UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES QUE INICIAN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT

Surama Carolina Méndez González

Química Farmacéutica

Guatemala, Mayo de 2013

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES QUE INICIAN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT

Informe de Tesis

Presentado por

Surama Carolina Méndez González

Para optar al título de

Química Farmacéutica

Guatemala, Mayo de 2013

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. Fayver Manuel de León Mayorga	Vocal IV
Br. Maidy Graciela Córdova Audón	Vocal V

DEDICATORIA

Acto que dedico:

A mi padre Celestial:	Por ser mi fortaleza, mi amigo fiel, mi libertador y quien guía mis pasos y por darme el privilegio de llegar a culminar con éxito una meta más. A Él sea la gloria y la honra!
A Mis padres:	**Marco Tulio Méndez** y **María Magdalena González de Méndez**, por ser de inspiración, apoyo incondicional y un ejemplo de lucha y entrega en todas las áreas de mi vida, en especial en esta. Este logró es para ustedes.
A Mis hermanos:	Jessica, Javier y Elizabeth (la beba) por ser parte de mi vida y apoyarme en todo momento. Los amo.
A Mis Abuelitos:	Paternos: **Marco Tulio Méndez y Marí Blanca Alvarado de Méndez** por ser de inspiración para mi vida. Maternos: **Julio González,** por ser un hombre esforzado y valiente, y en especial a **Mama Lola**, por ser una mujer llena de amor y bondad, la quiero mucho.
A Mi Familia:	Tíos y primos, por brindarme su cariño y apoyo.
A Mis Amigos:	Alejandra Mazariegos, Alejandra Cruz, Andrea Ovalle, Karla Montenegro, Elena de Marroquín, Vivi Morales, Karem Sagastume y Susy Us (Las Canches). Omar Beber, Sofía Duarte, Amanda Pontaza, por ser parte de mis tristezas y alegrías y sobre todo por darme el apoyo para culminar esta carrera.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala en especial a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia:	Por permitirme formar parte de ésta casa de estudios, y ser la institución que me brindó el conocimiento científico y la oportunidad de formarme como profesional.
Al departamento de Fisicoquímica:	Por la experiencia profesional que me dieron.
A la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt:	Por su participación y ayuda en la realización de esta investigación.
A mi asesora:	MS.c. María Alejandra Ruiz, gracias por motivarme y orientarme en esta investigación. Y por ser parte del proceso de formación profesional y espiritual de mi vida.
A mis Co- asesores:	Dr. Mejía, Lic. André Chocó y Lic. Greisy Sánchez, gracias por su apoyo, dedicación y asesoría.
A mi Revisora:	MS.c. Eleonora Gaitán por su valioso aporte en la revisión de este trabajo.
A mis amigos y compañeros de clase:	Omar Beber, gracias por tu apoyo incondicional y dejarte usar por Dios para recordarme sus promesas y motivarme a creer en mí. LAS CANCHES, gracias por su sincera amistad y por estar en las buenas y en las malas, Dios me ha dado la dicha de tener amigas como ustedes, las amo. Sofía Duarte, gracias por ser una amiga ejemplar y motivarme en cada momento. Amanda Pontaza, Eyerim Escobar, Astrid Rodríguez, Marylin Castillo, Anna Schlesinger y Claudia Morales, gracias por su apoyo en esta última etapa.

INDICE

1. RESUMEN 7
2. INTRODUCCIÓN 9
3. ANTECEDENTES 11
4. JUSTIFICACIÓN 74
5. OBJETIVOS 76
6. MATERIALES Y METODOS 77
7. RESULTADOS 80
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS 92
9. CONCLUSIONES 104
10. RECOMENDACIONES 106
11. REFERECIAS 107
12. ANEXO 119

1. RESUMEN

El presente estudio descriptivo-prospectivo se realizó con el objetivo principal de identificar las reacciones adversas más frecuentes, asociadas a medicamentos en pacientes VIH positivos que inician terapia antirretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. El universo del estudio lo constituyeron los pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral (ARV) durante un periodo de 4 meses (de abril a julio del 2012) a los cuales se entrevistó al mes de haber iniciado el esquema de tratamiento antirretroviral y luego al 3er mes, con la finalidad de evaluar las reacciones adversas a estos fármacos. Dejando constancia de su voluntad a participar por medio de un consentimiento informado. Se contó con la participación de 60 pacientes.

Para completar la información de los pacientes se pudo acceder a las historias clínicas y obtener una información veraz del estado del paciente que se corroboró con las entrevistas realizadas. Las reacciones adversas encontradas fueron clasificadas por gravedad según los grados I, II, III y IV aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Luego se estableció la causalidad entre los medicamentos administrados y las reacciones adversas presentadas en los pacientes, por medio del algoritmo de Karch y Lasagna modificado por el sistema español. Con el cual se estimó la probabilidad de atribuir a un medicamento la reacción adversa observada. A la vez se llenaron las boletas amarillas de notificación espontánea, las cuales se entregaron y reportaron al Subcomité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt.

En 53 de los pacientes (88.3%) se observaron manifestaciones de reacciones adversas. Siendo las reacciones adversas más predominantes; náusea (13%), dolor de cabeza (10%), Insomnio (9%), mareos (16%) y pesadillas (12%). La gravedad de los efectos adversos en general fue de grado II en su mayoría (moderados), presentándose mareos (47%), insomnio (28%) y náusea (28%), en segundo lugar grado I (leves) predominó el dolor de cabeza (36%), pesadillas (32%) y náusea (26%), por último algunas reacciones adversas severas grado III, tales como: mareos (9%) e insomnio (4%). No se detectaron

de grado IV. Luego al ser evaluadas según su causalidad mediante el algoritmo de Karch y Lasagna, se confirmó que 53% eran probables, 40% posibles y 7% condicionales. Posteriormente se notificaron tomando solamente las que presentaron mayor severidad y frecuencia.

2. INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), ha pasado de ser una enfermedad mortal a considerarse una patología crónica. Esta evolución es el resultado de la introducción de la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) para la infección por el VIH, que ha generado una disminución significativa de la morbimortalidad asociada al virus, tanto en niños como en adultos. La Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), consiste en la combinación de al menos tres drogas antirretrovirales, que deben ser tomadas de manera ordenada, consistente y diariamente durante toda la vida (Beals KP y otros, 2006). Este tratamiento ayuda a las personas infectadas a tener una vida más larga y saludable. Sin embargo las reacciones adversas han sido reportadas con el uso de casi todos los antirretrovirales.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM´s) del TARGA, se caracterizan por aparecer con una elevada frecuencia, tener una gravedad moderada-alta (necesitando, por tanto, de un manejo clínico complejo), afectar de forma notable, a la adherencia al tratamiento y ser una de las principales causas de cambio justificado en la terapia de combinación antirretroviral prescrita en el paciente (Escobar, I. p 4)

Trabajos recientes han analizado la evaluación de las causas de ingresos hospitalarios del paciente VIH, encontrando que la toxicidad del tratamiento antirretroviral aparece, en la actualidad, como responsable de un 6,4 % de los mismos. La constatación de estas realidades es una de las principales razones que ha provocado que se haya pasado de una actitud terapéutica precoz, a otra más conservadora en la decisión de iniciar el tratamiento e implica la necesidad de que estos efectos adversos sean conocidos por todos los profesionales sanitarios implicados en la atención al paciente con infección VIH con el fin de poder prevenirlos, detectarlos de forma precoz y manejarlos adecuadamente (Escobar, I. p. 128-129).

Es por ello que las RAM´s deben identificarse, contabilizarse estadísticamente, y controlarse. La opción más clara de hacerlo es con programas de

Farmacovigilancia establecidos con objetivos claros y que provean soluciones concretas a las necesidades (Segura, O., Maldonado, C. 2003).

La Farmacovigilancia permite la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos (OMS, 2001) y un conocimiento más detallado de los riesgos y beneficios de la terapéutica con fármacos lo que sin duda se traducirá en una atención más efectiva de los pacientes seropositivos de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Es de aquí de donde deriva la importancia de realizar este estudio de Farmacovigilancia, dirigido a pacientes que inician tratamiento antirretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, cuyo objetivo principal es Identificar las reacciones adversas más frecuentes asociadas a medicamentos en pacientes que inician terapia antirretroviral y poder de esta manera conocer cuales son aquellas más frecuentes y/o graves, que afectan a los pacientes que se atienden en la clínica.

Por lo tanto en el presente estudio se utilizó una ficha de recolección de datos apropiada en la cual se obtuvieron los datos generales y basales del paciente que acepte participar en el estudio. Se dejó constancia de su voluntad a participar por medio de un consentimiento informado. Estos datos fueron recolectados el día que el paciente inició el tratamiento antirretroviral. Se realizó una entrevista al mes de haber iniciado el tratamiento antirretroviral y luego a los 2 meses, con el objetivo de conocer la aparición de reacciones adversas, magnitud de la reacción, y toda la información necesaria para analizar la causalidad mediante el algoritmo de Karch y Lasagna. A la vez se llenaron las Boletas de notificación espontánea (hoja amarilla) y se trasladaron al Subcomité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt, en donde el servicio de consultas Terapéutica y Toxicológica –SECOTT- lleva la secretaría de dicho subcomité, siendo el Centro Centinela del programa Nacional de Farmacovigilancia.

3. ANTECEDENTES

3.1 FARMACOEPIDEMIOLOGIA

La Farmacoepidemiología, se establece como la aplicación de conocimiento, métodos y razonamiento epidemiológicos dedicados al estudio de los efectos (benéficos y adversos) y los usos de los fármacos en la población humana (Rendón, S., Castrillón, C. 2006).

Esta rama de la epidemiología, utiliza como una de sus herramientas a la Farmacovigilancia, para lograr sus objetivos esenciales.

La Farmacovigilancia, junto con la evaluación de la utilización de medicamentos, complementan una actividad general cuyo objeto es conocer el comportamiento de los medicamentos en las poblaciones; ambas actividades vienen a constituir la Farmacoepidemiología, la cual consiste en el estudio descriptivo del uso de los recursos terapéuticos, farmacológicos, así como en el análisis de sus efectos, en términos de beneficios, efectos indeseables y costo (OMS, 2004).

3.2 FARMACOVIGILANCIA

El término Farmacovigilancia, se refiere a la prevención y detección de los efectos adversos de los medicamentos. La evaluación atenta de los riesgos y beneficios de los medicamentos, se aplica en todas las etapas del ciclo de vida de éstos, desde antes de su aprobación hasta su uso por los pacientes. Su objetivo general es el de contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, a través de la detección precoz de las reacciones adversas a los mismos (OMS, 2001).

