunes de los esquemas utilizados en los pacientes ya tratados antes. (Goodman & Gilman, 2006)

Los fármacos inhibidores de la proteasa que existen actualmente son:

Saquinavir (SQV)

Indinavir (IDV)

Ritonavir (RTV)

Nelfinavir (NFV)

Amprenavir (APV)

Lopinavir (LPV/r)

Atazanavir (ATV)

Fosamprenavir (FPV)

3.12.4 Inhibidores de la Fusión:

Los inhibidores de la entrada evitan el ingreso del VIH a las células CD4 (células T) en el cuerpo. Estos inhibidores trabajan de una manera diferente a la

mayoría de los medicamentos anti-VIH aprobados, los cuales son activos contra el VIH, después de que el virus entra a la célula CD4. (Katzung, 2005)

Los inhibidores de la entrada se adhieren a las proteínas de las células T y a las proteínas de la superficie del VIH. Para que el VIH se una y pueda entrar a las células T, las proteínas de la capa externa del VIH deben unirse a las proteínas de superficie de las células T. Los inhibidores de la entrada evitan que este proceso ocurra. Algunos inhibidores de la entrada se adhieren a las proteínas gp120 o gp41 de la capa externa del VIH. Otros inhibidores utilizan la proteína CD4 o los receptores CCR5 o CXCR4 de la superficie de las células T. Si los inhibidores de la entrada logran adherirse eficientemente a las proteínas, éstas quedan bloqueadas y entonces el VIH no puede unirse a la superficie de las células T e ingresar a las mismas. (AIDSMEDS your Ultimate Guide to HIV guide)

La efuvirtida es el único inhibidor de la penetración o de fusión del VIH con que se cuenta en la actualidad. La efuvirtida es un péptido sintético que actúa a nivel de la proteína gp41 en la superficie del VIH. (Goodman & Gilman, 2006)

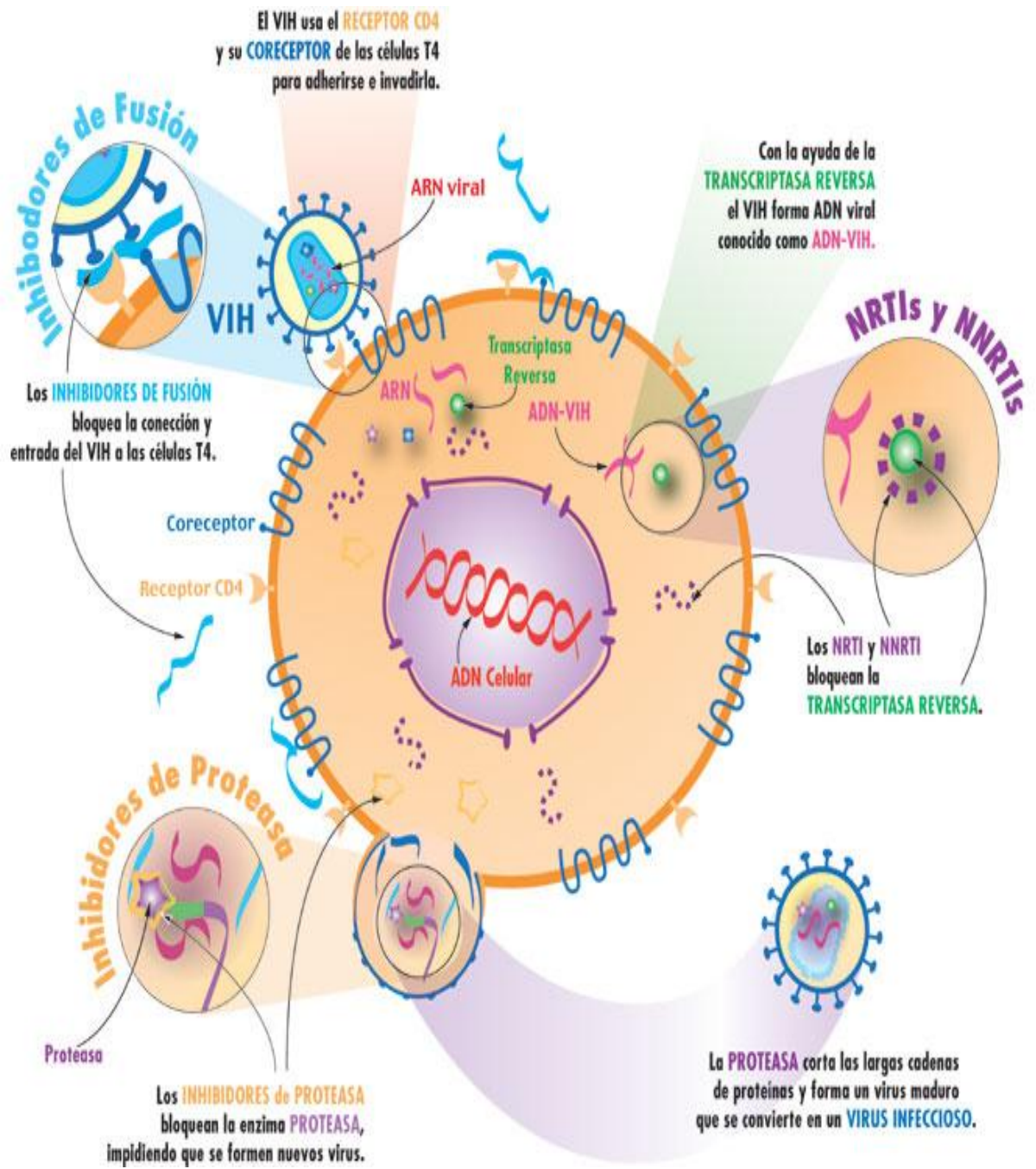


Figura no. 3

Sitio de acción de los grupos de antirretrovirales

3.13. REACCIONES ADVERSAS DE LOS ANTIRRETROVIRALES

Los efectos adversos han sido reportados con el uso de casi todos los antirretrovirales y son una de las condiciones por las cuales se cambian los esquemas de tratamiento y por la que se observa poca adherencia por parte de los pacientes. (Organización Panamericana de la Salud, 2008)

En la actualidad, es un verdadero reto el saber diferenciar entre las consecuencias de la infección por VIH y la toxicidad de las drogas usadas en su tratamiento. Sin embargo, la experiencia ganada con el uso de combinaciones de agentes antirretrovirales ha conducido al reconocimiento de los efectos adversos de los mismos. Estos incluyen:

Toxicidad mitocondrial: Incluyendo acidosis láctica, hepatotoxicidad, pancreatitis y neuropatía periférica.

Anormalidades metabólicas: Redistribución grasa y cambios en la composición corporal, hiperlipidemia, hiperglicemia, resistencia a la insulina, osteopenia, osteoporosis y osteonecrosis.

Eventos hematológicos adversos: Anemia, neutropenia, trombocitopenia

Reacciones alérgicas: Rash cutáneo, reacciones de hipersensibilidad.

Mientras cada clase de drogas está asociada con toxicidades específicas, la interacción entre los agentes antirretrovirales y sus interacciones con otras drogas utilizadas en el manejo de las complicaciones VIH/SIDA pueden resultar en alteraciones de la farmacocinética y ocurrencia adicional de toxicidad por drogas. (Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, 2003)

Los efectos adversos en muchos casos fueron vistos en estudios previos a la comercialización de los fármacos, mientras que otros se observaron luego del uso de los mismos en grandes poblaciones y por un periodo largo de tiempo. El reconocimiento temprano de los eventos adversos de los fármacos antirretrovirales nos permitirá hacer los cambios necesarios en forma temprana y se evitará así la no adherencia de los pacientes a los mismos. (Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, 2003)

3.13.1 ACIDOSIS LÁCTICA:

La hiperlactatemia crónica y moderadamente asintomática es relativamente frecuente en pacientes que reciben inhibidores nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR). La acidosis láctica y la esteatosis hepática son asociadas a disfunción mitocondrial secundaria inducida por el tratamiento con INTR. Estas drogas tienen una afinidad variable por la Gamma Polimerasa del DNA Mitocondrial, siendo su potencia inhibidora in vitro en orden descendente: Zalcitabina, Didanosina, Estavudina, Zidovudina, Lamiduvina, Abacavir y Tenofovir. (Santos, 2006)

La inhibición del DNA mitocondrial resulta en inhibición de su replicación con alteración de la síntesis de enzimas de la cadena respiratoria, deterioro de la fosforilación oxidativa y depleción de los niveles de ATP. Esto resulta en una producción excesiva de iones hidrógeno, lo que conduce primero a una acidosis celular y luego sistémica, si no es controlada. Si la producción es excesiva o los órganos tienen una función alterada pre-existente, se genera acumulo de lactato y de iones hidrógeno. La esteatosis ocurre de manera secundaria a la inhibición de la oxidación de los ácidos grasos, produciéndose un exceso en la producción grasa del hígado con acumulo de lípidos en forma de microvesicales. (Santos, 2006)

Cuadro clínico: Fatiga generalizada, debilidad, mialgias, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hepatomegalia, anorexia y pérdida repentina e inexplicable de peso), respiratorios (taquipnea y disnea) y neurológicos (debilidad motora, síndrome semejante a Guillain-Barré o debilidad neuromuscular ascendente). Hepatomegalia dolorosa, ascitis y encefalopatía. (Gutierrez)

3.13.2 HEPATOTOXICIDAD:

En pacientes que reciben terapia antirretroviral combinada, puede ocurrir una elevación de transaminasas con o sin hepatitis clínica. El diagnóstico diferencial es complicado dado que es común observar anormalidades de la función hepática en el curso de la infección por VIH. La toxicidad hepática se ha reportado por el uso de INTR, INNTRs (inhibidores no nucleósidos de la

Transcriptasa Reversa) e IPs (inhibidores de la proteasa). Los agentes INNTRs se asocian con varios tipos de hepatotoxicidad incluyendo elevación asintomática de transaminasas así como reacción de hipersensibilidad con hepatitis. (Gutierrez)

En la mayoría de estudios la NVP se asocia a mayor hepatotoxicidad en comparación a EFV o DLV. La hepatitis sintomática asociada al uso de NVP se desarrolla durante las primeras 6-18 semanas de tratamiento y puede estar asociada a síntomas como rash, fiebre e hipotensión. Rara vez este síndrome evoluciona hacia insuficiencia hepática y muerte en días y la progresión del problema puede continuar incluso después de retirada la NVP. En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad severa asociada a NVP la indicación es la suspensión permanente de su administración. (Santos, 2006)

3.13.3 LIPODISTROFÍA

Este síndrome se observó por primera vez en 1995-1996 después de la introducción de los inhibidores de la proteasa, y se caracteriza por la acumulación de grasa central (o visceral) en el cuello "joroba o jiba de búfalo", pecho y abdomen (adiposidad visceral o central) y atrofia de la grasa en la cara, miembros y glúteos. (Escobar)

Se han asociado con mayor riesgo para desarrollar lipodistrofia a diversos factores como el incremento en la edad de los pacientes, el uso de Estavudina, el empleo de cualquier inhibidor de la proteasa y varias características clínicas. (Escobar)

La sustitución de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa por inhibidores de la proteasa mejora los niveles de lípidos en sangre, pero no revierte los cambios en el hábito corporal. (Organización Panamericana de la Salud, 2008)

El uso de IPs, en especial Indinavir; ha sido implicado en la patogénesis de lipohipertrofia y resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina y los cambios en el metabolismo lipídico han sido asociados mediante mecanismos diferentes con Nelfinavir, Indinavir, Amprenavir y Efavirenz. (Gutierrez)

Las anomalías metabólicas y en menor grado, el acumulo central de grasa, puede ser parcialmente revertido al cambiar el tratamiento de IPs hacia NVP o EFV.