La OMS define Farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos (OMS, 2004).

La Farmacovigilancia es necesaria en cada país, ya que hay diferencias entre países (y aún entre regiones en algunos países), en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con los medicamentos. Todo esto puede ser debido a diferencias en (OMS, 2001). :

La producción de medicamentos.
La distribución y el uso (por ejemplo, indicaciones, dosis, disponibilidad).
La genética, la dieta, las tradiciones de la población.
La cantidad 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 (OMS, 2001).

La información obtenida de un determinado país (por ejemplo, el país de origen del medicamento) puede no ser relevante para otras partes del mundo, donde las circunstancias sean diferentes. Cuando no existe la información de una región puede tardarse más tiempo en detectar un problema por parte de las autoridades reguladoras de medicamentos, de los farmacéuticos, de los pacientes y de las compañías farmacéuticas (OMS, 2001).

Es por ello que los datos que proceden del propio país o región pueden tener una mayor relevancia, debido a que pueden estimular la toma de decisiones reguladoras en el ámbito nacional.

La Farmacovigilancia es necesaria para la prevención de riesgos en los medicamentos en los seres humanos y para evitar los costos económicos asociados a los efectos adversos no esperados. En conclusión, los medicamentos comercializados necesitan una vigilancia continua en cada uno de los países (OMS, 2001).

Los principales objetivos de la Farmacovigilancia son:

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

Detección de aumentos de la frecuencia de reacciones adversas (conocidas).

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

Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio-riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos (OMS, 2001).

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 (OMS, 2001).

3.3 REACCIÓN ADVERSA

Se define reacción adversa como cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas (OMS, 2004).

Un evento adverso se diferencia de una reacción o efecto adverso en que no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos relatados por los pacientes al médico, requieren un exhaustivo interrogatorio con el objeto de obtener la mayor información posible que permita adjudicar causalidad y con ello decidir la imputabilidad o la responsabilidad ha determinado medicamento o medicamentos causales del evento adverso. Aplicando los criterios de imputabilidad se podrá transformar un evento adverso en efecto adverso (Valsecia, M., Pág. 139).

Datos epidemiológicos más relevantes relacionados con los efectos indeseados de los medicamentos:

El 41% de los pacientes ambulatorios pueden presentar algún tipo de reacción adversa.
Del 1 al 4% de las consultas en los servicios de urgencias están generadas por reacciones adversas.
Del 10 al 20% de los pacientes hospitalizados experimentan una reacción adversa.
Del 0.3 al 6% de los ingresos hospitalarios se debe a reacciones adversas.
Del 0.2 al 3% de las muertes intra-hospitalarias puede ser atribuido a reacciones adversas.
El 2.5% de las consultas extra-hospitalarias se deben a reacciones adversas (Faus y otros, 2008, p. 142-143).

Las reacciones adversas a medicamentos son causa importante de la morbimortalidad a nivel mundial, sin embargo en la mayoría de países no se encuentran datos que puedan determinar la frecuencia de estos eventos, muchas veces porque no son detectados por parte del personal de salud. Se estima que en los Estados Unidos las reacciones adversas por medicamentos causan más de 100,000 muertes por año (Laporte, JR., Tognoni G., 1993, p. 95-98).

Diversos estudios hospitalarios, han puesto de manifiesto que entre un 3 a 6% de los ingresos al hospital son debido a efectos indeseables por el uso de medicamentos y que probablemente del 10 al 20% de los enfermos hospitalizados, podrían llegar a padecer alguna reacción adversa (Laporte, JR., Tognoni G., 1993, p. 95-98).

Diferentes estudios realizados a nivel mundial, indican que del 1 al 15% de los pacientes que ingresan a los hospitales, lo hacen como resultado de una reacción adversa a medicamentos (RAM), tal es el caso del estudio realizado en España “Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados”, en el que se encontró que la estimación conjunta de RAM en pacientes españoles fue del 13% (IC95%).

La FDA (Food and Drug Administration) reportó en diciembre de 2003 que en Estados Unidos de América ingresaron a los hospitales por RAM, 3 millones de pacientes. De los cuales cerca de los 100 mil fallecieron, en ese año. El gasto en hospitalizaciones aumentó en 17 billones de dólares anuales. El creciente ingreso al mercado de nuevos medicamentos exige una permanente actitud de vigilancia (Gaitán, E., Cerna, L., 2009. p.10).

Lazarou y cols., mediante un meta-análisis de estudios prospectivos sobre la incidencia de efectos indeseados en pacientes hospitalizados, establecieron que la incidencia absoluta de efectos indeseados serios era del 6.7%, y la de efectos indeseados fatales del 0.32% (García, C. 2011).

Por su parte, otros estudios han demostrado que las reacciones adversas de medicamentos (RAM) son prevenibles y que aumentan con los días de estancia hospitalaria, lo cual conlleva al incremento de los costos de hospitalización. Las estimaciones más recientes al respecto indican que el promedio de tiempo de estancia por paciente es significativamente diferente, entre los casos de RAM y el grupo control, al igual que en los costes de hospitalización. Adicionalmente, indican la necesidad de fortalecer el sistema de notificación de RAM en los hospitales para disminuir la incidencia de RAM prevenibles (Faus y otros, 2008, p.142-143).

3.4 CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Se presentan algunos inconvenientes derivados del desconocimiento de todas las propiedades del fármaco administrado así como del mecanismo de producción de las reacciones adversas, la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson es la más aceptada en la actualidad. Según estos autores las reacciones adversas se podrían dividir en 2 tipos (Mazariegos O., 2011 p. 6). :

3.4.1. RAM tipo A- *Dosis Dependientes:*

Son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales.

Por ejemplo la bradicardia producida por betabloqueantes, la hipoglucemia producida por insulina o la hemorragia gástrica producida por antiinflamatorios no esteroides pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción farmacológica, 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, las cuales son reproducibles en animales de experimentación, se pueden predecir, se pueden evitar. Es por ello que este estudio lleva implícito el Uso Racional de Medicamentos. La frecuencia y la gravedad de estas reacciones son directamente proporcionales a las dosis administradas, se pueden prevenir o tratar mediante un ajuste en la dosis de acuerdo a la necesidad y tolerabilidad del paciente.

3.4.2 RAM tipo B – *Dosis Independientes*:

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. Se pueden manifestar como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente al medicamento y puede ser debido a variantes farmacogenéticas o inmunoalérgicas del paciente. Por ejemplo la hipertermia maligna por anestésicos y las reacciones de hipersensibilidad alérgica. Son difíciles de estudiar en animales de experimentación, son efectos independientes de la dosis como la idiosincrasia, la intolerancia, o la alergia. Casi siempre son *impredecibles*, se puede suponer que cierto porcentaje de pacientes son alérgicos a penicilina, pero no se sabe *quién o cuándo* se puede producir la reacción. Son difíciles de evitar. También pueden producirse, al igual que las de tipo A, por causas farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas. Las RAM de tipo B pueden ser: *de causa desconocida o idiosincráticas –inmunoalérgicas.*

- *Idiosincráticas* :

El efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Los fenómenos de idiosincrasia o de intolerancia a drogas se presentan en algunos pacientes en

forma muy infrecuente. Estos fenómenos tienen una base genética en su origen. Así por ejemplo debido a alteraciones genéticas se suele observar en algunos niños y en adultos un déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos, alterándose de esta forma la concentración de la glucosa, disminuyendo al mismo tiempo el glutatión reducido en estas mismas células. Ambas sustancias son necesarias para mantener en condiciones normales la membrana celular eritrocitaria. En nuestro país y menos aún en nuestra región no hay un examen rutinario o tipificación de la población con éste déficit.

- *Inmunoalérgicas**:***

O de hipersensibilidad son siempre secundarias a la formación de anticuerpos por el sistema inmunitario. Son las reacciones dosis-independientes más frecuentes. Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante. Para que una sustancia de bajo peso molecular pueda originar una reacción alérgica es necesario que ella o alguno de sus metabolitos actúen como hapteno (sustancia química de pequeño tamaño capaz de unirse a un anticuerpo), uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico. Dichos complejos inducen la formación de anticuerpos después de un período de latencia. Una ulterior exposición del organismo a la sustancia produce una interacción antígeno anticuerpo que desencadena las reacciones típicas de alergia. Pequeñas cantidades de un alérgeno pueden originar reacciones serias.

Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante. Para que una sustancia de bajo peso molecular pueda originar una reacción alérgica es necesario que ella o alguno de sus 145 metabolitos actúen como hapteno, uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico. Dichos complejos inducen la formación de anticuerpos después de un período de latencia. Una ulterior

exposición del organismo a la sustancia produce una interacción antígeno anticuerpo que desencadena las reacciones típicas de alergia. Pequeñas cantidades de un alergeno pueden originar reacciones serias. Las consecuencias de la reacción se amplifican por la liberación de histamina, leucotrienos, prostaglandinas y otras sustancias relacionadas.

Con respecto a las reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas y derivados (como amoxicilina, ampicilina) pueden ser de tipo inmediata o anafiláctica, ocurre en 30 minutos. Pueden ser reacciones aceleradas, que son semejantes a las anafilácticas, ocurren entre 1- 72 hs después de la administración, con síntomas menos severos. O pueden ser reacciones tardías, se representan con enfermedad del suero, anemia hemolítica y fiebre producida por drogas (complejos penicilina-Anticuerpo IgG).

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata, mediadas probablemente por IgE, incluyen anafilaxia, asma bronquial, y angioedema. Las reacciones aceleradas incluyen urticaria, fiebre, laringoespasmo e hipotensión. El tiempo de reacción y la secuencia de síntomas son importantes para distinguir un shock anafiláctico primario de un shock secundario, con severas reacciones de piel, ataque de obstrucción bronquial o vómitos y diarrea, debido a la alergia.
Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad se pueden clasificar en cuatro tipos clínicos principales: tipo 1 (anafilácticas); tipo 2 (citotóxicas); tipo 3 (mediadas por complejo inmune); tipo 4 (mediadas por células).

Las reacciones **tipo 1** o reacciones de hipersensibilidad inmediata al alérgeno (el medicamento) interacciona con anticuerpos del tipo Ig E, que se encuentran en la superficie de los basófilos y mastocitos. Esto determina la liberación de mediadores químicos tales como la histamina, la sustancia de reacción lenta de anafilaxia (leucotrienes), las cininas 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

shock y / o broncoconstricción), asma o edema angioneurótico. Por ejemplo pueden ocurrir reacciones anafilácticas después de la inyección de penicilina o de otros antimicrobianos. El edema angioneurótico inducido por medicamentos, puede ocurrir después de administrar la asociación trimetoprim - sulfametoxasol, enalapril o amoxicilina.

Las reacciones **tipo 2** consisten en reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células (por ej. glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). Algunos medicamentos al unirse a las proteínas plasmáticas de la superficie celular constituyen un antígeno completo contra el cual se forma un anticuerpo. Posteriormente, pueden producirse reacciones antígeno - anticuerpo con fijación del complemento que conducen a la lisis de la célula involucrada. Por ejemplo: metildopa o clorpromacina pueden producir anemia hemolítica, la cefalotina y las sulfonamidas pueden originar agranulocitosis, la aspirina, la ranitidina o la difenilhidantoína pueden producir púrpura trombocitopénica.

Las reacciones **tipo 3** (reacciones de complejo inmunológico tóxico) ocurren cuando complejos antígeno - anticuerpos se depositan en órganos de tejidos blanco. Cuando ocurre esto, se activa el sistema de complemento y se produce daño tisular mediante la liberación de enzimas lisosomales. Este mecanismo puede producir glomerulonefritis, enfermedades del colágeno y vasculitis cutánea.
Por ejemplo: Pueden producir estas reacciones las penicilinas, sulfonamidas, eritromicina, hidralacina y nitrofurantoína.

Las reacciones alérgicas **tipo 4** (con mediación celular) resultan de una interacción directa entre un alérgeno (el medicamento) y linfocitos sensibilizados, produciéndose la liberación de linfoquinas.
La mayoría de los casos de eczema y dermatitis por contacto son reacciones mediadas por células (Rawlins y Thompson, 1991). Por ejemplo: Pueden producir este tipo de reacción los antihistamínicos, los derivados del PABA y los derivados mercuriales usados en forma tópica.

Tabla no.1 Clasificación de las reacciones adversas según Rawlins y Thompson (1991)

Tipos de efectos adversos	TIPO A	TIPO B
Mecanismo	conocido	desconocido
Farmacológicamente predecible	Si	No
Dosis dependiente	Si	No
Incidencia y morbilidad	Alta	Baja
Mortalidad	Baja	Alta
Tratamiento	Ajustar la dosis	Suspender el fármaco

3.5 CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS POR GRAVEDAD

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en (Valsecia, M., p.139). :

- **Grado I: Leves.** No interfiere con las actividades normales. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
- **Grado II: Moderada.** Interfiere con la realización de ciertas actividades, pero responde a la terapia sintomática o al reposo. Interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.
- **Grado III: Severa**. Limita significativamente la capacidad para las actividades cotidianas o de la terapia.
- **Grado IV: Muy Severa.** Incapacidad del sujeto a pesar de la terapia sintomática. Requiere hospitalización.

3.6 CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS SEGÚN CAUSALIDAD

Las categorías de causalidad descritas por “The Uppsala Monitoring Centre”, son las siguientes (Asociación N., FV.):

- **Definitiva**: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada; "dechallenge") debe ser plausible clínicamente y es necesario un procedimiento de reexposición ("rechallenge") concluyente.
- **Probable**: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación.
- **Posible**: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- **Improbable**: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- **Condicional/ no clasificada**: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- **No evaluable/inclasificable:** Una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

3.6.1 Valoración de la Causalidad

Metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento la reacción adversa observada. Ubica a las reacciones adversas en categorías probabilísticas. Intenta disminuir la ambigüedad de los datos y estimular un uso sensible del reporte espontáneo.

Métodos utilizados para valorar la causalidad:

Generales: Todos los medicamentos y todos los tipos de eventos médicos (algoritmos).
Específicos: Empleados para una reacción adversa en particular.
Basados en el cálculo de probabilidades.

3.6.1 Causalidad.

En un intento por uniformizar la evaluación de la causalidad de las reacciones adversas a los medicamentos se han desarrollado varios algoritmos de diversos grados de complejidad; estos algoritmos están constituidos por un cuestionario que analiza sistemáticamente los diferentes factores que se deben evaluar para establecer una asociación causal entre el (los) medicamento(s) y las reacciones adversas observadas (OPS-OMS. Métodos de Farmacología Clínica y GUEMES A.,M. et.al. Reacciones Adversas);

Así mismo estos algoritmos son útiles para unificar criterios de diferentes evaluadores que trabajen en el mismo centro de farmacovigilancia o cuando deban intercambiar información con organismos similares entre ellos está el de Karch y Lasagna **(Anexo no.4).** Este ha tenido varias modificaciones sin embargo el utilizado por el Departamento de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Publica y Asistencia Social de Guatemala es el modificado por el sistema español. Este categoriza las reacciones adversas en:

Tabla no. 3 Categoría de Reacciones Adversas
Según Algoritmo de Karch y Lasagna modificado

Definitiva: cuando hay información positiva sobre la reexposición.

Probable: cuando el paciente presenta mejoría con la suspensión del fármaco.

Posible: cuando el evento puede ser explicado o por la enfermedad o por el uso de otros medicamentos.

Improbable: cuando el evento aparece sin relación temporal coherente con la administración o consumo del fármaco.

No clasificada: cuando faltan datos, pero estos pueden ser buscados.

Inclasificable: cuando faltan datos pero estos no se pueden encontrar.

Tabla no. 4 Relación de Causalidad

-Definida:	**≥8**
-Probable:	**6-7**
-Posible:	**4-5**
-Condicional:	**1-3**
-Improbable:	**≤0**

3.6.3 Importancia del Algoritmo de Causalidad

Puede haber subjetividad en análisis de causalidad entre evaluadores.

Las reacciones adversas a medicamentos:

- Suelen manifestarse por un cuadro clínico inespecífico, que podrían ser síntomas de la enfermedad de base.
- Pueden aparecer tras un largo periodo de tratamiento y el paciente ha podido recibir varios fármacos.
- Pueden deberse a excipientes de los medicamentos.

3.6.4Criterios del algoritmo de Karch y Lasagna (modificado)

Aprobado RS N°813-2000-DG-DIGEMID

- Secuencia Temporal adecuada.
- Conocimiento previo.
- Efecto del retiro del medicamento.
- Efecto de reexposición al medicamento sospechoso.
- Existencia de causas alternativas.
- Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad.
- Exploraciones complementarias.
- Gravedad.

3.7 NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA

La notificación espontánea es el sistema más extendido internacionalmente para la detección y cuantificación de reacciones adversas a medicamentos. Actualmente es la principal fuente de información en farmacovigilancia. Adicionalmente, existen otros métodos para reunir datos y otros más están en desarrollo (Valsecia M., p. 140 y OMS 2001).

La notificación espontánea permite recopilar información con relación al número de casos notificados, pero no provee información con relación al número de prescripciones de los diferentes medicamentos. Puede detectar factores de riesgo asociados a interacciones medicamentosas. No invalida que se desarrollen otras formas de farmacovigilancia, sino que induce la necesidad de realizar estudios más definidos (Valsecia, M., p. 140).

A nivel internacional se utiliza la boleta amarilla (hoja amarilla) para la notificación de reacciones adversas a medicamentos. En Guatemala la boleta amarilla de notificación espontánea (ver anexo No.1) es un instrumento sencillo y fácil de llenar, que le permite al profesional notificar reacciones adversas a los medicamentos. La notificación para ser de utilidad debe contener información completa que incluye (Uppsala, 2001). :

- El paciente: Edad, sexo y breve historia clínica (cuando sea relevante). En algunos países se necesita especificar el origen étnico.
- Acontecimientos adversos: Descripción (naturaleza, localización, intensidad, características), resultados de investigaciones y pruebas, fecha de inicio, evolución y desenlace.
- Fármacos sospechosos: Nombre (marca comercial o nombre genérico del fármaco y fabricante), dosis, vía de administración, fecha de inicio y final de tratamiento.
- Todos los demás fármacos utilizados por el paciente (incluyendo los de automedicación): Nombres, dosis, vías de administración, fechas de inicio y final.
- Factores de riesgo (por ejemplo, alteraciones de la función renal, exposición previa al fármaco sospechoso, alergias conocidas, uso de drogas sociales).
- El nombre y la dirección del notificador (debe considerarse confidencial y solo utilizarse para verificar los datos, completarlos o hacer un seguimiento del caso).

Los principales valores de este método son su sencillez y su carácter universal, ya que potencialmente abarca a toda la población y a todos los medicamentos que se comercializan.

Actualmente en nuestro país también existe la boleta verde que es utilizada para tecnovigilancia o notificación de reacciones adversas a material médico quirúrgico (Mazariegos, O., 2011 p. 15).

3.7.1 ¿Quién puede notificar?

Los profesionales que trabajan en la asistencia sanitaria, son la fuente preferida de información en farmacovigilancia, por ejemplo médicos de familia o de atención primaria, médicos especialistas y farmacéuticos. Los dentistas, el personal de la enfermería y otros profesionales sanitarios pueden también

administrar o prescribir medicamentos y deben comunicar las experiencias relevantes que conozcan (Uppsala, 2001).
Adicionalmente, los farmacéuticos y enfermeros pueden jugar un papel importante en la estimulación de la notificación y en el suministro de información adicional (por ejemplo, de medicación concomitante y uso previo de medicamentos) (Uppsala, 2001).

Los laboratorios farmacéuticos fabricantes, siendo los responsables principales de la seguridad de sus productos, tienen que asegurar que las sospechas de reacciones adversas a sus productos sean notificadas a la autoridad competente. En el caso de que las reacciones adversas se notifiquen directamente por los pacientes a un centro nacional o local, es útil contemplar la posibilidad de comunicación con sus médicos para ampliar la información y para verificar datos (Uppsala, 2001).

3.7.2 ¿Qué notificar?