3.13.4 HIPERGLICEMIA Y RESISTENCIA A LA INSULINA:

Se han asociado estas alteraciones con combinaciones que incluían agentes IPs. La resistencia a insulina se asocia a un incremento de los ácidos grasos y es una alteración comúnmente asociada a lipodistrofia, y en algunos pacientes puede asociarse a aterosclerosis prematura. (Gutierrez)

3.13.5 OSTEOPENIA Y NECROSIS AVASCULAR (Fémur):

Varios reportes han sugerido que el tratamiento con IPs está involucrado en esta complicación. Los cambios en la densidad ósea mineral también se han observado en pacientes VIH+ que reciben terapia combinada sin IPs, incluyendo esquemas con Tenofovir o Estaduvina en combinación con Lamiduvina y Efavirenz. También se ha observado niveles elevados de lactato, lo que sugeriría una toxicidad mitocondrial posiblemente asociada a uso de INTRs. (Gutierrez)

3.13.6 ENFERMEDAD CORONARIA E HIPERLIPIDEMIA:

Las alteraciones del metabolismo lipídico, particularmente observadas en pacientes que reciben IPs, se evidencian por niveles elevados de colesterol total, triglicéridos (TGL) y colesterol-LDL (LDL-c) y disminución de colesterol HDL (HDL-c). (Santos, 2006)

Una de las preocupaciones más importantes sobre las complicaciones a largo plazo de la enfermedad por VIH y su tratamiento es la posibilidad de enfermedad coronaria aterosclerótica. (Santos, 2006)

3.13.7 TOXICIDAD CUTÁNEA:

Todos los grupos antirretrovirales presentan, en mayor o menor medida, toxicidad a nivel cutáneo: sequedad cutáneo-mucosa (zidovudina, didanosina, lamiduvina), úlceras en mucosa oral (zalcitabina), hiperpigmentación cutánea (zidovudina), exantema (nevirapina, efavirenz y todos los IP), foliculitis,

sequedad, descamación, prurito (nelfinavir, indinavir y ritonavir), alopecia (indinavir, ritonavir). La importancia clínica de la toxicidad cutánea es variable, desde trastornos fácilmente controlables con un mayor cuidado e hidratación de la piel, hasta manifestaciones clínicas graves que obligan a la suspensión del antirretroviral implicado. En este sentido las reacciones adversas clínicamente más importantes son el exantema asociado a nevirapina y la reacción de hipersensibilidad a efavirenz. (Santos, 2006)

3.13.8 Reacciones adversas de los Inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la Transcriptasa Reversa:

Medicamento	Reacción Adversa	Información Importante
Lamiduvina (3TC)	Náuseas y malestar gastrointestinal. Cefalea, alopecia, exantema, fatiga, acumulación de ácido en la sangre, hígado graso.	Es uno de los antirretrovirales con menos efectos adversos. Se ha observado pancreatitis en pacientes pediátricos, lo cual no ha sido confirmado en estudios clínicos.
Zidovudina (AZT)	Náuseas, malestar gastrointestinal (diarrea, vómitos, dolor abdominal), cefalea, insomnio y debilidad. Anemia, granulocitopenia y neutropenia, daño muscular, mialgias, acidosis metabólica e hígado graso. Miopatía y hepatitis.	La administración prolongada de Zidovudina se acompaña en ocasiones de hiperpigmentación de las uñas. Las dosis excesivamente altas ocasionan la aparición de ansiedad, confusión y temblor. Acidosis láctica con esteatosis hepática asociada con ddI y d4T
	Reacciones alérgicas graves acompañado de fiebre,	El diagnóstico se establece por la observación de fiebre,

<p>Abacavir (ABC)</p>	<p>erupción cutánea, náuseas, vómitos, pérdida de apetito diarrea grave y anorexia. Síntomas respiratorios como disnea, faringitis y tos. Acidosis metabólica e hígado graso.</p>	<p>dolor abdominal y un eritema en las primeras seis semanas después de iniciado el tratamiento. Una vez que se interrumpe por hipersensibilidad, el abacavir no debe administrarse de nuevo, por el riesgo de ocasionar síntomas graves acompañados de hipotensión</p>
<p>Estaduvina (d4T)</p>	<p>Náuseas, neuropatía periférica (entumecimiento, dolor o cosquilleo en las manos o en los pies), Acidosis láctica: náusea, vómitos, dolor abdominal, fatiga y pérdida de apetito. Hígado graso y daño al páncreas, Síndrome de lipodistrofia por VIH en particular lipoatrofía y debilidad neuromuscular rápidamente ascendente.</p>	<p>Otros efectos secundarios son náuseas, cefalea y eritema aunque estos efectos casi nunca son tan intensos que obliguen a interrumpir la medicación.</p>
<p>Didanosina (DDI)</p>	<p>Pancreatitis, neuropatía periférica, hígado graso, náuseas y diarrea. Hiperuricemia, supresión de la médula ósea. Puede causar acidosis láctica y esteatosis hepática.</p>	<p>Cambios retinianos y neuritis óptica. La neuropatía se trata casi siempre de una neuropatía sensorial, distal y simétrica que comienza en los pies y extremidades inferiores pero que en ocasiones abarca las manos conforme avanza.</p>

Emtricitabina	Cefalea, diarrea, náuseas, hiperpigmentación de las palmas y plantas, particularmente en individuos de la raza negra. Acidosis láctica y esteatosis hepática, hígado graso.	Efectos secundarios mínimos, pero debe ser administrada con cautela en pacientes con hepatitis B por que eleva las transaminasas hepáticas.
Tenofovir (TNF)	Dolor abdominal, astenia, cefalea, diarrea, flatulencias, náuseas, vomito, mareo y exantema. Estomatitis y úlceras esofágicas aftosas. Dispepsia, artralgia, mialgia, sueños anormales, trastornos depresivos, insomnio. Neuropatía su mayor efecto adverso. Pancreatitis y rash.	Casos esporádicos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi por lo que debe de utilizarse con cautela en pacientes con neuropatías y en pacientes con hepatitis B; al interrumpirlo en ocasiones rebota la reproducción de HBV y la hepatitis se exagera.

Datos: Manual de Inducción dirigido a los estudiantes que realizan su Experiencia Docente con la Comunidad -EDC- hospitalario de la carrera de Química Farmacéutica en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt

3.13. 9 Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (INNTR):

Medicamento	Efecto Adverso	Información Importante
Efavirenz (EFV)	Erupción cutánea, síntomas del sistema nervioso central como somnolencia, insomnio, confusión, incapacidad para concentrarse, mareos, sueños vividos o inquietantes.	Daños fatales si se administra durante el embarazo, produciendo malformaciones en el feto.

	Aumento de las enzimas hepáticas.	
Nevirapina (NVP)	El más frecuente es un eritema (erupción de tipo macular o papilar) aparece en el tronco, cara y extremidades. Fatiga, fiebre, cefalalgia, somnolencia y náuseas.	Problemas hepáticos graves con potencial peligro de muerte, más notable en mujeres con recuentos celulares superiores a los 250.

Datos: Manual de Inducción dirigido a los estudiantes que realizan su Experiencia Docente con la Comunidad -EDC- hospitalario de la carrera de Química Farmacéutica en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt

3.13.10 Inhibidores de la Proteasa

Medicamento	Efectos Adversos	Información Importante
Saquinavir (SQV)	Náuseas, diarrea, malestar estomacal, dolor de cabeza, aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, lipodistrofia, aumento de la glucosa, aumento de las enzimas del hígado y aumento del sangrado en pacientes con hemofilia.	Uso prolongado asociado a lipodistrofia Uso de protector solar debido al riesgo de fotosensibilidad
Ritonavir	Náuseas diarrea, malestar estomacal, adormecimiento u hormigueo alrededor de la boca y en las extremidades, aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, lipodistrofia, debilidad,	En algunos pacientes Uso aumenta el riesgo a largo plazo de aterosclerosis

	hepatitis, hiperglucemia, aumento de sangrado en pacientes con hemofilia.	
Indinavir	Un efecto común y exclusivo del indinavir es la cristaluria con nefrolitiasis. Náuseas, vómitos, diarrea, aumento del colesterol, triglicéridos y glucosa, lipodistrofia, aumento de la bilirrubina, visión borrosa, caída de pelo, sequedad de la piel, agrietamiento de los labios y uñas enterradas. Sabor metálico en la boca.	
Lopinavir	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, cefalea, aumento de las enzimas hepáticas.	
Atazanavir	Aumento de la bilirrubina, aumento de la glucosa, lipodistrofia y aumentos del sangrado en pacientes con hemofilia.	
Nelfinavir	Diarrea, aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, lipodistrofia, aumento de la glucosa, aumento de las enzimas del hígado.	

Datos: Manual de Inducción dirigido a los estudiantes que realizan su Experiencia Docente con la Comunidad -EDC- hospitalario de la carrera de Química Farmacéutica en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.

3.14 HISTORIA DE LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

La Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt es la División de Seguimiento por Consulta Externa de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala. Nació en los años 70 como una necesidad para brindar seguimiento a los pacientes del Departamento de Traumatología y Ortopedia con problemas infecciosos. Funcionó de esta manera hasta finales de la década de los 80; y fue en agosto de 1989 que sin una sede fija, inicia el diagnóstico y seguimiento de personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana que se empezaban a detectar esporádicamente en los servicios de encamamiento general del Departamento de Medicina. (García, 2011)

En el año de 1992, debido al crecimiento de la epidemia y de la demanda de atención, se inició un proyecto de Atención y Tamizaje voluntario como un programa conjunto de la Asociación Guatemalteca para la Prevención y Control del SIDA (AGPCS), con el financiamiento del Proyecto de Atención Materno-Infantil (PAMI), que era auspiciado por la Agencia para el Desarrollo Internacional (AID) de Estados Unidos y el cual se desarrollaba simultáneamente en el Hospital General San Juan de Dios. Este proyecto funciona de 1993 a 1995, periodo durante el cual se desarrollaron actividades conjuntas entre ambas clínicas. (García, 2011)

A partir de 1996, la Clínica de Enfermedades Infecciosas con ayuda del Patronato de Asistencia Social del Hospital Roosevelt y el Programa Nacional de SIDA, inició su actividad de manera independiente en el espacio físico de la consulta Externa II, en el área física donde funciona actualmente la toma de muestras del Departamento de Laboratorios Clínicos para los servicios médico-quirúrgicos (Clínica número 8).

En el año 2000, con el apoyo de las autoridades hospitalarias y del Patronato de Asistencia Social. Se trasladó al área de Consulta Externa número 1, en la clínica número 17, en donde funcionó hasta el mes de octubre del año 2007. (García, 2011)

A partir de esta fecha, la clínica se trasladó donde funciona actualmente, a un lado del Hospital de Infectología Pediátrica, contando con instalaciones que fueron construidas

gracias a la generosidad de varias empresas y personas. Este edificio cuenta con capacidad suficiente para albergar a una población más grande de pacientes y es aquí donde se brinda atención médica, farmacéutica, nutrición, psicológica, educacional, trabajo social etc. (García, 2011)

Finalmente en lo referente a la formación de recurso humano, participación del personal profesional de la clínica ha llegado a un punto de especialización y constante desarrollo, participando como coorganizadores y cofundadores de los Diplomados de Atención Integral del VIH-SIDA, en el periodo 2003-2007, estando a partir del 2008 desarrollando los cursos localmente desde el hospital. Sirve también como sitio de pasantías de capacitación para personal de Salud tanto profesional como técnico de otras instituciones. (García, 2011)

3.14.1 Visión de la Clínica:

Contar con un ambiente específico, adecuado, moderno y con el personal especializado, capacitado y necesario para prestar la atención integral con calidad, oportunidad y confiabilidad a pacientes que viven con el virus de inmunodeficiencia adquirida, brindándoles de forma personalizada las indicaciones necesarias para poder aceptar su enfermedad, proporcionando de forma científica y protocolizada los medicamentos necesarios para curar o mejorar su estado de salud y contar con los medicamentos suficientes y necesarios para los pacientes afectados por la epidemia que los soliciten y cumplan con los requisitos de consumo. (García, 2011)

3.14.2 Misión de la Clínica:

Prestar la atención integral debida a las personas que sospechan que tienen o que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana y a los que padecen del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, de forma oportuna y científica contando para ello con el personal capacitado y especializado, para mejorar la salud de las mismas, brindando una mayor esperanza de vida y optimizar los recursos disponibles para mejorar la calidad de atención. (García, 2011)

Realizar las gestiones necesarias para la adquisición de donantes de medicamentos para los pacientes que viven con el VIH y/o que padecen de SIDA.

Desarrollar un sistema de registro de datos que identifique adecuadamente el comportamiento de los casos y de respuesta a las necesidades de información sobre el avance de la epidemia brindando oportunidad de identificar adecuadamente formas de prevención y que conduzca a una administración de la clínica de forma moderna y ágil. (García, 2011)

3.15 OTROS ESTUDIOS REALIZADOS:

3.15.1 Estudios en Guatemala:

A nivel Nacional no se encontraron estudios realizados referentes a él tema de farmacovigilancia de antirretrovirales. Se buscó en las bibliotecas de otras universidades sin ningún resultado.

3.15.2 Estudios Internacionales:

Se buscaron tesis relacionadas con el tema pero no se encontró ninguna tesis, sin embargo se obtuvieron artículos científicos publicados en internet sobre antirretrovirales y sus efectos adversos. Los artículos encontrados fueron:

Santos, E. Fuentes, A. Efectos Adversos de los fármacos antirretrovirales, fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. Servicio de Medicina Interna II. Hospital Universitario. Salamanca. Anales de Medicina Interna. Vol. 23, N°. 7, pp. 338-444. 2006.

Este artículo trata sobre la dificultad de adherencia de la terapia antirretroviral de gran actividad debido a los efectos adversos. Todos los antirretrovirales pueden producir efectos adversos secundarios a corto y largo plazo. El riesgo de efecto adverso varía según el fármaco, la clase a la que pertenece e incluso la susceptibilidad individual. Por lo que la prevención de los mismos y su diagnóstico precoz es fundamental en el seguimiento de estos pacientes. Ello implica el conocimiento de los mismos por parte

del especialista, quien será responsable de informar al paciente de la posible aparición de los mismos y de iniciar, en caso de que sea necesario, un tratamiento rápido y certero.

Saldaña, J. Purizaca-Rosillo, C. et.al. Reacciones Adversas al tratamiento Antirretroviral de gran actividad inicial en el Hospital Santa Rosa- Piura. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Piura, Perú. ISSN 1680-8398.

Se analizaron retrospectivamente 107 historias clínicas de pacientes VIH positivos mayores de 18 años que recibieron TARGA y fueron atendidos durante este periodo en el consultorio de infectología. Los resultados del estudio realizado fue que existe una alta incidencia de RAM en pacientes incluidos en TARGA, siendo la más frecuente la anemia en 25 pacientes.