En las fases iniciales de todo sistema de farmacovigilancia, deben considerarse como útiles y ser bienvenidas las notificaciones de todas las sospechas de reacciones adversas conocidas o no, graves o no – ya que es necesario crear una cultura de la notificación, en la que la respuesta instintiva a cualquier sospecha de una reacción adversa sea notificarla. Los profesionales de la salud necesitan aprender cómo y qué notificar, y el personal del centro de farmacovigilancia necesita conseguir experiencia en la evaluación, codificación e interpretación (OMS, 2001).
En los sistemas establecidos de farmacovigilancia es una práctica común solicitar la notificación de todas las sospechas de reacciones adversas, incluso las de poca importancia con los fármacos nuevos. En el caso de fármacos ya conocidos, particularmente es importante la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves o infrecuentes, mientras que las reacciones conocidas y las de poca importancia son menos interesantes. También será una razón para notificar cuando se sospeche de un incremento en la frecuencia de una reacción adversa ya conocida (OMS, 2001).

Aunque la farmacovigilancia se ocupa inicialmente de los medicamentos (incluyendo medios de contraste radiológico, vacunas y pruebas diagnosticas). También se deben considerar para notificar las reacciones adversas asociadas con productos terapéuticos de la medicina tradicional (por ejemplo, plantas medicinales o remedios herbales). Otros aspectos especiales de interés son el abuso de fármacos y el uso de medicamentos durante el embarazo (teratogenicidad) y la lactancia (OMS, 2001).

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 (por ejemplo, antibióticos). 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 (Uppsala, 2001).

3.8 RESEÑA HISTÓRICA DE LA FARMACOVIGILANCIA

La primera experiencia documentada sobre problemas relacionados con los medicamentos fue a finales del siglo XIX en 1864, cuando se describen 109 muertes súbitas asociadas al uso del anestésico cloroformo. Fue en 1867 cuando se creó un comité para el estudio de este suceso en el Reino Unido.

En el siglo XX la primera advertencia seria sobre los riesgos de los medicamentos tienen lugar en los Estados Unidos en 1937, cuando un elixir de sulfonamida produce la muerte de 107 personas, en su mayoría niños, debido al dietilenglicol que se utilizaba como excipiente en su preparación. A partir de entonces se dictan leyes que obligan a supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su comercialización, para lo cual se crea la Food and Drug Administration (FDA) la primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo.

La aparición epidémica de un problema congénito causado por Talidomida a principios de los años 60 en Europa, por el cual nacieron en todo el mundo más de 10.000 niños malformados, la mitad de los cuales murieron por malformaciones incompatibles con la vida (Mazariegos, O., 2011 p. 16).

A partir de este trágico episodio de la historia surgieron consecuencias positivas los gobiernos empezaron a exigir a las compañías farmacéuticas pruebas de toxicidad en animales más exhaustivas, los ensayos clínicos controlados se propugnaron como herramienta básica para que los nuevos medicamentos demostraran eficacia y seguridad y se propusieron diversas estrategias para evitar accidentes similares, que tomaron cuerpo en lo que hoy conocemos como Farmacovigilancia (De Abajo y otros, 2003).

La historia de la farmacovigilancia internacional comenzó hace más de treinta años, cuando la vigésima Asamblea Mundial de la Salud acordó una resolución para iniciar un proyecto de viabilidad de un sistema internacional de seguimiento de las reacciones adversas de los medicamentos. Esta resolución fue la base del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS *(PNF, 2002).*

En 1968 se puso en marcha el Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional con la idea de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos. En un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificaciones de reacciones adversas. Desde entonces la red se ha ampliado considerablemente, a medida que países de todo el mundo se iban dotando de centros nacionales de farmacovigilancia para registrar las reacciones adversas a los medicamentos. Para el 2004 ya eran 86 países los que participaban en el programa, coordinado por la OMS y su centro Colaborador de Uppsala. Este último se ocupa del mantenimiento de Vigibase, base de datos mundial sobre reacciones adversas a los medicamentos en la que constan ya más de tres millones de notificaciones (Mazariegos O., 2011 p. 17).

3.8.1 El Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS

El programa internacional de farmacovigilancia de la OMS funciona desde 1970, y en la actualidad participan en él 35 países. En cada país participante hay un centro nacional donde se reciben las notificaciones, se clasifican las sospechas de reacciones según su relación causal con el fármaco sospechoso, se almacena y se procesa la información y periódicamente (cada tres meses) ésta se envía al Centro Colaborador Internacional del Programa, situado en Uppsala (Laporte, JR., Tognoni G., 1993, p. 95-98).

3.8.2 Farmacovigilancia en América Latina

En América Latina la Farmacovigilancia es de reciente evolución. Se fueron incorporando a partir de la década de los noventa los siguientes países (Farmacovigilancia, (s.f), p. 75-76)
:

1991	- Costa Rica
1994	- Argentina y Cuba
1995	- Venezuela
1996	- Chile
1999	- México
2001	- Brasil y Uruguay
2002	- Guatemala y Perú
2004	- Colombia

La creación y consolidación de agencias regulatorias autónomas administrativamente se inició en la década de los noventa, concentrando las funciones del registro y vigilancia de medicamentos, dispositivos médicos y otros productos de riesgo.

Desde mediados de los noventa la farmacovigilancia ha tomado un interesante impulso en la región de América. A la fecha un total de 17 países de América Latina participan en el programa del Centro de Monitorización de Uppsala. Mientras Canadá, Estados Unidos y algunos países de Europa se vincularon a

la iniciativa del centro de monitorización de medicamentos desde inicios (1968), la mayoría de los países latinoamericanos se vincularon en el transcurso de las últimas dos décadas. (Mazariegos, O., 2011 p. 18).

La evolución de los programas de farmacovigilancia en América Latina presenta diferencias importantes en cada país, las cuales se detallan a continuación:

Brasil: País destacado por sus avances vinculado como el país número 62 al programa de monitorización de Uppsala en el año 2001. A la fecha cuenta con nueve centros regionales y más 29,000 reportes, de los cuales el 27% son reacciones graves. Desde sus inicios, el ANVISA ha expedido cerca de 50 alertas nacionales y traducido 290 alertas internacionales. Para el fortalecimiento del reporte se ha puesto en marcha un programa de farmacias notificadotes y uno de hospitales centinelas con la vinculación de 104 hospitales y 1655 farmacias, respectivamente (Mazariegos O., 2011 p. 19).

Perú: Desde el año 1987 se realizaron esfuerzos en el Perú para la implementación de la Farmacovigilancia, pero es a partir de la autorización de la Ley General de Salud Nº 26842 en el año 1997 que establece en su artículo 74° que la Autoridad de Salud de nivel nacional recoge y evalúa la información sobre las reacciones adversas de los medicamentos que se comercializan en el país y adopta las medidas a que hubiere lugar en resguardo de la salud de la población, que la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud asume estrategias y actividades orientadas al desarrollo del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (Boletín de Farmacovigilancia, Septiembre-Noviembre 2006).

Actualmente la "Política Nacional de Salud" aprobada en Diciembre del 2004, incluye como estrategia en su lineamiento de Regulación y Calidad de medicamentos, el fortalecimiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia y la divulgación de las acciones de la Autoridad Reguladora relacionados a la seguridad de los productos farmacéuticos.

El Sistema Peruano de Farmacovigilancia (SPFV) fue aprobado por Resolución Directoral N° 354-99-DG-DIGEMID el 22 de Abril de 1999, estableciéndose como objetivo general contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos en el país (Boletín de Farmacovigilancia, Septiembre-Noviembre 2006).

El sistema de farmacovigilancia ha priorizado el desarrollo de actividades orientadas a proponer la notificación espontánea, la farmacovigilancia hospitalaria y la farmacovigilancia intensiva de medicamentos estratégicos, estos últimos medicamentos utilizados por el Ministerio de Salud en intervenciones sanitarias de control y tratamiento de tuberculosis, malaria y VIH/SIDA (Gaitán E., Cerna L. 2008 p. 22).

México: En 1989 se inició el programa de notificación voluntaria de sospecha de reacciones adversas, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia por la Secretaría de Salud a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. A partir del 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios (COFEPRIS), cuyo propósito es el de coordinar e integrar las actividades que llevan a cabo los centros estatales e institucionales y la industria químico-farmacéutica. Este Centro informa a la Comisión Federal para la toma de decisiones, a los profesionales de la salud y por último al Centro Internacional de RAM en Uppsala, Suecia (Gaitán E., Cerna L. 2008 p. 22).

Paraguay: En Paraguay, en la Política Nacional de Medicamentos, aprobada y publicada en junio del año 2000, dentro de una de sus cuatro líneas de acción: Promoción del Uso Racional de medicamentos, se incluyeron las propuestas de farmacovigilancia anunciándose de la siguiente manera: se instituirá el sistema de Farmacovigilancia sobre el comportamiento de los medicamentos, durante su comercialización y utilización, capaz de detectar oportunamente sus problemas potenciales a los efectos de tomar las medidas sanitarias correspondientes (Vera, Z., Lugo, G.).

La Autoridad Sanitaria reglamentará, implementará y coordinará un sistema de Farmacovigilancia a través de una Comisión Técnica Nacional de Farmacovigilancia, constituída por representantes de las administraciones sanitarias y expertos calificados asignados.
Actualmente como no se tiene implementada como Sistema Nacional, las alertas son dadas a través de la Dirección de Vigilancia Sanitaria (DNVS) del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (Vera, Z., Lugo, G.).

Uruguay: Con un incipiente desarrollo en el tema, ha realizado esfuerzos por establecer una regulación que motive y garantice al Ministerio de Salud impulsar la farmacovigilancia en su territorio en el marco de la política farmacéutica nacional. El centro de farmacovigilancia es operado por la Facultad de Medicina de la Universidad de Uruguay, el cual se inscribe en las actividades del centro de información de medicamentos.

De ahí que los retos principales en nuestros países se concentren en el establecimiento del perfil de seguridad y uso de los medicamentos más allá de las referencias (Mazariegos O., 2011 p. 20).

3.8.3 Farmacovigilancia en Centro América y República Dominicana.

Las Autoridades Sanitarias de los países de Centroamérica y República Dominicana, conscientes que los medicamentos deben ser tratados como un bien público y que debe garantizarse la seguridad, calidad y eficacia de los mismos, se encuentra realizando esfuerzos para desarrollar los componentes de la Política Subregional de Medicamentos, la cual fue aprobada en la XXIII Reunión del Sector Salud de Centroamérica y República Dominicana (Mazariegos O., 2011 p. 21).
El quinto componente de la Política Subregional de medicamentos, hace referencia al Uso Racional de Medicamentos, teniendo dentro de una de sus líneas estratégicas la Farmacovigilancia (INVIMA, 2006 p. 11).
La Comisión Técnica Subregional de Medicamentos estableció dentro de su plan de trabajo, elaborar un Programa de farmacovigilancia armonizado de

acuerdo a los lineamientos de la OMS, el cual debe contener los componentes que fortalezcan y desarrollen la vigilancia de la seguridad de los medicamentos que se comercializan en la subregión (Gaitán E., Cerna L. 2008 p. 24).