4. JUSTIFICACIÓN

La epidemia de la infección del VIH crece de una forma acelerada alrededor del mundo, siendo África el país donde se encuentra la mayor cantidad de personas infectadas. Sin embargo, en América Latina y el Caribe la tasa de prevalencia de personas infectadas con VIH aumenta año con año. En Centro América, Guatemala y Honduras, son los países con la tasa más alta de prevalencia en esta región, por lo que, se están tomando las medidas necesarias para la prevención de la enfermedad.

El tratamiento que debe administrarse a estos pacientes tiene tres características especiales las cuales son: a) que los medicamentos deben de ser administrados de por vida, b) es una terapia combinada de más de tres fármacos, y c) que debe de cumplirse a cabalidad el esquema para no crear resistencia a los medicamentos. Debido a que es una terapia combinada, los efectos adversos que se pueden manifestar van desde leves hasta reacciones adversas que ponen en peligro la vida del paciente.

La Farmacovigilancia de antirretrovirales nos va a proporcionar información sobre los efectos adversos de mayor incidencia, el medicamento que lo causa y los factores de riesgo de aparición de las reacciones adversas en la población guatemalteca. Como resultado tanto el personal de salud como el paciente tendrán un mayor conocimiento de los efectos adversos que son más frecuentes en cada esquema de tratamiento. Esto generará una atención más rápida y eficiente, mejorando la calidad de vida del paciente y disminuyendo costos económicos a la institución y al paciente.

Por tal razón, se considera importante establecer la seguridad en el uso de los medicamentos en pacientes guatemaltecos que acuden a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt y que reciben tratamiento con antirretrovirales, a través del estudio y/o investigación de las diferentes reacciones adversas reportadas por el personal de salud de dicha clínica.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General:

5.1.1 Identificar las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que reciben tratamiento con antirretrovirales, utilizados en la Clínica de Infecciosas del Hospital Roosevelt

5.2 Objetivos Específicos:

5.2.1 Determinar la frecuencia de aparición de los efectos adversos que hicieron necesario a un cambio del tratamiento antirretroviral.

5.2.2 Identificar, analizar y describir cuales son las reacciones adversas que obligan a modificar el esquema del tratamiento antirretroviral.

5.2.3 Clasificar la gravedad de los efectos adversos según los grados I, II, III y IV aprobados internacionalmente por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Universo de Trabajo:

Pacientes hospitalizados y de Consulta Externa, que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt durante los años 2007 al 2011

6.2 Recursos:

Recursos Humanos:

Br. Tikalia Fernanda Pozuelos López
M.Sc Licda. Eleonora Gaitán (Asesora)
Dr. Carlos Mejía Villatoro (Coasesor)
Licda. Mircea Romero (Coasesor)

Recursos Materiales:

Equipo:
Computadora Personal

Materiales:
Fichas médicas de los pacientes
Materiales y útiles de oficina

6.3 Métodos:

6.3.1) Diseño de la Investigación:

El diseño de investigación es de tipo descriptivo y retrospectivo.

6.3.2) Técnica de muestreo: La técnica de muestreo que se utilizó fue del tipo no aleatoria e intencional, para lo cual se revisó la base de datos y se delimitó a los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral y que presentaron un efecto

adverso que obligó el cambio de esquema de tratamiento. El estudio abarcó la totalidad de casos que se presentaron en el periodo de enero de 2007 a abril del 2011.

6.3.3) Técnica de análisis estadístico: Se llevó a cabo mediante un análisis de frecuencias determinando el tipo de reacción adversa y la gravedad que presentaron los pacientes, así como también se determinó los esquemas que presentaron mayores efectos adversos.

6.3.4) Técnica de recolección de datos: Se procedió a obtener la autorización para poder tener acceso a la base de datos que se lleva en la clínica. Posteriormente se delimitó el estudio solo a efectos adversos que obligaron a un cambio en el tratamiento. Luego se clasificaron los pacientes conforme el esquema de tratamiento recibido y se determinó con la bibliografía el medicamento que esté dando ese efecto adverso y se determinó la gravedad del efecto adverso.

6.3.5) Análisis Estadístico: Estadística descriptiva, con el cual identificó el esquema que produce mayores efectos adversos, el tipo de efecto adverso y el medicamento que posiblemente lo causó. Se realizó mediante la determinación de la frecuencia absoluta con ayuda de tablas y gráfica (antirretroviral vrs efecto adverso) y que tan grave es el efecto adverso que obligo al cambio de esquema.

7. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma de gráficas, incluyendo la información necesaria para dar soporte a los resultados principales según los objetivos propuestos en esta investigación.

Tabla no. 1 Prevalencia de efectos adversos que motivaron al cambio de esquema de tratamiento antirretroviral.

No.	Esquema	Tipo de Esquema	Pacientes totales con cambio de esquema	Pacientes con cambio de esquema por efecto adverso	Porcentaje de pacientes con cambio de esquema
1.	ABC + 3TC + EFV	Primera línea	45	4	8.9%
2.	3TC + EFV + Lopir/Rito	Segunda línea	19	1	5.3%
3.	ABC + 3TC + NVP	Primera línea	15	3	20.0%
4.	ABC + 3TC + Lopir/Rito	Segunda línea	13	1	7.7%
5.	ABC + DDI + Lopir/Rito	Segunda Línea	414	25	6.0%
6.	ABC + DDI + SQV + RTV	Segunda línea	70	5	7.1%
7.	AZT + 3TC + EFV	Primera línea	289	13	4.5%
8.	AZT + 3TC + Lopir/Rito	Primera línea	414	12	2.9%
9.	AZT + 3TC + NFV	Primera línea	13	1	7.7%
10.	AZT + 3TC + NVP	Primera línea	54	13	24.1%
11.	AZT + DDI + NFV	Segunda línea	1	1	100.0%
12.	AZT + DDI + Lopir/Rito	Segunda línea	10	1	10.0%
13.	D4T + 3TC + EFV	Primera línea	114	76	66.7%
14.	D4T + 3TC + Lopir/Rito	Primera línea	32	12	37.5%
15.	D4T + 3TC + NVP	Primera línea	4	3	75.0%
16.	D4T + DDI + IDV	Segunda línea	1	1	100.0%
17.	D4T + DDI + Lopir/Rito	Primera línea	10	7	70.0%
18.	D4T + DDI + RTV + IDV	Segunda línea	1	2	200.0%
19.	D4T + DDI + EFV	Segunda Línea	1	1	100.0%
20.	D4T + 3TC + SQV + RTV	Segunda línea	1	1	100.0%
21.	D4T + DDI + SQV + RTV	Segunda línea	2	2	100.0%
22.	DDI + EFV + IDV + RTV	Segunda línea	3	2	66.7%
23.	EMT + TNF + EFV	Primera línea	231	72	31.2%
24.	EMT + TNF + Lopir/Rito	Segunda línea	4	1	25.0%
25.	EMT + TNF + NVP	Primera línea	38	6	15.8%
26.	TNF + 3TC + EFV	Primera línea	136	4	2.9%
27.	TNF + 3TC + NVP	Primera línea	120	2	1.7%
28.	TNF + DDI + Lopir/Rito	Primera línea	8	2	25.0%
29.	TNF + DDI + SQV + RTV	Segunda línea	4	2	50.0%
30.	TNF + DDI + EFV	Primera línea	4	1	25.0%

31.	D4T + 3TC + NVP (triomune)	Primera línea	277	168	60.6%
	Total		2348	445	18.95%

Tabla no. 2 Prevalencia de pacientes con cambio de esquema por efectos adversos

Pacientes con cambio de ARV	2348
Pacientes con cambio de ARV por Efecto adverso	445
Prevalencia	18.95%

Tabla no. 3 Porcentaje de pacientes por género con cambio de esquema por efectos adversos

Género	Porcentaje
Masculino	57%
Femenino	43%

Gráfica no. 1 Porcentaje de pacientes por género con cambio de esquema por efectos adversos

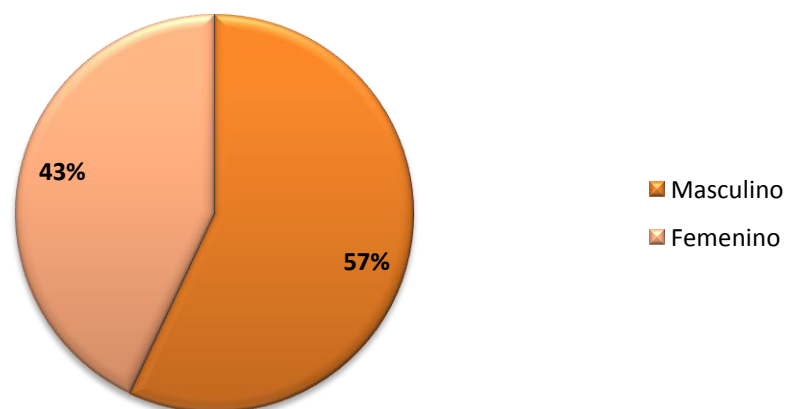


Tabla no. 4 Número de pacientes masculinos y femeninos con cambio de esquema por efectos adversos

Esquema	Masculino	Porcentaje	Femenino	Porcentaje2
ABC + 3TC + EFV	3	1,2%	1	0,5%
3TC + EFV + Lopir/Rito	1	0,4%	0	0,0%
ABC + 3TC + NVP	1	0,4%	2	1,0%
ABC + 3TC + Lopir/Rito	1	0,4%	0	0,0%
ABC + DDI + Lopir/Rito	16	6,3%	9	4,7%
ABC + DDI + SQV + RTV	5	2,0%	1	0,5%
AZT + 3TC + EFV	3	1,2%	10	5,2%
AZT + 3TC + Lopir/Rito	1	0,4%	11	5,7%
AZT + 3TC + NFV	0	0,0%	1	0,5%
AZT + 3TC + NVP	9	3,5%	4	2,1%
AZT + DDI + NFV	1	0,4%	0	0,0%
AZT + DDI + Lopir/Rito	1	0,4%	0	0,0%
D4T + 3TC + EFV	47	18,5%	29	15,1%
D4T + 3TC + Lopir/Rito	2	0,8%	10	5,2%
D4T + 3TC + NVP	1	0,4%	2	1,0%
D4T + DDI + IDV	1	0,4%	0	0,0%
D4T + DDI + Lopir/Rito	5	2,0%	2	1,0%
D4T + DDI + RTV + IDV	2	0,8%	0	0,0%
D4T + DDI + EFV	1	0,4%	0	0,0%
D4T + 3TC + SQV + RTV	0	0,0%	1	0,5%
D4T + DDI + SQV + RTV	2	0,8%	0	0,0%
DDI + EFV + IDV + RTV	2	0,8%	0	0,0%
EMT + TNF + EFV	41	16,1%	31	16,1%
EMT + TNF + Lopir/Rito	1	0,4%	0	0,0%
EMT + TNF + NVP	4	1,6%	2	1,0%
TNF + 3TC + EFV	0	0,0%	4	2,1%
TNF + 3TC + NVP	1	0,4%	1	0,5%
TNF + DDI + Lopir/Rito	2	0,8%	0	0,0%
TNF + DDI + SQV + RTV	2	0,4%	0	0,0%
TNF + DDI + EFV	0	0,0%	1	0,5%
D4T + 3TC + NVP	98	38,6%	70	36,5%
Total	254	100,0%	192	100,0%

Gráfica no. 2 Número de pacientes por género por esquema con cambio de tratamiento por efecto adverso

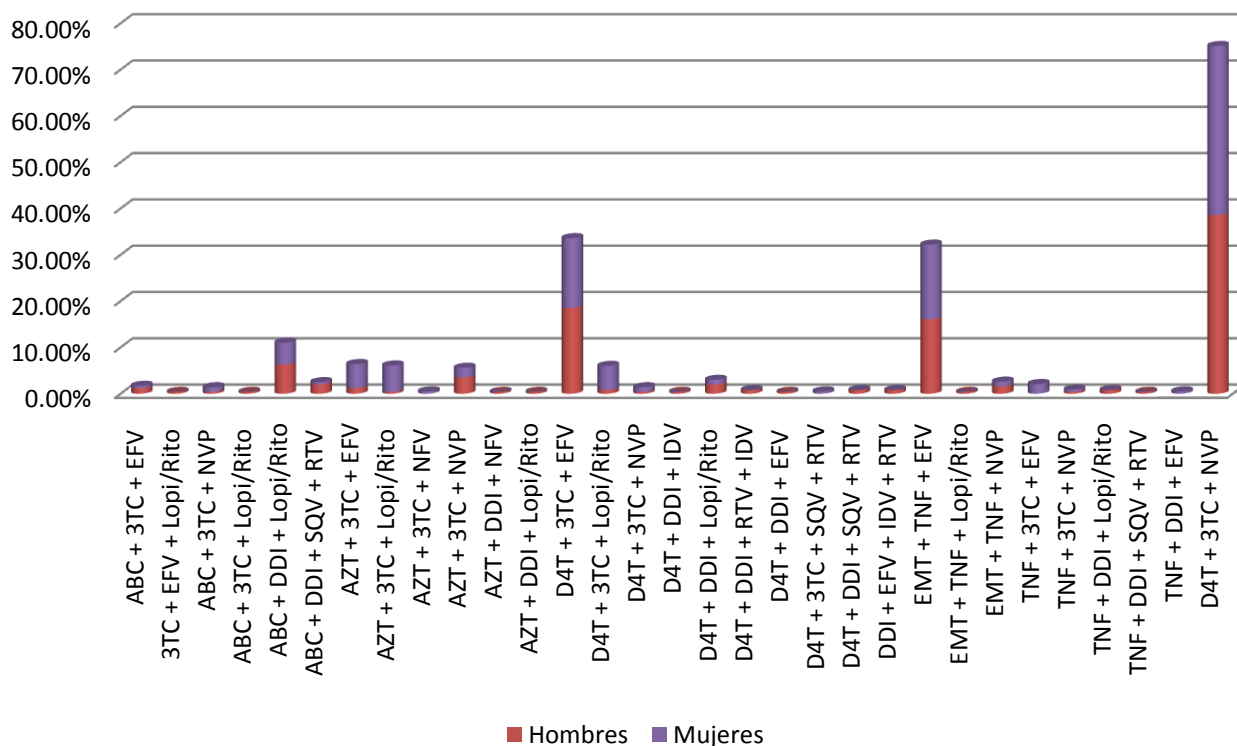


Tabla no. 5 Prevalencia de pacientes con cambio de esquema de primera y segunda línea por efectos adversos al tratamiento.