3.8.4 Estudios a nivel mundial de Farmacovigilancia.

A nivel internacional, existen varios estudios que aportan datos acerca de incidencia de RAM´s en poblaciones hospitalarias. El estudio de Bates que usaba los datos del Programa de Farmacovigilancia de Boston recogió las RAM´s de 4,031 pacientes hospitalizados durante un período de seis meses. La incidencia global de RAM´s en esa población fue del 6.1% de las que el 41.7% fueron graves y el 1.2% mortales. En el estudio de Classen se detectaron 731 (2%) RAM´s entre 36,653 pacientes hospitalizados (de las que solo el 12.3% fueron informadas como tales por los médicos del hospital) durante un periodo de dieciocho meses. La incidencia de RAM´s graves fue menor que en el estudio de Bates (13.8% vs 41.7%) (Pardo, A., 2008).

Un estudio prospectivo basado en el sistema francés de farmacovigilancia sobre 671 pacientes ingresados en un servicio de urgencias por un periodo de cuatro semanas, condujo a la identificación de cuarenta y cuatro reacciones adversas que se tradujeron en una incidencia de ingresos hospitalarios por esta causa del 6.1% (Pardo, A., 2008).

En Inglaterra, Pirmohamed dirigió un estudio prospectivo en dos hospitales del Servicio Nacional de Salud inglés (NHS) que incluyó a 18,820 pacientes adultos durante seis meses. En dicho estudio se encontraron 1,225 ingresos (6.5%) relacionados con RAM´s con una mortalidad global del 0.15%, lo que supondría unas 5,700 muertes/año en Inglaterra por este motivo; la mayoría de las RAM´s (95%) fueron de tipo A, es decir, dosis-dependientes (Pardo, A., 2008).

En el año 2006 se realizó un seguimiento a todos los pacientes que acudieron a los servicios de Urgencias y Consulta Externa, en el Hospital de Suba segundo nivel de la ciudad de Bogotá por un periodo de tres meses.

Se recibieron 46 reportes de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de los cuales 26 (56,6 %) correspondieron a motivo de consulta, los 20 restantes se produjeron intrahospitalariamente. El sistema gastrointestinal presentó el mayor porcentaje de reportes (30,4 %), seguido del cardiovascular (17,4 %), sistema nervioso central (13 %) y la piel (13 %), Los Grupos farmacológicos sospechosos fueron los antipsicóticos (30,4%), suplementos nutricionales (17,4 %), y antiinfecciosos (10,9 %). La incidencia de RAM como motivo de consulta fue de 3 RAM/10 000 consultas/mes.
Se concluye que un bajo porcentaje fue clasificado como serias y al menos la mitad se estableció que su causalidad era posible de acuerdo al algoritmo de la Organización Mundial de la Salud (Moscoso, S. y otros 2006).

Se realizó una investigación en el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de Riobamba en el Servicio de Clínica y Ginecología, con el objetivo de implementar un Sistema de Farmacovigilancia dentro de dicho servicio logrando, evaluar, entender, prevenir Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), mejorar el control de las prescripciones médicas, y optimizando recursos humanos y económicos. Se aplicó un Sistema de Farmacovigilancia Intensiva, centrada en el paciente, con apoyo invaluable del Sistema de Dispensación de Dosis Unitaria. Durante Diciembre 2009- Marzo 2010 se detectaron 39 casos de RAMs lo que representa un 4.75%. Las mujeres presentan mayor porcentaje de RAMs 64%. La presencia de RAMs están íntimamente ligadas a la polimedicamentación, 79% RAM´s, 38% de las RAM´s se presentaron en el sistema Cardiovascular (Mora, M., 2011).

3.8.5 Farmacovigilancia en Guatemala.

En 1986 se estableció un programa de farmacovigilancia terapéutica computarizada en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) con apoyo técnico y financiero de OPS/OMS y AID. Este programa aborda el aspecto de calidad de la terapia medicamentosa (Parir., M. 2007 p. 8)

En Guatemala se crea en 1998 el Programa Nacional de Farmacovigilancia el cual por medio del Acuerdo Gubernativo Número 712-99 en 1999 le confiere respaldo legal. Este se encarga de recoger información sobre la seguridad de

los medicamentos que se comercializan en el país, basándose en la notificación espontánea de reacciones adversas, publicación de casos individuales, así como de otros métodos de tipo descriptivo y analítico, en este sentido, incorpora a los profesionales 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 permita consolidar y diseminar toda la información que se genere sobre reacciones adversas, en el ámbito nacional (OMS, 2001).

El Programa Nacional de Farmacovigilancia tiene como centro de su estructura a la Unidad de Vigilancia del Medicamento, área técnica de la
Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud Ministerio de Salud, asimismo, se ha considerado la implementación de la Red Nacional de Centros de Referencia descentralizados en los diferentes niveles, tanto en el sector público y privado (OMS, 2001).
Dentro del hospital Roosevelt se logró el establecimiento de un Subcomité de Farmacovigilancia conformado por médicos, farmacéuticos y personal de enfermería representantes de las diferentes especialidades, el cual realiza reuniones mensuales para la evaluación de las notificaciones hechas al Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica –SECOTT- (Gaitán E., Cerna L. 2008 p. 22).

A continuación se citan algunos de los estudios a nivel de Pre y Post grado de implementación y seguimiento de Farmacovigilancia que han sido ejecutados en Guatemala:

En el año 2011, Mazariegos, O. realizó un estudio titulado: **“Seguimiento del Programa de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt en el Departamento de Estomatología”**. **Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Tesis de Graduación Químico Farmacéutico,** el cual tuvo por objetivo fortalecer el conocimiento sobre Farmacovigilancia entre el personal del Departamento de Estomatología en el Hospital Roosevelt. Se concluye que se logró un cambio

en el nivel de conocimiento sobre el tema en el personal del Departamento de Estomatología del Hospital Roosevelt después de una capacitación. Inicialmente este conocimiento fue deficiente (11.11%) y finalmente suficiente (44.44%) (Mazariegos O., 2011).

- En el año 2009, Gaitán E. y Cerna L. llevaron a cabo el estudio titulado: **"Implementación del programa de farmacovigilancia en el servicio de consulta farmacoterapéutica y toxicológica –SECOTT- en el Hospital Roosevelt". Universidad de Granada –España. OFIL-Guatemala. Tesis de graduación, Maestría en Atención Farmacéutica.** Los objetivos de este estudio fueron la Implementación del Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica del Hospital Roosevelt, fortalecer el equipo de farmacovigilancia en Guatemala y contribuir al uso seguro y racional de los medicamento. Se concluye que se logró la implementación del Programa de Farmacovigilancia en el SECOTT, el cual funciona como un Centro Centinela del Programa Nacional de Farmacovigilancia, el mismo lleva la secretaria del Sub-Comité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt (Gaitán E., Cerna L. 2009).

- En el año 2009, Juarez J. y Paola O. llevaron a cabo el estudio titulado: **"Capacitación sobre Farmacovigilancia al personal de salud del Hospital General de Accidentes (HGA) del Instituto Guatemalteco de seguridad Social (IGSS)". Universidad de Granada –España. OFIL- Guatemala. Tesis de graduación, Maestría en Atención Farmacétutica.** Por medio de este trabajo y la capacitación se logró un aumento de los conocimientos en el personal de salud en el tema de Farmacovigilancia y se determinó que la participación del Químico Farmacéutico dentro de un programa de farmacovigilancia es esencial por su formación sobre: farmacología, farmacovigilancia, atención farmacéutica y conocimientos básicos, que le permiten ser intermediario fundamental para el proceso de la notificación. Sin embargo, a pesar de la capacitación, al personal de salud no le quedaron claros los objetivos

de Farmacovigilancia, ni el proceso completo de la notificación espontánea, por lo que necesita continuar capacitando al personal para ampliar y reforzar los conocimientos (Juarez J. y Paola O. 2009).

- En el año 2008, Del Valle, B. realizó un estudio titulado: **"Farmacovigilancia del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en pacientes del Hospital Roosevelt" (Estudio Retrospectivo 2004-2007). Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Tesis de Graduación Químico Farmacéutico**, el objetivo de este estudio fue ayudar a la detección de reacciones adversas, logrando conocer cuales son aquellas más frecuentes y/o graves que afectan a los pacientes chagásicos guatemaltecos, con los medicamentos: Nifurtimox y Benznidazol a las dosis usualmente utilizadas para combatir la enfermedad. Se llegó a concluir que el medicamento que demostró mayor número de reacciones adversas fue Nifurtimox con un total de 53, mientras que Benznidazol 21 reacciones adversas. La gravedad de reacciones adversas encontradas con Nifurtimox representó el 39% para grado II, 10% para grado III, y el 4% para grado I, mientras que con benznidazol representó el 15% para grado II y el 6% para grado III (Del Valle, B. 2008).

- En el año 2007, Pirir, M. realizó el estudio titulado: **"Conocimiento que tienen los profesionales de salud del Hospital Nacional de Amatitlán acerca del Programa de Farmacovigilancia". Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Tesis de Graduación Químico Farmacéutico.** Este trabajo concluyó que los profesionales de salud (médicos, enfermeras y químicos farmacéuticos) tienen conocimiento sobre Farmacovigilancia pero no del Programa; además el 100% de profesionales desean la implementación del Programa en el Hospital (Pirir, M. 2007).

- En el año 2004, Velásquez, I. realizó un estudio titulado: **“Implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional “Juan de Dios Rodas” de Sololá” Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Tesis de Graduación Químico Farmacéutico,** el cual tuvo como objetivo contribuir a la implementación de un programa de Farmacovigilancia en el Hospital Nacional “Juan de Dios Rodas” de Sololá. Concluyendose que el problema más importante encontrado para crear el habito de llevar la hoja amarilla es que el personal médico no es permanente y no existe un comité multidisciplinario de salud dedicado a esta actividad, es por ello que es indispensable tomar en cuenta la propuesta descrita dentro de los resultados para crear el hábito de llevar la boleta amarilla dentro del personal médico que labora en el Hospital “Juan de Dios Rodas” de Sololá (Velásquez, I. 2004).

3.9 FARMACOVIGILANCIA EN FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES (ARV´s)

En un estudio latinoamericano con estavudina que se realizó entre octubre 1992 y febrero 1994, en el que aleatoriamente se asignaron más de 10.000 pacientes para recibir 40 (30) mg o 20 (15) mg de estavudina, se observó una tasa más elevada de neuropatía en el grupo que recibió la dosis más elevada (21%). Sin embargo, la incidencia de neuropatía en el grupo que recibió la dosis más baja fue inaceptablemente elevada (15%) (Boletín electrónico, febrero 2012. p. 57-58).

En un estudio de cohortes realizado en Lesoto, los autores documentaron que “los cambios de tratamiento por toxicidad eran casi seis veces más frecuentes en pacientes tratados con estavudina que en los tratados con tenofovir. La elevada incidencia de efectos adversos entre pacientes tratados con antirretrovirales de primera línea que incluían estavudina se ha documentado en un estudio prospectivo en Sudáfrica que contaba con una muestra más grande. En ese estudio, en un periodo de tres años, el 30% de los pacientes

tuvieron que pasar de un tratamiento que incluía estavudina a otro que no la incluía (Boletín electrónico, febrero 2012. p. 57-58).

El 2 de febrero de 2003 la FDA publicó una alerta de seguridad en la que comunicó los resultados de la evaluación realizada por el fabricante, de los datos disponibles en el programa de farmacovigilancia Post-comercialización de la nevirapina (Viramune®). Entre los efectos adversos que puede provocar se encuentra la hepatitis con una incidencia que se estima alrededor del 1% en el ámbito de los ensayos clínicos. Del análisis de dichos datos se concluyó que los principales factores de riesgo para sufrir un episodio de hepatotoxicidad son el sexo femenino y un recuento de linfocitos CD4+ al inicio de la terapia superior a 250 células/mm3. En algunos casos se observó que el daño hepático evolucionó desfavorablemente a pesar de suspender la terapia. Se determinó que es frecuente que los episodios de hepatotoxicidad se presenten asociados a reacciones adversas dermatológicas tipo rash, por otra parte frecuentes en la terapia con nevirapina (17%). Presentando las mujeres un riesgo 3 veces superior que los hombres de desarrollar rash asociado a hepatotoxicidad (4,6 vs 1,5%) (Escobar, A., 2010. p.4).

R. Cerón G. Realizó el diseño e implementación de un programa de farmacovigilancia piloto en el servicio especializado de atención (SEA), durante el período comprendido del 1 de abril al 30 de septiembre de 2006 a pacientes con VIH-SIDA, de los servicios de salud de Hidalgo, México. Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo y analítico. Se estudiaron un total de 208 pacientes, de los cuales el 34.1% (n=71) presentaron posibles RAM´s; se registraron un total de 107 RAM´s, entre los medicamentos más involucrados se encuentra la lamivudina/zidovudina, lopinavir/ritonavir y efavirenz (Cerón, R., 2007).

El 30 de noviembre de 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha hecho un llamamiento con motivo del Día Internacional de la Lucha contra el SIDA para que todos los países vayan retirando de circulación el medicamento estavudina, el antiretroviral más común en los tratamientos contra el sida, por sus efectos secundarios "irreversibles" y "a lo largo plazo" en los pacientes.

Según la OMS, la estavudina provoca en los pacientes debilidad crónica y desórdenes nerviosos. La OMS les ha sugerido que los sustituya por "alternativas menos tóxicas" como el zidovudina o el tenofovir, que según la OMS "se trata de alternativas igual de efectivas" (Escobar, A., 2010. p.4).

El 3 de diciembre de 2009 la FDA y GlaxoSmithKline (GSK) notificaron a los profesionales de la salud de una potencial asociación entre fosamprenavir cálcico (Lexiva), infarto de miocardio y dislipidemia en adultos infectados con VIH. GSK modificó la sección de advertencias y precauciones en la información de prescripción, con la finalidad de observar el incremento de las cifras de colesterol que ocurren con el tratamiento, la importancia del manejo de los lípidos. Recomienda que antes de iniciar la terapia se realice una prueba de triglicéridos y colesterol con Lexiva y se repita periódicamente durante la terapia (Boletín electrónico, febrero 2012. p. 6).

En el período comprendido entre el mes de enero y mayo del 2010, se presentaron 16 casos de reacciones adversas reportadas por Sies Salud Colombia. De estas 5 fueron clasificadas como definitivas y 9 como probables según algoritmo de La OMS. La mayoría de todos los casos de reacciones adversas fueron resueltos con la suspensión a tiempo del medicamento causante de la reacción adversa: en algunos casos como el del lopinavir /ritonavir la reacción adversa (diarrea) disminuye con el tiempo de tratamiento. Armenia y Cali fueron las sedes con más casos de reacciones adversas.

Se reportó que el medicamento que mas causó reacción adversa fue la estavudina 40 mg presentando como reacción adversa lipodistrofia la cual se resolvió suspendiendo el medicamento y realizando un cambio de esquema. (Escobar, A., 2010. p.4).

En abril de 2010, el Ministerio de Salud de Canadá envió un aviso sobre los cambios dosis-dependientes en el electrocardiograma atribuidos al consumo del fármaco saquinavir. Se notificó una prolongación del intervalo PR superior a 200 milisegundos en el 40% de los voluntarios que recibieron una dosis terapéutica de saquinavir y ritonavir durante 3 días (y en el 47% de los sujetos que recibieron una dosis superior). La prolongación del intervalo PR refleja una

conducción dañada y expone a los afectados al riesgo de bloqueo auriculoventricular. Los pacientes en riesgo son aquellos con trastornos preexistentes de la conducción o aquellos que toman fármacos que reducen la conducción auriculoventricular, particularmente agentes antiarrítmicos de clase como la hidroquinidina, disopiramida, o antiarrítmicos de clase III como amiodarona o sotalol (Boletín electrónico, febrero 2012. p. 14-15).

En el periodo comprendido entre junio y agosto del 2010 en un estudio en Latinoamérica, se encontraron un total de 166 casos de reacciones adversas a medicamentos (RAM´s). La reacción adversa con mayor frecuencia de presentación fue dislipidemia, los pacientes que la presentaron reciben tratamiento ARV con IP, medicamentos relacionados con la elevación de los valores normales en los niveles de colesterol y triglicéridos (Sies, Salud., octubre 2010. p. 3).

En marzo de 2011, la FDA destacó los peligros del uso de una solución oral con lopinavir y ritonavir (Kaletra) para el tratamiento de recién nacidos y prematuros. La FDA mencionó 10 casos de efectos adversos graves, 8 de ellos en prematuros. Estos casos incluían trastornos cardiacos (bloqueo auriculoventricular completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del sistema nervioso central y complicaciones respiratorias. En ocho casos, la aparición de los síntomas se produjo entre uno y seis días tras el inicio del tratamiento. Se notificó un caso de sobredosis mortal en un neonato en 2007. Los excipientes estaban implicados en estos efectos adversos: El producto contiene un 42% de alcohol, que inhibe el metabolismo del propileno glicol (153 mg/ml), lo que conlleva un riesgo de acumulación tóxica en este grupo de edad (Moscoso, S. y otros 2006).

En el año 2012, Pozuelos, T. realizó un estudio titulado: **“Farmacovigilancia del tratamiento con antirretrovirales en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt (estudio retrospectivo del año 2007 al 2011)”. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias**

Químicas y Farmacia. Tesis de Graduación Químico Farmacéutico, el cual tuvo por objetivo identificar las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que reciben tratamiento con antirretrovirales, utilizados en la Clínica de Infecciosas del Hospital Roosevelt así como también determinar la frecuencia de aparición de los efectos adversos que hicieron necesario a un cambio del tratamiento antirretroviral. Se concluye que 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. De los 2348 pacientes que tuvieron cambio de esquema de tratamiento, 445 pacientes fueron por aparición de efectos adversos a los antirretrovirales.

En noviembre del 2012, Tello, E. realizo un estudio titulado: "**Farmacovigilancia retrospectiva del tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas VIH positivas que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. (1 de enero 2010 – 30 de junio 2012)". Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Tesis de Graduación Químico Farmacéutico,** el cual tuvo por objetivo detectar las reacciones adversas más frecuentes en las pacientes guatemaltecas VIH positivas en estado de gestación que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, las cuales son tratadas con medicamentos antirretrovirales usados para combatir el Virus de Inmunodeficiencia Humana. Se concluye que de cada 10 pacientes 3 presentaron un efecto adverso al tratamiento antirretroviral. Las reacciones causadas por el TARGA representan el 22% de los 63 casos de efectos adversos detectados.

3.10 HISTORIA DE APARICIÓN DEL VIRUS VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), reconocido por causar el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es un retrovirus aislado por primera vez por el grupo francés de Barre-Sinoussi en 1983 y confirmado el mismo año por Cherman et al. Y posteriormente por Broker y Gallo en 1984 (Carrascoza J., 2008 p. 6). Está clasificado taxonómicamente, dentro del género lentivirus de la familia retroviridae; los virus de este género se caracterizan por fusionar y destruir las células hospederas y producir infecciones lentas, se conocen dos serotipos definidos el VIH-1 y el VIH-2. El VIH-1 se ha identificado como el agente etiológico del SIDA (Velásquez, G. y otros 1996 p.3). Denominado inicialmente LAV (virus asociado a linfadenopatía), fue aislado en 1983 por un equipo del Instituto Pasteur liderado por Luc Montagnier y es la causa más frecuente de infección por VIH en el mundo. Tres años más tarde se aisló el VIH-2 que se localiza fundamentalmente en la zona de África Occidental. El VIH-2 es menos patogénico que el VIH-1 (Gómez, J., 2010 p. 9)

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) infecta a las células del sistema inmunitario, alterando o anulando su función. La infección produce un deterioro progresivo del sistema inmunitario, con la consiguiente "inmunodeficiencia". Se considera que el sistema inmunitario es deficiente cuando deja de poder cumplir su función de lucha contra las infecciones y enfermedades. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es un término que se aplica a los estadios más avanzados de la infección por VIH y se define por la presencia de alguna de las más de 20 infecciones oportunistas o de cánceres relacionados con el VIH (La OMS y el VIH/SIDA, 2010).