Esquema	Total pacientes	Pacientes con cambio por efecto adverso	Prevalencia
Primera línea	1804	391	21.67%
Segunda Línea	544	54	9.93%
Total	2348	445	

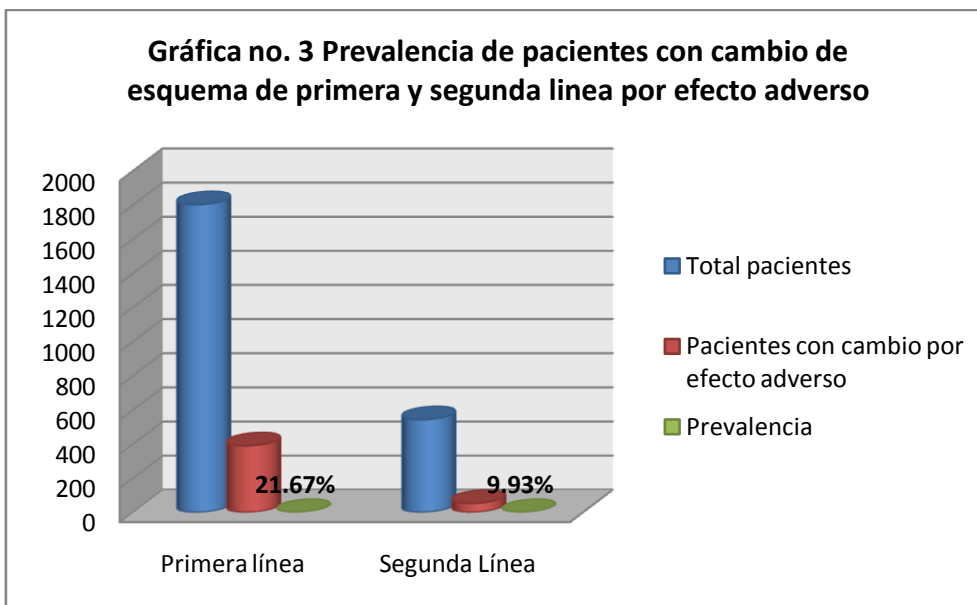


Tabla no. 6 Número de pacientes con cambio de esquema de primera línea y de segunda línea

Esquema	No. de casos	Porcentaje
Primera línea	391	88%
Segunda línea	54	12%
Total	445	100%

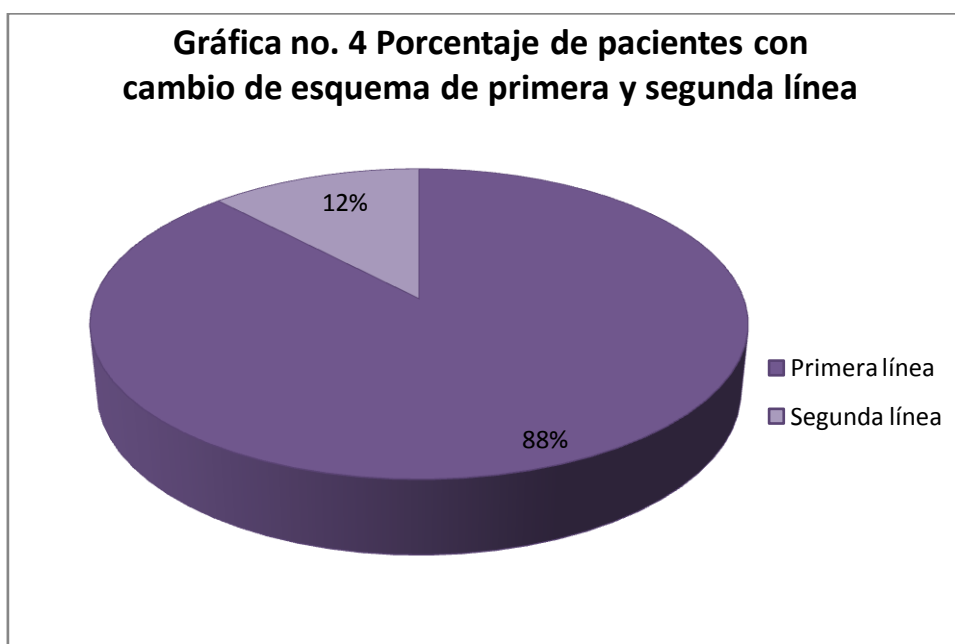


Tabla no. 7 Número de casos de efectos adversos atribuibles al antirretroviral Zidovudina (AZT)

Efecto adverso	No de casos	Porcentaje
Anemia	28	3,58%
Neuropatía	2	0,26%
Daño renal	2	0,26%

N= 781 pacientes que recibieron AZT en su esquema de tratamiento

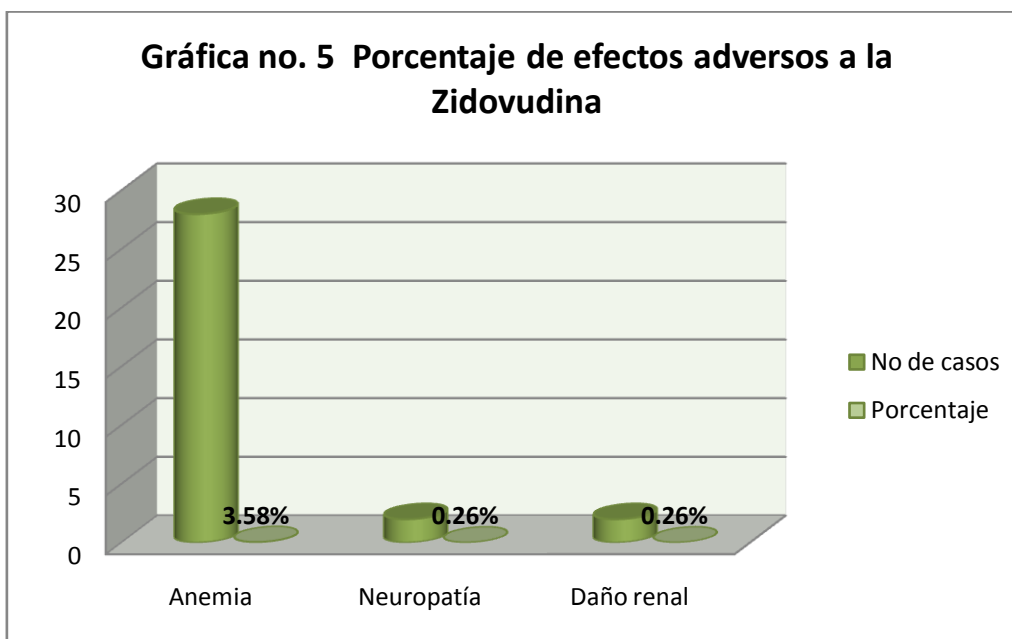


Tabla no. 8 Número de pacientes con efectos adversos causados por el antirretroviral Efavirenz (EFV)

Efecto Adverso	No. de Casos	Porcentaje
Insomnio	3	0,37%
Pesadilla	3	0,37%
Rash	21	3%
Psicosis	41	5%

N= 839 pacientes con EFV en su esquema de tratamiento

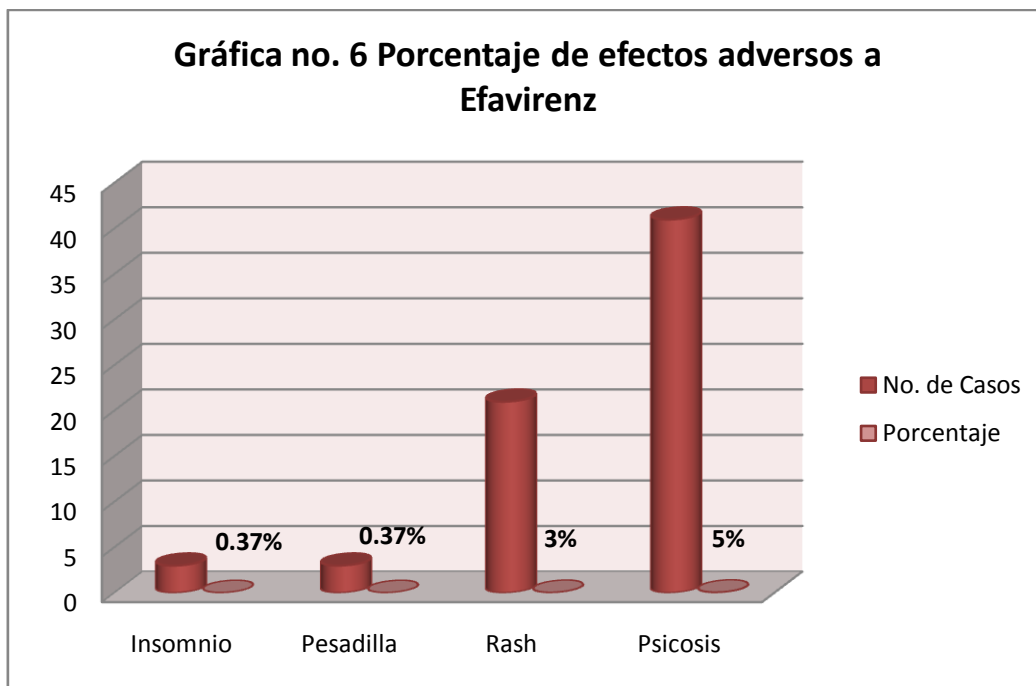


Tabla no. 9 Casos de efectos adversos asociados a los inhibidores de la proteasa Lopinavir/Ritonavir

Efecto Adverso	No. de Casos	Porcentaje
Dislipidemia	1	0,11%
Neuropatía	1	0,11%
Lipodistrofia	3	0,32%
Daño renal	1	0,11%

N= 924 pacientes con Lopi/Rito en su esquema de tratamiento

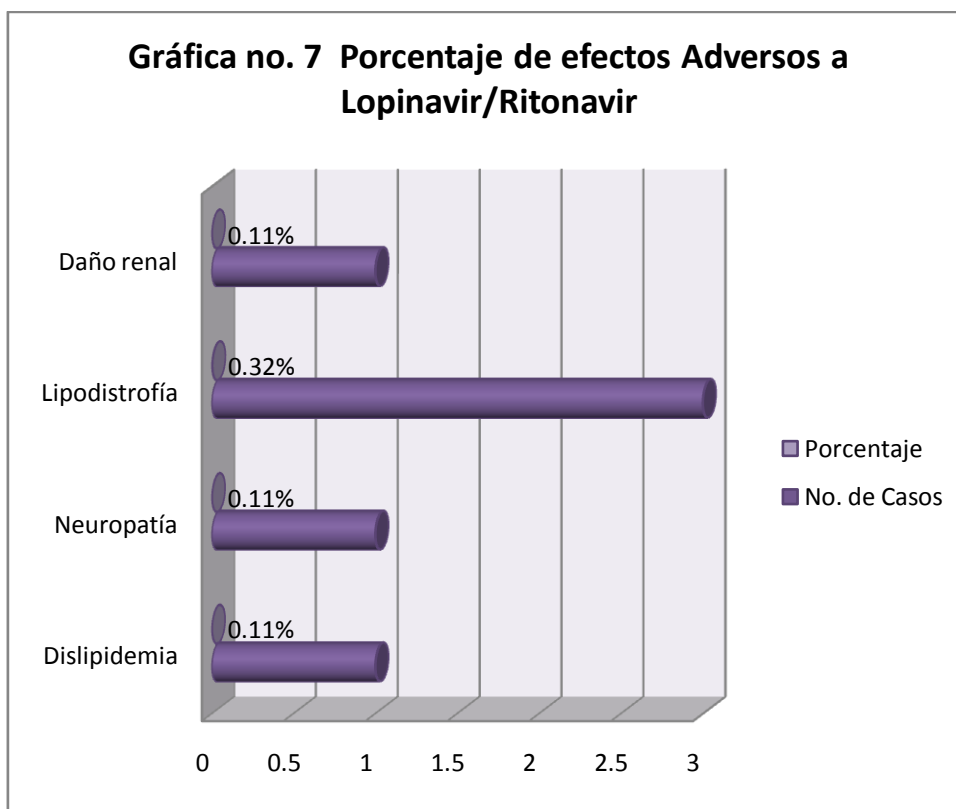


Tabla no. 10 Porcentaje de casos de efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral con Estavudina (d4T)

Efecto Adverso	No. de casos	Porcentaje
Neuropatía	81	18,28%
Dislipidemia	7	1,58%
Acidosis Láctica	5	1,13%
Lipodistrofia	33	7,45%
Aumento de la glucosa	1	0,22%

N= 443 pacientes con d4T en su esquema de tratamiento

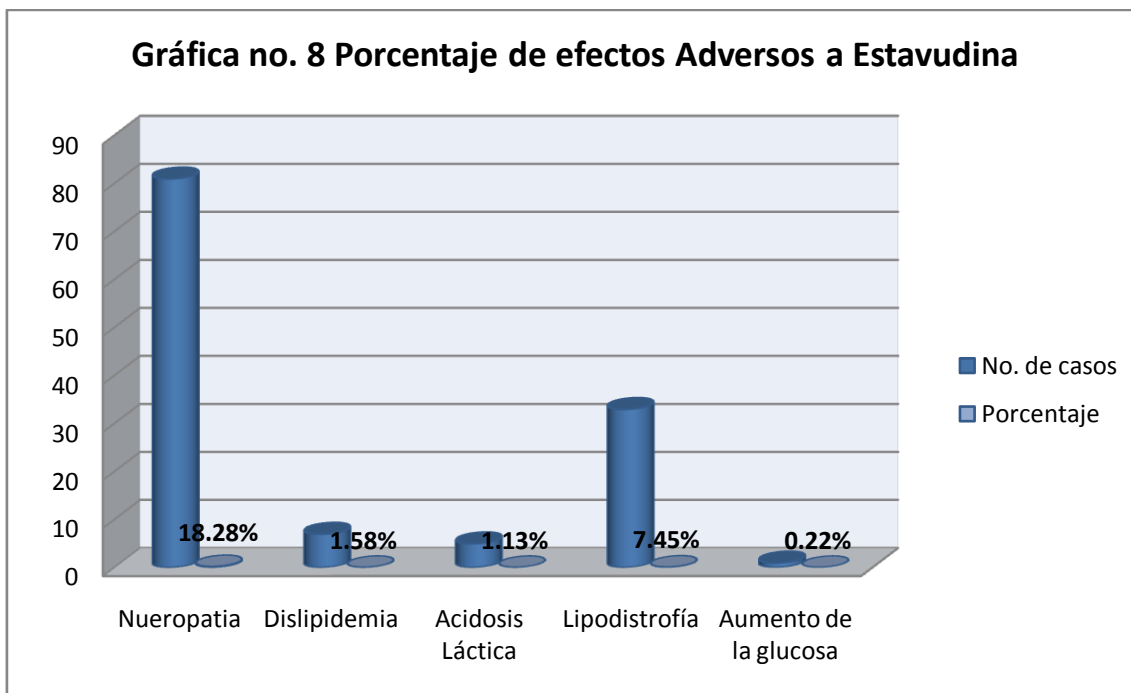


Tabla no. 11 Número de pacientes que presentaron efectos adversos al antirretroviral Didanosina (DDI)

Efecto Adverso	No. de Casos	Porcentaje
Disminución de peso	27	5,13%
Acidosis Láctica	1	0,19%

N= 526 pacientes con DDI en su esquema de tratamiento

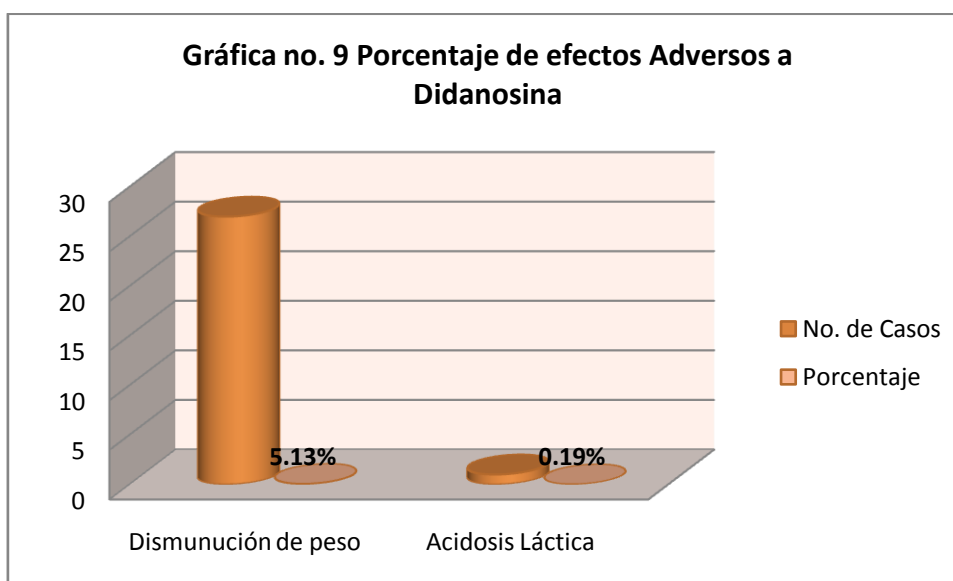


Tabla no. 12 Efectos adversos que se presentaron al tratamiento antirretroviral con Nevirapina (NVP) y causaron cambio de tratamiento al paciente.

Efecto Adverso	No. de casos	Porcentaje
Rash	5	0,98%
Rash Severo	1	0,20%
Hepatitis	2	0,39%

N= 508 pacientes con NVP en su esquema de tratamiento

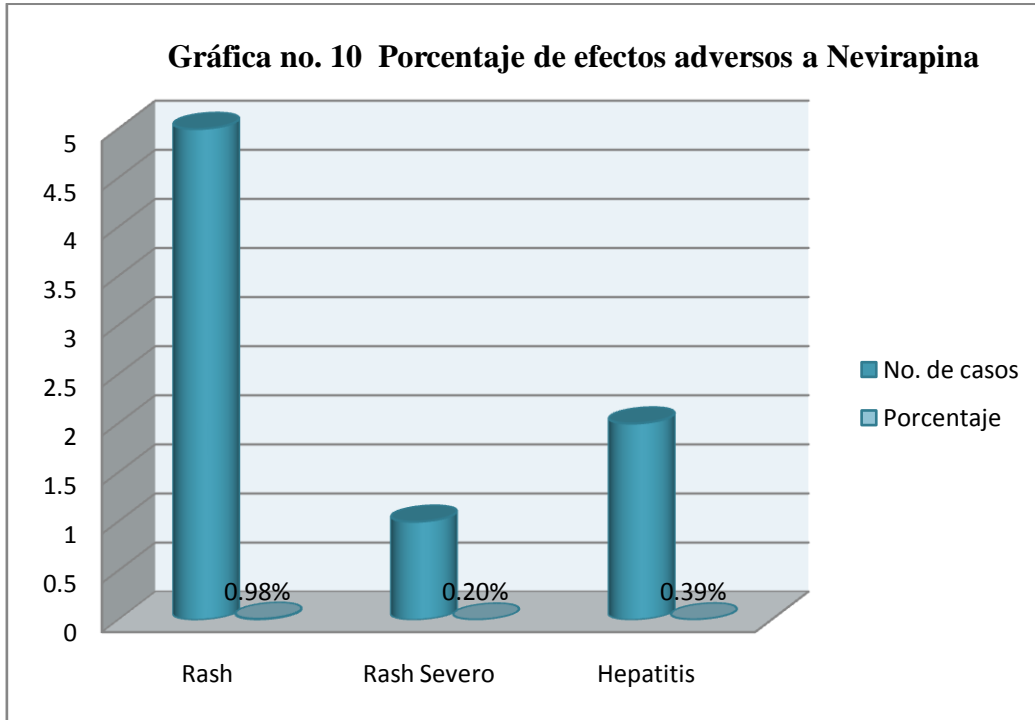


Tabla no. 13 Número de casos de efectos Adversos asociados al tratamiento antirretroviral con Truvada (Emtricitabina + Tenofovir)

Efecto Adverso	No. de casos	Porcentaje
Fallo renal	9	3,30%
Diarrea	1	0,37%
Neuropatía	1	0,37%
Anemia	1	0,37%

N= 273 pacientes con Truvada en su esquema de tratamiento

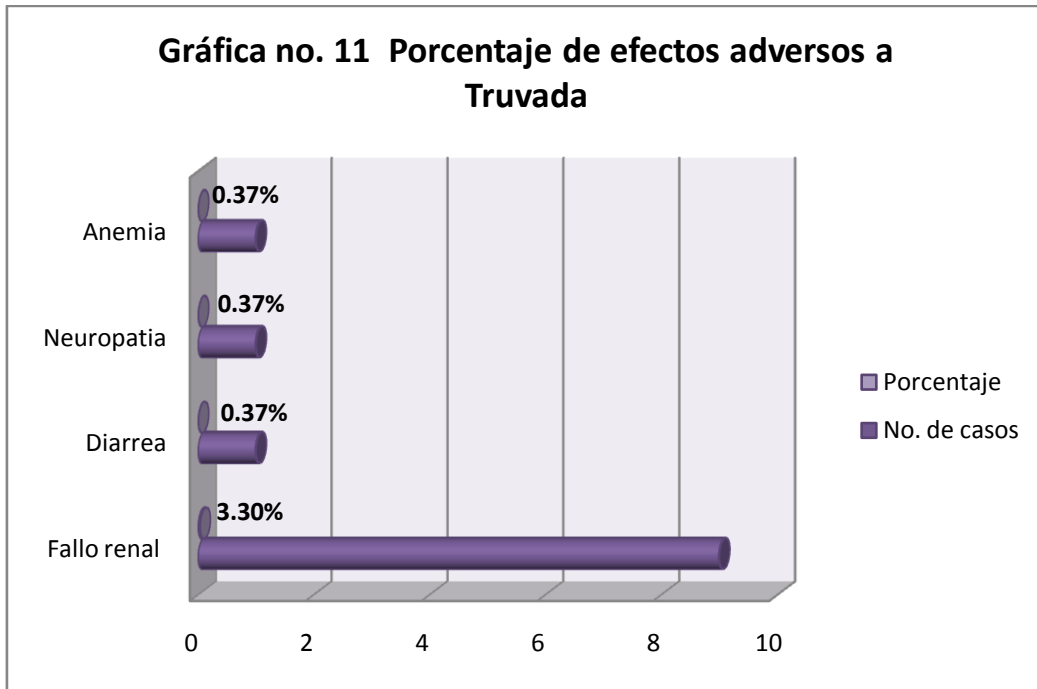


Tabla no. 14 Número de casos de efectos adversos reportados al tratamiento con Lamivudina (3TC)

Efecto Adverso	No. de casos	Porcentaje
Náuseas	2	0,13%
Pancreatitis	1	0,06%
Neuropatía	1	0,06%
Síndrome de Meniere	1	0,06%
Cefalea	1	0,06%
Disminución de peso	41	2,65%
Toxicidad mitocondrial	35	2,26%

N= 1546 pacientes con 3TC en su esquema de tratamiento

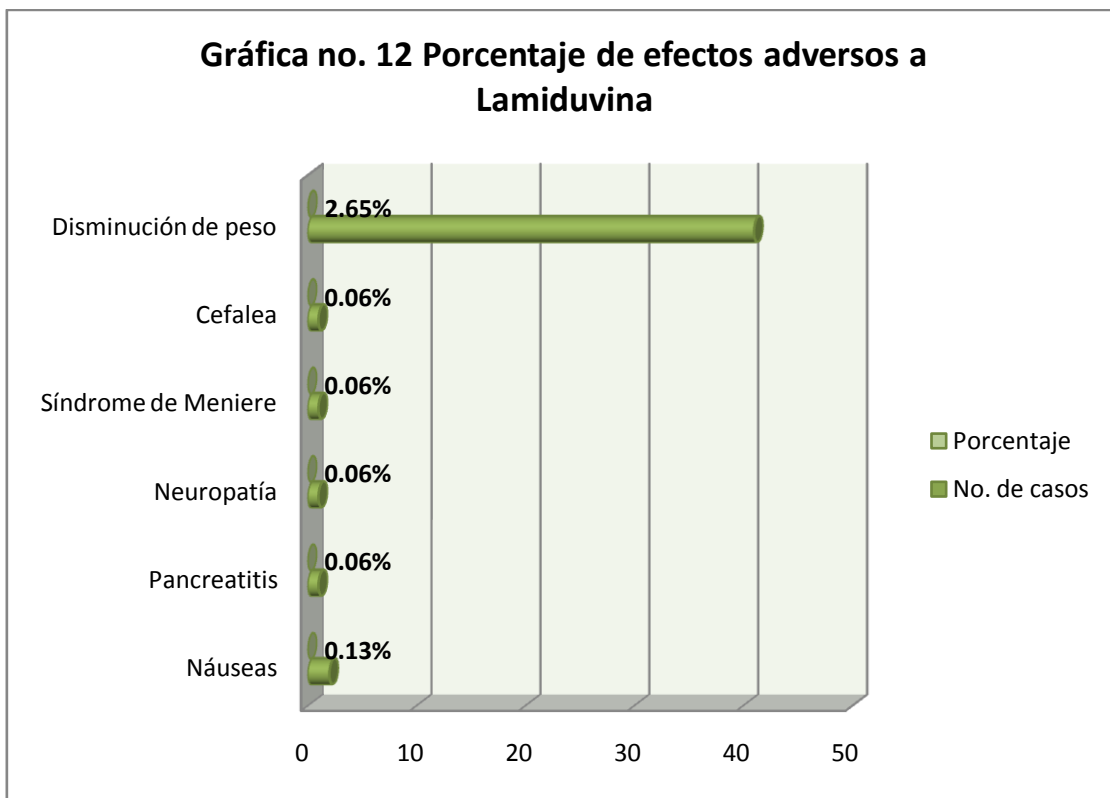


Tabla no. 15 Casos de efectos adversos asociados al antirretroviral Abacavir (ABC)