Aunque se tiene idea de su forma transmisible entre los seres humanos a partir de los finales de los setenta, presente en las poblaciones de Sudáfrica, fueron reportados los primeros casos en homosexuales de Inglaterra en 1981 y en Estados Unidos en la misma fecha, en lo que parecía ser un extraño reporte de neumonía por *Pneumocystis* presente en cinco homosexuales (MMWR *Morb*

Mortal Wkly. 1981). El Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC por sus siglas en inglés) fue el primero que reportó una historia clínica completa de los primeros pacientes con SIDA (Carrascoza, J., 2008 p. 6).

Inicialmente esta enfermedad fue descrita en países desarrollados: en hombres homosexuales y en usuarios de drogas inyectables; actualmente afecta a millones de niños, mujeres y hombres en todos los continentes, siendo su transmisión principalmente sexual: heterosexual. (La OMS y el VIH/SIDA, 2010).

3.10.1 Epidemiología

Cada día, más de 6,800 personas contraen infección por el VIH y más de 5700 fallecen a causa del sida, en la mayoría de los casos debido a un acceso inadecuado a los servicios de prevención y tratamiento del VIH. La pandemia del VIH sigue constituyendo uno de los desafíos más importantes en enfermedades infecciosas para la Salud Pública (Boletín Centro Nacional de Prevencion ITS/VIH/SIDA, 2007).

En algunos países occidentales, el índice de la infección ha disminuido. En EUA han disminuido los nuevos casos de SIDA, afectando a las minorías raciales, que son las más pobres y con menos educación. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 90% de los seropositivos para VIH/SIDA vive en países subdesarrollados, en donde se han producido 95% de todas las defunciones causadas por el SIDA (Guillen, M., 2008).

El programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) indica que en Latino América hay 1.7 millones de personas infectadas con el VIH/SIDA, de las cuales 208,600 personas viven en Centro América. Cuatro de los seis países de América Latina con mayores tasas de prevalecía con esta enfermedad están en Centro América: Belice (2.5%), Honduras (1.9%), Panamá (0.9%) y Guatemala (0.9%); Centro América es la subregión más afectada, después del Caribe. Igualmente indica que la transmisión del virus continúa ocurriendo en grupos de alto riesgo: trabajadores del sexo y hombres que tienen sexo con hombres (Cordón R., 2010 p. 4).

En América del Sur, las relaciones sexuales sin protección entre varones es un factor importante en las epidemias de Bolivia, Chile, Ecuador y Perú, así como en varios países de América Central, entre ellos, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua y Panamá (Montenegro K., 2011 p. 6).

3.11 VIH EN GUATEMALA

El proyecto de Acción del SIDA para Centro América (PASCA) reporta para Guatemala en el 2007 un total de 10,304 casos, 29.8% en mujeres, 70.1% en hombres y 0.1% sin datos de sexo. El subregistro se estima alrededor del 50%, calculándose un total de 67,000 personas infectadas por el VIH/SIDA.
En Guatemala, la epidemia está en aumento, en poblaciones con altas tasas de prevalencía como lo son los hombres que tienen sexo con hombres y los trabajadores del sexo. La principal vía de transmisión es a través del contacto sexual, 93% de todos los casos; luego, la transmisión de madre a hijo, constituye el 4.46% (Cordón, R., 2010 p. 4).

Las relaciones sexuales sin protección constituyen la principal causa de infección del VIH en Guatemala. La razón, según el informe sobre la epidemia mundial de SIDA del año 2008, de Naciones Unidas, es clara: el porcentaje de hombres y mujeres jóvenes entre 15 y 24 años de edad que identifican correctamente las formas de prevenir la transmisión sexual del VIH es solo del 9%. El 94% de las transmisiones de este virus en Guatemala se produce por vía sexual, lo que demuestra la falta de conciencia que existe a la hora de tomar precauciones, para evitar contagios (Gómez, J., 2010 p. 13).

Según las estadísticas del Centro Nacional de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, hay 20,591 casos notificados de VIH/Sida en Guatemala desde 1984 al 2009. Los departamentos de mayor incidencia son Guatemala, Escuintla, San Marcos, Izabal, Quetzaltenango, respectivamente. La edad predominante es de 15-29 años con un 38%. Los casos notificados de VIH/Sida, según vía de transmisión se puede observar que el 94% es por vía

sexual, el 5.11% por vía vertical, desconocido 0.76% y otros 0.09% (Montenegro K., 2011 p. 6).

En la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt según las estadísticas de Mayo de 2012 tiene un total de 3,169 pacientes adultos, 200 mujeres embarazadas y 248 niños menores de 18 años (Villatoro, consolidado mensual Clínica de Enfermedades Infecciosas).

Un número considerable de personas no saben que están infectadas por el VIH. Los factores existentes (culturales, económicos, políticos, sociales y psicológicos) impiden una cobertura más amplia y tienen consecuencias para la oferta y la demanda de los servicios. Estas estadísticas brindan un estimado de casos de VIH/SIDA, pero faltan bastantes casos por detectar (Mejía C., y otros, 2008 p.177), (ONUSIDA, 2010).

3.12 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 tales como: Osteomielitis aguda y crónica y Artritis séptica. Funcionó de esta manera hasta finales de la década de los 80, dando consulta una vez por semana. En agosto de 1989 sin una sede fija inicia el diagnóstico y seguimiento de personas infectadas con el VIH que se empezaban a detectar esporádicamente en los servicios de encamamiento general del Departamento de Medicina.

Funcionó de esta manera hasta finales del año 1992, cuando dado el crecimiento de la epidemia y de la demanda de atención, se inició un proyecto de Atención y tamizaje voluntario como un Programa conjunto.

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 año 1999 se inició la participación del equipo médico y paramédico en estudios de investigación clínica para el tratamiento de infecciones fúngicas, particularmente *Candida* y *Criptococo*, así como en dos proyectos de investigación con antirretrovirales que se han constituido en las primeras experiencias de manejo de antirretrovirales en el país, de manera similar a como lo hace la Clínica Familiar Luis Ángel García del Hospital General San Juan de Dios.

A partir del año 2000 con el apoyo de las autoridades hospitalarias y el Patronato de Asistencia Social se trasladó al área actual de Consulta externa No.1, en la Clínica Número 17, en donde funcionó hasta el mes de octubre del año 2007 (Mejia C., y otros 2008 p. 177).

Además de la Infección por VIH, la clínica atiende a personas con infecciones crónicas serias que requieren manejo más especializado, tales como: Osteomielitis agudas y crónicas, Artritis sépticas, Hepatitis virales, agudas y crónicas, Micosis sistémicas fuera del contexto de la Infección de VIH, Infecciones de Transmisión Sexual y Tuberculosis complicadas.

Brinda atención integral a sus pacientes ya que cuenta con las áreas de: consulta externa, pediatría, encamamiento, emergencia, atención farmacéutica, maternidad, riesgo no laboral (RNL), trabajo social, psicología, educación y nutrición. De esta manera, la clínica de enfermedades Infecciosas otorga un servicio de calidad al paciente, a través de la prestación de asistencia terapéutica eficiente y oportuna. Asimismo, el objetivo principal de este departamento es proporcionar al paciente hospitalizado y de consulta externa una terapéutica de calidad en un tiempo oportuno y en las dosis prescritas por el médico.

3.13 HISTORIA NATURAL DEL VIH

La historia natural de la infección por VIH en ausencia de TARGA (Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad), se conforma de diferentes fases.

El síndrome viral agudo de la infección .primaria por VIH (que se define por el período de tiempo transcurrido desde la infección inicial con VIH hasta el desarrollo de la respuesta de anticuerpos) muestra síntomas que con frecuencia se parecen a los de la mononucleosis. Estos aparecen en los días o semanas posteriores a la exposición al VIH. No obstante, es probable que los signos clínicos y los síntomas no se presenten en todos los pacientes. Durante la infección aguda por VIH suele haber una viremia alta en plasma y una disminución notoria de células CD4.

Después de la infección aguda habitualmente se alcanza un equilibrio entre la replicación viral y la respuesta inmune del huésped, características de la fase crónica de la enfermedad. Es probable que muchas personas infectadas no presenten manifestaciones clínicas de la infección por VIH durante años. Aún en ausencia de tratamiento antirretroviral, este período de latencia clínica puede durar 8-10 años o más. Sin embargo, el término período de latencia puede llevar a conclusiones erróneas, debido al elevado recambio del virus y a la constante destrucción diaria de las células T CD4 (Montenegro, K., 2011 p. 7).

Las personas infectadas que están en período de latencia, son portadoras del virus y por tanto son contagiosas, diseminadoras de la enfermedad, la pueden transmitir al tener relaciones sexuales compartir jeringas, agujas y donar sangre (Elizondo, L., 2002 p. 134).

Al final del .período de latencia, pueden aparecer diversos síntomas o enfermedades que no cumplen con la definición de SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida). Estos incluyen leves signos inmunológicos, dermatológicos hematológicos y neurológicos. También pueden desarrollarse los síntomas generales tales como la fiebre, la pérdida de peso, la sudoración nocturna y la diarrea. En esta situación, el valor de 200 CD4 células/µl es un

punto de corte importante, por debajo del cual incrementa el riesgo de varias enfermedades que definen el SIDA. Entre ellas se incluyen varias enfermedades oportunistas y ciertas neoplasias. Por arriba de 200 células CD4/µl, la mayoría de las enfermedades que definen el SIDA son eventos raros (Hoffman y otros, 2005 p.831)

Sin embargo, el curso de la infección puede variar dramáticamente y en algunos casos la progresión al SIDA puede presentarse rápidamente. Los factores del huésped determinan principalmente si una persona infectada por el VIH habrá de desarrollar rápidamente la inmunodeficiencia clínicamente franca, o si esta persona pertenece al grupo de los no progresores a largo plazo, que representan aproximadamente el 5 % de todos los pacientes infectados (Montenegro, K., 2011 p. 7).

3.13.1 Síntomas del SIDA

Pérdida de peso rápida del 10% del peso corporal sin que existan factores que lo expliquen, fatiga presente o profunda inexplicable, fiebre recurrente, escalofríos, sudoraciones que persisten varias semanas, agrandamiento de los ganglios en el cuello, axilas o ingles que duran hinchados mas de dos meses, diarrea de duración mayor de 15 días, manchas blancas o descamaciones en la boca, garganta o lengua, tos persistente que puede acompañarse de dificultad para respirar, moretones rosados o violáceos que aparecen debajo de la piel, por dentro de la boca o nariz (Elizondo, L., 2002 p. 135).