Efecto Adverso	No. de Casos	Porcentaje
Rash	3	0,54%
Insuficiencia Renal	3	0,54%

N= 557 pacientes con ABC en su esquema de tratamiento

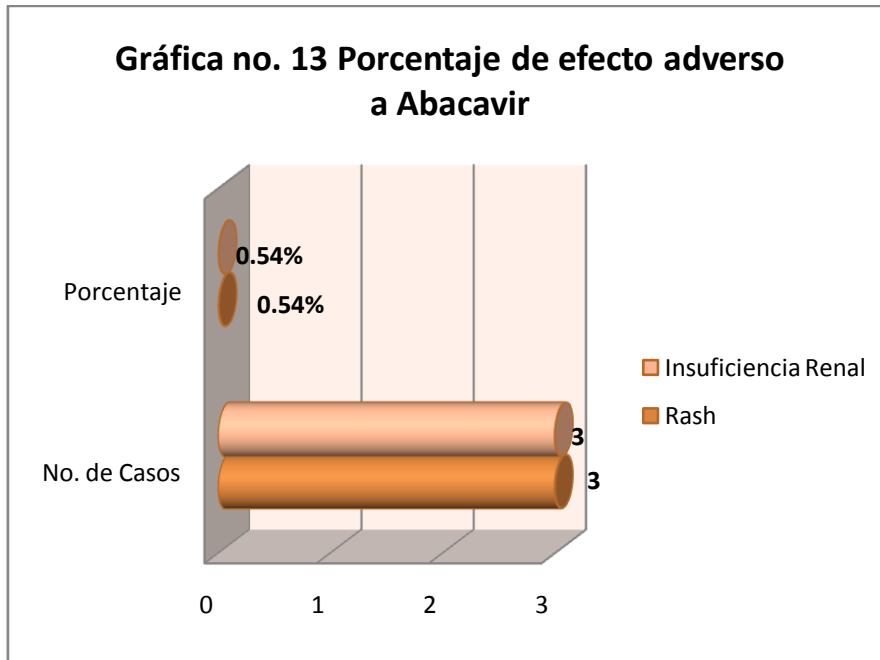


Tabla no. 16 Cantidad de pacientes que presentaron efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral con Tenofovir (TNF)

Efecto Adverso	No. de casos	Porcentaje
Nefrotoxicidad	5	0,92%
Disminución de peso	2	0,37%

N= 545 pacientes con TNF en su esquema de tratamiento

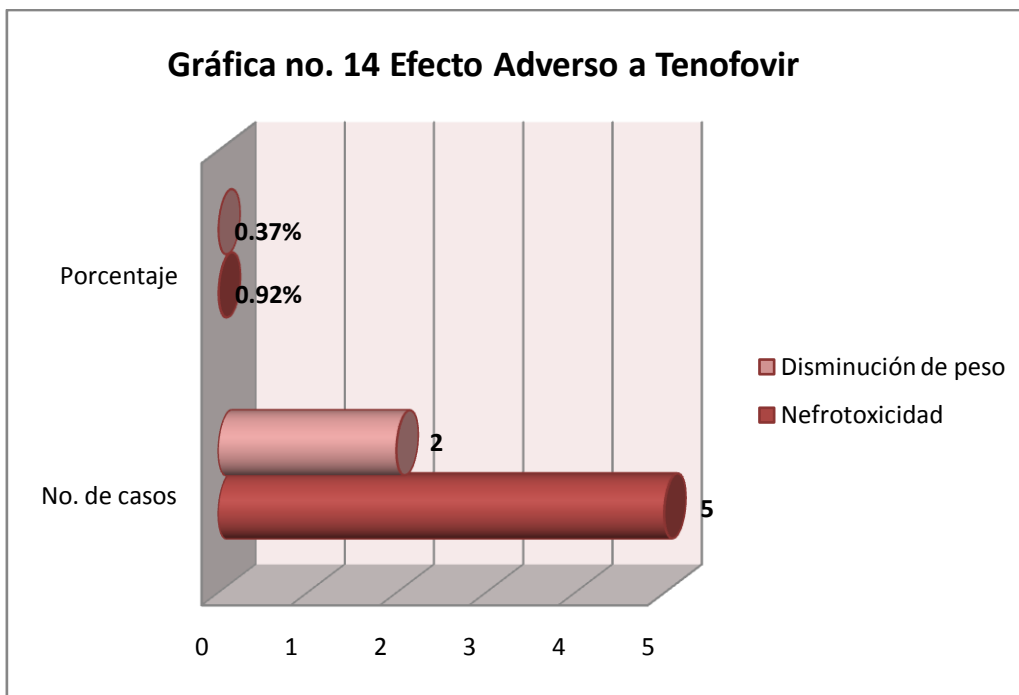


Tabla no. 17 Porcentaje de casos de efectos adversos al tratamiento antirretroviral de Zidovudina + Lamivudina (AZT+3TC)

Efecto Adverso	No. de Casos	Porcentaje
Manchas en la piel	1	0,13%
Anemia	1	0,13%

N= 770 pacientes con AZT + 3TC

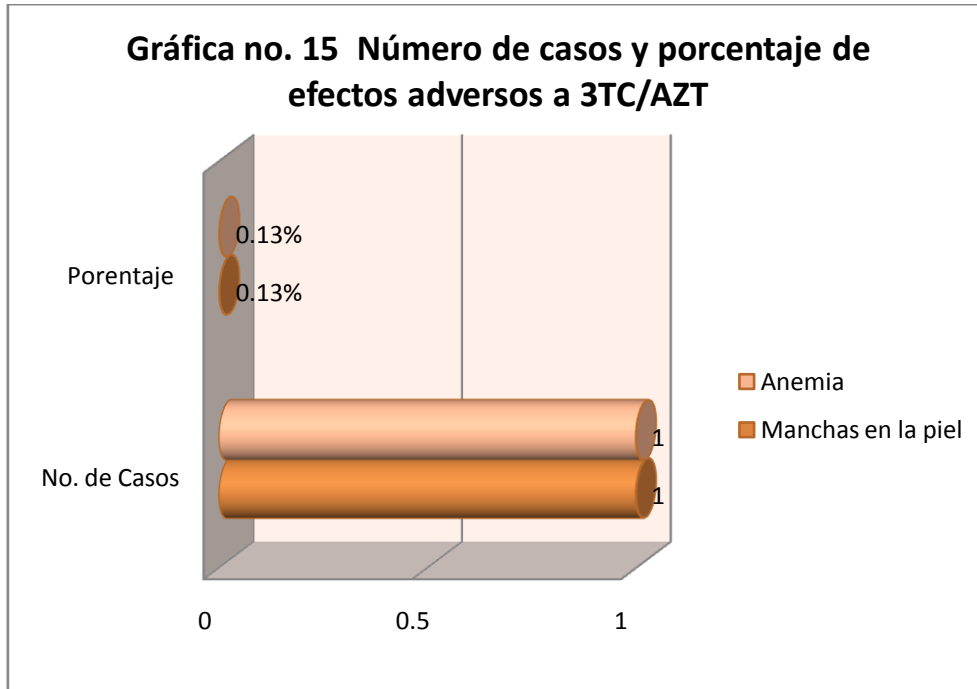


Tabla no. 18 Clasificación de los efectos adversos según el grado de gravedad por la FDA y el CDC

Efecto Adverso	Numero de Reacciones	Porcentaje	Gravedad			
			Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Acidosis Láctica	8	2%	2	4	2	
Alteración de la conciencia	1	0%		1		
Cirrosis Hepática	1	0%			1	
Disminución de Peso	64	17%			44	20
Dislipidemia	8	2%		5	3	

Hepatopatía	2	1%			2	
Rash	28	8%			24	4
Síndrome de Steven Johnson	1	0%				1
Náuseas	2	1%		1	1	
Lipodistrofia	36	10%		6	10	20
Neuropatía Periférica	87	24%		20	37	30
Toxicidad Mitocondrial	37	10%			37	
Psicosis	42	11%				42
Daño renal	14	4%				14
Pesadillas	3	1%			2	1
Hemorroides rectales	1	0%				
Insomnio	1	0%			1	
Diarrea	1	0%			1	
Nefrotoxicidad	1	0%			1	
Síndrome de Meniere	1	0%				1
Anemia	18	5%			9	9
Cefalea	1	0%			1	
Síndrome convulsivo	1	0%			1	
Manchas en la piel	1	0%			1	
Aumento de la glucosa	1	0%		1		
Hipertensión	1	0%		1		
Insuficiencia renal	2	1%			1	1
Pancreatitis	1	0%				1
	365	100%	2	39	167	156

Gráfica no. 16 Clasificación de los efectos adversos según el grado de gravedad

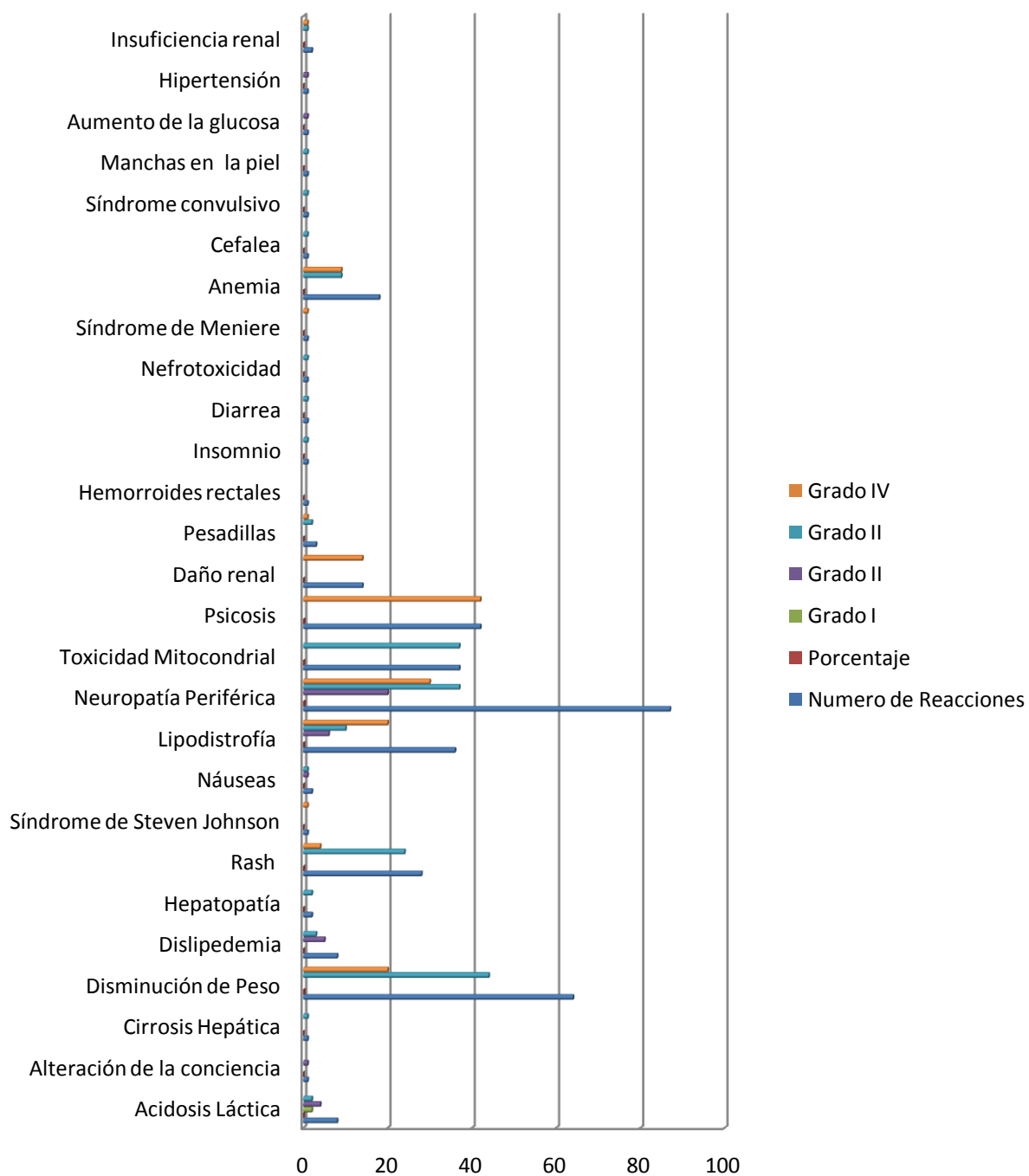
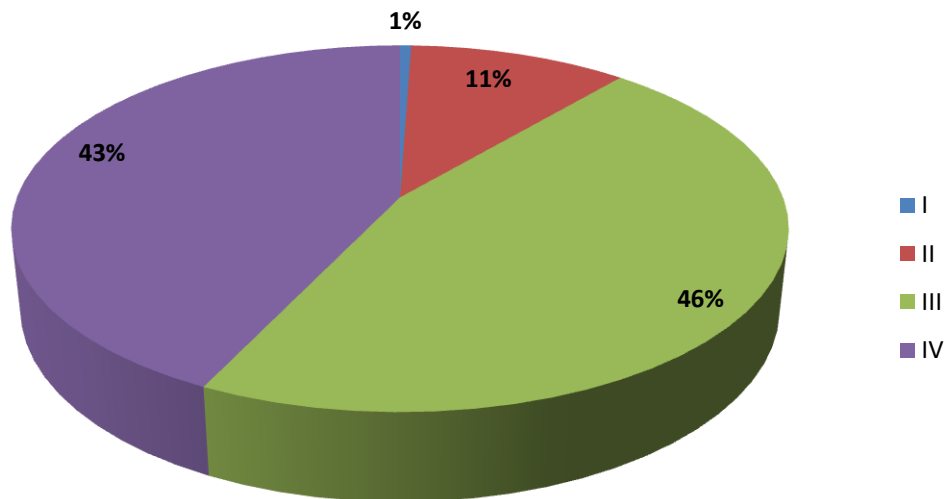


Tabla no. 19 Frecuencia de casos de efectos adversos por grado de gravedad

Gravedad	No. de Casos	Porcentaje
I	2	1%
II	39	11%
III	167	46%
IV	156	43%

Gráfica no. 17 Clasificación de la gravedad de los efectos adversos reportados



8. DISCUSIÓN

Los resultados se obtuvieron de la revisión retrospectiva de la base de datos del año 2007 al año 2011 de la Clínica de Enfermedades Infecciosas, de donde se sustrajo a los pacientes que tuvieron cambio de esquema de tratamiento antirretroviral.

La frecuencia de la toxicidad producida por los fármacos antirretrovirales es una de las causas principales para la interrupción y modificación del tratamiento antirretroviral. Los esquemas de tratamiento con antirretrovirales se clasifican en esquemas de primera línea y los de segunda línea. Siendo los de primera línea los conformados por 2 nucleósidos/ nucleótidos de la transcriptasa inversa y 1 inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa. Y los de segunda línea usualmente requieren del uso de inhibidores de la proteasa.

El total de pacientes con cambio de esquema al tratamiento antirretroviral es de 2348 pacientes de los cuales 445 pacientes tuvieron cambio de esquema por presentar algún efecto adverso al tratamiento, mientras que el resto tuvo cambio de esquema por cualquier otra circunstancia como por ejemplo: rompimiento de stock, desabastecimiento, mala adherencia etc. (Ver tabla no. 1)

Por lo que la tabla no. 2 indica que la prevalencia del cambio de esquema por efectos adversos al tratamiento antirretroviral fue del 18,95% frente al total de pacientes con cambio de esquema.

En la gráfica no. 1 se observa que de los 445 pacientes con cambio de esquema al tratamiento por efectos adversos, el 57% de los pacientes fueron hombres y el 43% mujeres. En la tabla no. 3 se observa que los esquemas de tratamiento con mayor número de casos de efectos adversos son el D4T + 3TC + NVP con 98 pacientes (38.6%) hombres y 70 pacientes (36.5%) mujeres y el esquema EMT + TNF + EFV con 41 pacientes (16.1%) hombres y 31 pacientes (16.1 %) mujeres.

El esquema de tratamiento de primera línea tuvo una prevalencia del 21.67% de pacientes con cambio de este tipo de esquema por la presencia de efectos adverso al tratamiento mientras que el esquema de segunda línea presentó una prevalencia del 9.93% del total de pacientes con cambio de esquema. (ver gráfica no. 3)

La gráfica no. 4 muestra que el 88 % de los pacientes con tratamiento antirretroviral de primera línea presentaron efectos adversos y un 12% al esquema de segunda línea. Hay que tomar en cuenta que los esquemas de segunda línea, son el tratamiento que se

administra cuando ya se han agotado todos los esquemas de primera línea por lo que su administración es menor en comparación con los esquemas de primera línea.

En la investigación se midió la prevalencia de aparición de efectos adversos a los antirretrovirales en los pacientes que tuvieron cambio de esquema. Se tomó cada antirretroviral que conforma el esquema y se verificó la literatura para establecer si el efecto adverso es asociado o si es el causante directo del efecto adverso.

De 781 pacientes que recibieron Zidovudina (AZT) en su esquema de tratamiento se registraron 32 casos de efectos adversos, siendo la anemia con 28 casos (3.58%), el efecto adverso más prevalente a este fármaco. La anemia por Zidovudina es el efecto adverso más común la cual se presenta entre la 4 a 6 semana después de iniciado el tratamiento., por lo que es un efecto relacionado directamente con la Zidovudina. La neuropatía por Zidovudina tuvo una prevalencia del 0.26%, se encontró en la literatura que la Zidovudina presenta como efecto adverso la neuropatía pero en una frecuencia indefinida, sin embargo es importante mencionar que la neuropatía también se puede deber al estado avanzado de la enfermedad. En cuanto al daño renal se presentó con una prevalencia 0.26%, la literatura refiere que hay que ajustar la dosis en pacientes con función renal disminuida por lo que se asoció este efecto adverso a la Zidovudina. (Ver gráfica no. 5)

En la tabla no. 8 se observa que de un total de 839 pacientes con efavirenz (EFV) en su esquema de tratamiento se reportaron 68 casos de efectos adversos que motivaron al cambio de esquema. El EFV es permeable a la barrera hematoencefálica por lo que presenta mayores efectos adversos a nivel del SNC, lo que se pudo comprobar con los resultados obtenidos en la gráfica no. 5, siendo la psicosis el efecto adverso con mayor prevalencia con un 5%, seguido de pesadillas e insomnio con un 0.37% ambos efectos. Siendo efectos adversos relacionados directamente al Efavirenz ya que son conocidos por la literatura.

El rash tuvo una prevalencia del 3%, siendo un efecto relacionado directamente con el antirretroviral ya que los INNT, como el efavirenz que lo causa con menor frecuencia comparado con la nevirapina. El rash que se presenta puede ser leve y ser tratado con antihistamínicos mientras que si persiste amerita un cambio de la droga. (Guía clínica: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA, 2010).

Los inhibidores de la proteasa tienen como efecto adverso principal la lipodistrofia, la cual se caracteriza por una acumulación central de grasa corporal o giba de búfalo y adelgazamiento periférico lo cual está asociado a la aparición de dislipidemia. Lo cual se evidenció con los resultados obtenidos en la investigación ya que de 924 pacientes con lopinavir/ritonavir es su esquema de tratamiento, 0.32% presentó lipodistrofia como efecto adverso con mayor prevalencia, así mismo se presentaron dislipidemia, neuropatía y daño renal con una frecuencia de 0.11%. Todos los efectos adversos son relacionados directamente a lopinavir/ritonavir. (Ver gráfica no. 7)

Los efectos adversos de la Estavudina reportados en el estudio se muestran en la tabla no, 8 en donde la neuropatía presenta la mayor prevalencia con un 18.28%. La estavudina y en menor frecuencia la didanosina son causantes de la neuropatía periférica por lo que este efecto adverso está relacionado directamente con la estavudina y sería útil determinar la concentración de lactato en sangre para distinguir la neuropatía asociada al VIH de la producida por los fármacos antirretrovirales.

La lipodistrofia se presentó con una prevalencia del 7.45%, la cual se ha asociado principalmente al uso de inhibidores de proteasa, también los Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden producirla debido a la redistribución de la grasa corporal secundaria a las alteraciones mitocondriales. (Santos, E. Fuentes, A. 2006). La dislipidemia se presentó con una frecuencia de 1.36% de los casos de efectos adversos a la estavudina. (Ver gráfica no. 8)

La acidosis láctica con una frecuencia de aparición del 1.13% y es consecuencia de la toxicidad mitocondrial grave, debido a la inhibición de la DNA polimerasa gama mitocondrial por acción de INTR, especialmente D4T, DDI y menos frecuente AZT (Guía Clínica: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA, 2010), por lo que también es un efecto adverso relacionado directamente a la estavudina. (Ver gráfica no. 8)

El aumento de la glucosa que se documentó con una prevalencia del 0.22%, puede deberse a la lipodistrofia ya que es una combinación de cambios metabólicos en el cuerpo en los que los pacientes pueden desarrollar resistencia a la insulina. Por lo que este efecto adverso se asocia a la estavudina debido a que no es un efecto adverso conocido para este antirretroviral. (Ver gráfica no. 8)

Los pacientes que recibieron Didanosina (DDI) en su esquema de tratamiento fueron 526 de los cuales se presentaron 28 casos de efectos adversos que hicieron necesario el cambio de esquema de tratamiento. El efecto adverso que se presentó con mayor frecuencia para este antirretroviral fue la disminución de peso (5.13%) y la acidosis láctica (0.29%), tal como lo indica la tabla no. 11. La disminución de peso es un síntoma de la acidosis láctica por lo que es necesario determinar si es debido a esto mediante los niveles de lactato en sangre de los pacientes.

Se documentaron 508 pacientes en los que su esquema de tratamiento incluía nevirapina. De esta población se presentaron 9 casos de efectos adversos por los que se tuvo que cambiar el esquema de tratamiento inicial, en los que el rash con un 0.98% y la hepatitis con un 0.39% fueron los que se presentaron con mayor frecuencia. (Ver tabla no. 12)

El rash es un efecto adverso más conocido relacionado con la nevirapina y según la literatura se presenta una frecuencia de 19% (grave en 6.9% y en forma de síndrome de Stevens-Johnson en < 15). (Escobar, 2005)

En la investigación se documentó a través de la historia clínica de un caso de rash severo en forma de Stevens-Johnson con una frecuencia de 0.20%, la cual puede comprometer la vida del paciente.

Otro efecto adverso que se asocia principalmente al uso de nevirapina es la hepatotoxicidad, sin embargo al hablar de hepatotoxicidad por antirretrovirales se manifiesta como hepatitis que es inflamación del hígado, Necrosis hepática muerte de las células del hígado y esteatosis hepática que es exceso de grasa en el hígado.

Las estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral a llevado a crear combinaciones de estos en una sola dosis tal es el caso de la emtricitabina (EMT) y el tenofovir (TNF) el cual se conoce como Truvada. Un efecto adverso que se reportó fue el daño renal (9 casos) el cual pudo haber sido causado por la combinación de estos medicamentos ya que ambos se excretan por el riñón y así como también si los pacientes presentaron alguna enfermedad renal previamente. (Ver tabla no. 13)

La anemia se asoció como efecto adverso relacionado directamente al uso de Truvada y tuvo una prevalencia de 0.37%. Así mismo se presentó otros efectos adversos menos frecuentes, según la literatura, como la neuropatía y la diarrea con un prevalencia de 0.37% cada una. (Ver gráfica no. 11)

El antirretroviral lamivudina fue incorporado en el esquema de tratamiento de 1546 pacientes, sin embargo se presentaron 82 casos de efectos adversos. De los efectos adversos el que se presentó con un porcentaje elevado fue la disminución de peso (2.65%).

Entre los efectos adversos que se presentaron con menor prevalencia fueron náuseas (0.13%), neuropatía periférica (0.06%), pancreatitis (0.06%) y cefalea (0.06%), los cuales son efectos adversos principales de la lamivudina. (Ver gráfica no. 12)

Un efecto adverso que se asoció a la lamivudina fue el Síndrome de Meniere, que es una enfermedad que afecta al oído medio. La ototoxicidad es causada por diversos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa como la lamivudina y no es un efecto adverso muy común de este fármaco antirretroviral. (Lozano, Corzo, León, 2004)

El abacavir (ABC) es el principal antirretroviral causante de la hipersensibilidad, sin embargo en la investigación se determina la poca prevalencia de este efecto adverso ya que de 557 pacientes con ABC en su esquema de tratamiento sólo se reportaron 3 casos de rash. Otro efecto adverso asociado a ABC es la insuficiencia renal con un 0.54% de prevalencia. (Ver tabla no. 15)

Tenofovir (TNF) es el antirretroviral con mayores efectos nefrotóxicos, como se pudo evidenciar de 545 con TNF en su esquema de tratamiento se presentaron 5 casos de nefrotoxicidad con una prevalencia de 0.92%. (Ver tabla no. 16)

La combinación de AZT + 3TC puede detener la producción de células sanguíneas, lo cual puede causar anemia y se detectó que la prevalencia de anemia de los 770 pacientes que recibieron esta combinación fue de 0.13% al igual que las manchas en la piel. (Ver gráfica no. 15)

Esta combinación de antirretrovirales puede causar reacciones de hipersensibilidad teniendo como síntoma descamación de la piel, por lo que las manchas de la piel se pueden relacionar como hipersensibilidad a AZT + 3TC.

Los efectos adversos se clasifican por su grado de gravedad según la FDA y el CDC, el cual va a depender del tiempo de aparición del efecto adverso y parámetros específicos. Según la tabla no. 18, se observa los efectos adversos con mayor número de casos en los que resalta la Neuropatía periférica con el mayor número de casos (87 casos), de la disminución de peso (64 casos), psicosis (42 casos), Toxicidad mitocondrial (37 casos) y lipodistrofia (36 casos).

En la tabla no. 17 se observa la cantidad de casos que se clasificaron según su grado de gravedad. El grado I presentó 2 casos, el grado II 39 casos, el grado III 167 casos y el grado IV 156 casos.

De 364 efectos adversos registrados, el 1% son grado I, 11% grado II y se obtuvo un mayor porcentaje en los grados III 46% y grado IV 43%, esto debido a que la mayoría de los efectos adversos provocados por los antirretrovirales ponen en riesgo la vida de los pacientes. (Ver gráfica no. 17)

Cabe mencionar que dentro de los efectos adversos reportados en la base de datos de la Clínica de Infecciosas, se encontraron varios de fallo virológico los cuales no fueron tomados en cuenta al realizar las tablas y gráficas. Esto debido a que el fallo virológico no es un efecto adverso provocado por los antirretrovirales.

El fallo virológico se define como cualquiera de las siguientes situaciones: a) Carga viral plasmática detectable a las 24 semanas de tratamiento antirretroviral o b) si tras alcanzar una carga viral plasmática indetectable (<50 copias/ml), esta vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas. Es una medida indirecta de la adherencia, por lo que no fue tomada en cuenta como efecto adverso al tratamiento que necesite un cambio de esquema.

Así mismo, la disminución de peso no es un efecto adverso propio de los antirretrovirales ya que puede ser provocado por el Síndrome de Reconstitución Inmune o asociado a la aparición de una enfermedad oportunista no detectada.

Es importante mencionar que entre algunos efectos adversos que se documentaron se encuentran la aparición de hemorroides y dolor vaginal, ambos se dieron un caso por cada uno. Al revisar la literatura no se encontró relación directa o asociación de estos efectos adversos a algún antirretroviral por lo que no se incluyó en los resultados.

Durante la revisión de los expedientes médicos, se dio el inconveniente que en muchos de los casos solo se mencionaba que se realizaba el cambio de esquema por posibles efectos adversos o por toxicidad sin indicar algún dato relevante que pudiera indicar el motivo.

La mayoría de los efectos encontrados durante la investigación son conocidos y estudiados ampliamente por las diferentes casas farmacéuticas que fabrican los fármacos antirretrovirales; sin embargo, es importante establecer la prevalencia de los efectos adversos en la población guatemalteca, debido a que los estudios clínicos que se

tienen de los fármacos antirretrovirales han sido llevados a cabo en poblaciones culturalmente y genéticamente.

9. CONCLUSIONES

- 9.1 Las reacciones adversas que obligaron el cambio de esquema antirretroviral fueron: neuropatía periférica, lipodistrofia, anemia, psicosis, pesadillas, náuseas, rash, Síndrome de Steven Johnson, hepatopatía dislipidemia, disminución de peso, cirrosis hepática, alteración de la conciencia, acidosis láctica, daño renal, toxicidad mitocondrial, nefrotoxicidad, Síndrome de Meniere, Cefalea, Síndrome convulsivo, hipertensión y aumento de la glucosa.
- 9.2 De los 2348 pacientes que tuvieron cambio de esquema de tratamiento, 445 pacientes fueron por aparición de efectos adversos a los antirretrovirales.
- 9.3 El género masculino presentó mayor porcentaje de efectos adversos (57%) que el género femenino.
- 9.4 El esquema que presentó mayores efectos adversos fue el D4T + 3TC + NVP con un porcentaje de 38.6% para hombres y un 36.5% para mujeres.
- 9.5 De los esquemas de tratamiento, el de primera línea presentó mayor cantidad de casos de efectos adversos (391) comparado con los de segunda línea (54), debido a que los de segunda línea son utilizados de rescate cuando hubo fracaso terapéutico del esquema de primera línea.
- 9.6 La anemia se presentó como el principal efecto adverso de la zidovudina con una prevalencia del 3.58%, el cual es un efecto relacionado directamente con este antirretroviral.
- 9.7 El efavirenz es el antirretroviral con mayores efectos adversos a nivel del SNC, siendo la psicosis con 5% de prevalencia el principal efecto adverso documentado seguido de rash con un 3% de prevalencia. El grado de gravedad de estos efectos adversos se encuentra entre los grados III y grado IV.
- 9.8 La lipodistrofia relacionada directamente a lopinavir/ritonavir tuvo una prevalencia del 0.32%, siendo el principal efecto adverso presentado por este antirretroviral.
- 9.9 El efecto adversó con mayor prevalencia para la estavudina fue a neuropatía periférica con un 18.28%, con una clasificación según su grado de gravedad de grado II, III y IV.

- 9.10 Las manchas en la piel se asocio como efecto adverso a la combinación de la zidovudina y lamivudina, el cual se presentó con una prevalencia de 0.13%.
- 9.11 De los 557 pacientes con abacavir en su esquema de tratamiento, el 0.54% presentó rash como efecto adverso.
- 9.12 Se reportó según la clasificación de gravedad de los efectos adversos, el 1% de gravedad I, el 11% de gravedad II, el 46% de gravedad III y el 43% de gravedad IV.

10. RECOMENDACIONES

- 10.1 Realizar una base de datos que sea únicamente para cambios de esquema de tratamiento antirretroviral por efectos adversos, ya que durante la investigación se observó que en la base de datos actual de cambios de esquema se incluye otros factores como mala adherencia, resolución de embarazo, rompimiento de stock etc. Por lo que se recomienda una reestructuración de la base de datos específica para el cambio de esquema de tratamiento antirretroviral.
- 10.2 Implementar la hoja de reacciones adversas en la cual se especifique el motivo por el cual se está realizando el cambio de esquema. Esto debido a que durante la revisión de los expedientes hubo casos en los que no se explicaba el porqué del cambio de esquema, sino únicamente se cambia por potenciales efectos adversos o toxicidad. Así mismo colocar los valores de los exámenes de laboratorio que se encuentran alterados y sustentar la decisión del médico.
- 10.3 Se recomienda capacitar al personal de salud para que se notifique toda reacción adversa a medicamentos antirretrovirales que se presente, para que así el Programa Nacional de VIH y el Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, puedan alimentar la base de datos sobre efectos adversos y en el futuro tomar las medidas pertinentes en el cambio de esquemas y así mejorar la calidad de vida del paciente.

11. REFERENCIAS

- 11.1 Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. www.anmat.gov.ar
- 11.2 AIDS MEDS your Ultimate Guide to HIV guide. www.aidsmeds.com/archive/2006_Aug_1626.html
- 11.3 Boletín de Farmacovigilancia de la región de Murcia. Centro de Información y evaluación de medicamentos y productos sanitarios de la región de Murcia. 2006. Consultado el 28 de febrero del 2011.
- 11.4 Dago, A. 2009. Indicadores de Riesgo de morbilidad prevenible causada por medicamentos. Tesis Doctoral Universidad de Granada, España. P.p 160
- 11.5 Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. 2005. Efectos secundarios de los medicamentos contra el VIH. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov>. Visitado: 2/6/2011
- 11.6 Escobar, I. 2005. Efectos secundarios del tratamiento antirretroviral. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid, España.
- 11.7 García, G. 2011. Manual de inducción dirigido a los estudiantes que realizan su Experiencia Docente con la Comunidad –EDC- Hospitalario de la carrera de Química Farmacéutica en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Guatemala.
- 11.8 Gil, A; Amell, A. et.al. 2008. La farmacovigilancia: Aspectos generales y metodológicos. Tesis de especialista en auditoria en Salud. Medellín, Colombia. p.p 52
- 11.9 Gómez, L; Tellez, A; López, M. 2005. Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales Mexicanos. Rev. Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 36, número 002.
- 11.10 Goodman & Gilman. 2006. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Undécima edición. Mc Graw-Hill editorial. México.
- 11.11 Guía para hacer farmacovigilancia. Disponible en: www.bpm.uasd.edu.cb/guia_para_hacer_farmacovigilancia. Consultado: 11/03/11
- 11.12 Guía Clínica: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA. Gobierno de Chile. 2010

- 11.13 Gutiérrez, R; Soto, L. Efectos adversos de la terapia antirretroviral. Médicos del Instituto de Medicina Alexander von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Disponible en www.upch.edu.pe/.../efectos%20adversos%20version%20final.pdf. Consultada: 15/5/2011
- 11.14 InfoSIDA. Ciclo de vida del VIH. Disponible en: www.aidsinfo.vih.gov/infoSIDA. Consultada el 24/5/2011
- 11.15 International HIV & AIDS charity. AVERT. www.avert.org/tratamiento-vih.sida.htm
- 11.16 Jiménez, G; Debosa, F. et.al. El sistema cubano de farmacovigilancia seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. Rev. Cubana Farm 2006; 40 (1).
- 11.17 Katzung; Bertram. G. 2005. Farmacología Básica y clínica. Novena edición. Editorial Manual Moderno. México. p.p 1152
- 11.18 La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Organización Mundial de la Salud (OMS). Octubre 2004. Ginebra
- 11.19 Laporte, J; Tognoni, G. 1993. Principios de Epidemiología del Medicamento. Segunda edición. Editorial Massat-Salvat. España
- 11.20 Leopardi, G. 2009. Resultados negativos asociados a la medicación como causa de consulta de emergencia en Clínica Médica en la Unidad de Emergencia Armando Lages en Maceló-Alagoas-Brasil. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia Universidad de Granada, España. P.p 226
- 11.21 Lozano, F. Corzo, J. Jimenes, E. 2004. Otros efectos adversos de la terapia antirretroviral. Infección por VIH: Guía Clínica.
- 11.22 Maguiña, C; Herrera, V. 2005. Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa: INTR.
- 11.23 OMS. 2001. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia. The UPPSALA MONITORING CENTER,
- 11.24 Organización Panamericana de la Salud. 2008. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal.

- 11.25 Santos, E; Fuertes, A. 2006. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales, fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. Servicios de Medicina Interna II, Hospital Universitario Salamanca. Rev Med. Interna (Madrid). Vol.23, no. 7, p.p 338-344
- 11.26 Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. La infección por el VIH: Guía práctica. Segunda edición. 2003.
- 11.27 UNOSIDA. Información básica sobre el VIH. Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. Mayo 2008
- 11.28 Velásquez, L. 2004. Implementación de un programa de Farmacovigilancia de Medicina Interna del Hospital Nacional San Juan de Dios Rodas de Sololá. Tesis de Licenciatura en Química Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad San Carlos de Guatemala
- 11.29 Del Valle, B. 2008. Farmacovigilancia del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en pacientes del Hospital Roosevelt (Estudio retrospectivo 2004-2007). Tesis de Licenciatura en Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad San Carlos de Guatemala
- 11.30 Pirir, M. 2007. Conocimiento que tienen los profesionales de salud del Hospital Nacional de Amatitlán acerca del Programa de Farmacovigilancia. Tesis de Licenciatura en Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad San Carlos de Guatemala.
- 11.31 Saenz, H. 2010. Presentación sobre Farmacovigilancia en Guatemala. Disponible en:
www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/LocalContent/316/3/Leon06HELBERT.pdf Consultada: 18 de julio de 2011

12. ANEXOS

EFEECTO ADVERSO	ANTIRRETROVIRAL
Efecto Hepático	Nevirapina
Acidosis láctica/esteatosis hepática +/- pancreatitis (toxicidades mitocondriales severa)	INTRs especialmente d4T
Acidosis láctica, debilidad neuromuscular ascendente rápidamente progresiva	Frecuentemente d4T
Síndrome de Steven Johnson o Necrosis epidérmica tóxica	NVP> EFV, DLV También reportado con: APV, ABC, ZDV, ddI, IDV, LPV/r, ATV
Reacción de hipersensibilidad	ABC
Incremento de episodios de sangrado en pacientes hemofílicos	Inhibidores de la proteasa
Supresión de la médula ósea	Zidovudina
Hepatotoxicidad (hepatitis clínica o elevación de transaminasas séricas asintomática)	Todos los INNTR, IPs y INTRs
Nefrolitiasis/urolitiasis/cristaluria	Más frecuente: Indinavir
Nefrotoxicidad	Indinavir, potencialmente Tenofovir
Osteonecrosis	Todos los IP
Efectos sobre el SNC	EFV
Redistribución de las grasas	Todos los IP, d4T
Intolerancia gastrointestinales	Todos los IP, AZT, ddT

Reacciones en la zona de la inyección	Enfuvirtide
Rash dérmico	NVP, EFV, DLV, APV, ABC, ATV
Pancreatitis	ddI administrado solo, ddI + d4T ddI + hidroxiurea. Uso de 3TC en niños.
Efectos cardiovasculares	Posiblemente todos los IP
Neuropatía periférica	ddT, d4T,
Hiperlipidemia	Todos los IP, excepto ATV INTRs: d4T INNTRs: EFV

Datos: Efectos Adversos de la Terapia Antirretroviral.

Tikalia Fernanda Pozuelos López
Estudiante

Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre, M.Sc.
Asesora

Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro
Co-Asesor

Licda. Mircea Romero
Co-Asesora

Dra. Amarilis Saravia, Ph.D
Revisora

Licda. Lucrecia Martínez de Haase
Directora de Escuela de Química Farmacéutica

Dr. Oscar Cobar Pinto, Ph.D
Decano