Al principio la mayoría de los infectados no muestran signos de la enfermedad, se ven y se sienten saludables y lo más grave es que sin darse cuenta pueden estar contagiando a otras personas, la característica sobresaliente de las enfermedades que atacan a una persona infectada con el virus es que son enfermedades que normalmente nunca afectan a una persona que tiene su sistema inmune sano o conservado, a este tipo de enfermedades que afectan a las personas con SIDA, se les llama enfermedades oportunistas.

Estas aprovechan la oportunidad que les da un organismo debilitado que no tiene la capacidad de defenderse como por ejemplo: enfermedades bacterianas, tuberculosis y neumonía bacteriana; enfermedades protozoarias,

como neumonía por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis y leishmaniasis; enfermedades micóticas, como candidiasis y enfermedades víricas, como citomegalovirus, herpes simple y herpes zoster (Sandoval, E., y Gudiel, S., 2011 p. 8).

3.14 VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL VIH

- **Transmisión sexual:**

- Relaciones sexuales desprotegidas (sin condón), conducto vaginal, bucogenital y anal, de personas de cualquier orientación sexual.
- El 80-90% de las transmisiones del VIH 1 y 2 ocurren por vía sexual. En los países desarrollados el contacto homosexual entre los hombres ha sido la vía principal de transmisión, sin embargo, en la mayoría de los países en vías de desarrollo el contacto sexual sin protección con múltiples compañeros sexuales es el modo más común de transmisión. En general, las diferentes prácticas sexuales tienen diferentes riegos de transmisión, durante las relaciones sexuales: anales, vaginales y orales (Montenegro, K., 2011 p. 8).

- **Transmisión parenteral:**

- A través de intercambio de jeringas contaminadas con VIH.
- La sangre infectada, los productos derivados de la sangre o los concentrados de coagulación.
- Usuarios de drogas intravenosas (UDIs) expuestos a agujas y jeringas contaminadas con sangre.
- Personas expuestas a sangre contaminada de manera accidental (por ejemplo, trabajadores de la salud).
- Hemodiálisis y diálisis.
- Fertilización in Vitro no controlada para VIH.

- **Transmisión perinatal:**

Transmisión del virus de una mujer portadora del VIH durante el embarazo, el parto y/o la lactancia materna a su hijo.

El riesgo de transmisión perinatal sin terapia antirretroviral es de 16 a 40 %. Los factores de riesgo maternos para la transmisión son: nivel de viremia,

cuenta baja de CD4, enfermedad genital ulcerativa, corioamnionitis, ruptura prolongada de membranas y parto prematuro (Montenegro K., 2011 p. 9).

- **Transmisión Ocupacional:**

- Existe un riesgo laboral pequeño pero claro de transmisión del VIH entre los profesionales sanitarios, el personal de laboratorio y, posiblemente, de otras personas que manipulan objetos punzantes.

- El riesgo de transmisión del VIH vía exposición percutánea por instrumentos punzocortantes se calcula en 0.3 % por exposición y el riesgo por exposición mucocutánea es aún menor (Montenegro K., 2011 p. 9).

Es importante mencionar que el VIH NO se transmite mediante los mosquitos, las moscas, las pulgas, las abejas ni las avispas. El VIH NO se transmite por el contacto casual cotidiano. No se han documentado casos de infección por VIH que hayan surgido de saliva sin sangre o de lágrimas. Debido a que el VIH no se transmite por la saliva, no se puede contraer al compartir un vaso, un tenedor, un sándwich o una fruta. En opinión de los expertos, la exposición de la piel intacta a los fluidos corporales contaminados por VIH (por ejemplo la sangre) no es suficiente para la transferencia del virus (Hoffman y otros, 2005 p.831).

3.15 CARACTERISTICAS DEL VIRUS

- **Estructura:** Los viriones maduros son esféricos de 100 nanómetros de diámetro. Una envoltura externa de carácter lipídico que presenta en su superficie 72 proyecciones compuestas de proteína de envoltura (gp120) correspondiente a la parte más externa de esta, unida a la proteína transmembrana (gp41). La Nucleocapside está compuesta de una matriz externa, dentro de ella se encuentran las dos cadenas de ácido nucleico y las enzimas asociadas, proteasa, integrasa y transcriptasa reversa; además algunas cadenas complementarias de ADN viral. El ácido nucleico es de tipo ARN, con dos moléculas lineales (Sandoval E., Gudiel S. 2011 p. 5)

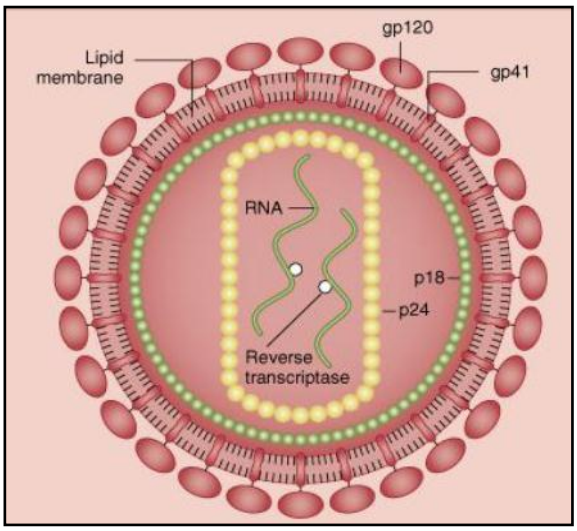
- **Los genes que componen el VIH son:**

- El gen gag: Codifica una poliproteína (p55) que es fragmentada por acción proteolítica, para formar productos virales.

- **El gen pol**: Es esencial para proveer al virus de funciones enzimáticas y codifica al menos tres enzimas esenciales para la replicación viral.

- **El gen env**: Codifica una poliproteína (gp160), la cual es dividida en el aparato de Golgi de la célula infectada por una proteasa celular que la fracciona en una porción externa, gp 120 y gp 41 (Velásquez, G. et. al. 1996 p. 9).

Figura no. 1 Estructura del Virus de Inmunodeficiencia humana.



Fuente: Fauci & Lane. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En: Harrison Principios de Medicina Interna, 17a edición. McGraw-Hill; 2008. Disponible en: http://www.accessmedicine.com

- **Receptores Celulares para el VIH:** El tropismo del VIH por células que expresan receptores CD4 está basado principalmente en la alta afinidad de la proteina 120 de envoltura por este péptido, presente en la membrana de algunas células. La evidencia de que este es el receptor del VIH se demuestra con anticuerpos anti-CD4 que bloquean la infección, la formación de sincitio y la unión del virus a los linfocitos. La molécula de CD4 tiene mayor afinidad para unirse con la gp120; el CD4 es necesario pero no suficiente para la entrada del VIH, se requiere un segundo receptor para la fusión entre la envoltura y la membrana celular

que podría ser una proteinasa que interactúa con la porción V3 de la envoltura (Sandoval, E., Gudiel S. 2011 p. 6).

- **Variación Genética:** Las variaciones genéticas del VIH son frecuentemente rápidas y extensas y es usual que numerosas variantes genéticas, muy relacionadas coexistan al mismo tiempo y en el mismo hospedero, encontrándose una mezcla de ellas denominadas cuasiespecies. Estas son generadas en los errores cometidos por la transcriptasa reversa durante la replicación viral, algunas de las variantes producidas no son viables, pero muchas sobreviven y muestran gran heterogeneidad entre ellas. (Sandoval E., Gudiel S. 2011 p. 7).

3.15.1 Ciclo de vida del VIH

- **Enlace y fusión:** El VIH empieza su ciclo de vida cuando se liga a un **receptor CD4** y a uno de dos **co-receptores** (gp120) en la superficie de un **linfocito T** CD4+. Luego el virus se fusiona con la célula anfitriona. Después de la fusión, el virus libera el ARN, su material genético, dentro de la célula anfitriona.

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

- **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.

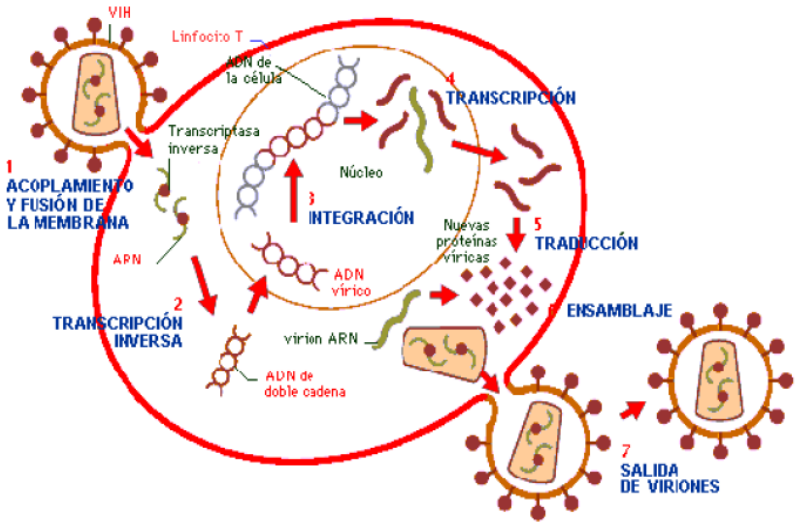
- **Transcripción:** Cuando la célula anfitriona recibe señal para volverse activa, el provirus usa una enzima anfitriona llamada polimerasa del ARN para crear copias del material genómico del VIH y segmentos más

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.

- **Ensamblaje:** La enzima del VIH llamada proteasa divide las cadenas largas de proteínas del VIH 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.

- **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 glucoproteínas del VIH. Estas glucoproteínas 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 (Montenegro, K., 2011 p. 10-11).

Figura no. 2 Ciclo de vida del VIH



Fuente: Fauci & Lane. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En: Harrison Principios de Medicina Interna, 17a edición. McGraw-Hill; 2008. Disponible en: http://www.accessmedicine.com

3.16 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE ESTADIO DE VIH

El sistema de clasificación más aceptado para la infección por VIH, publicado inicialmente por U.S. Centers for Disease Control and Prevention *(CDC)* en 1986, se basa en ciertas condiciones asociadas con la infección por VIH. En 1993 se revisó la clasificación del CDC (CDC 1993b). Para los niños menores de 13 años, hay un sistema de clasificación modificado y revisado para la infección por VIH. Es importante resaltar que, además de la clasificación del CDC, hay un sistema de etapas de la infección por VIH publicado por la Organización Mundial de la Salud *(World Health Organization (WHO).* La clasificación de WHO es un método destinado a utilizarse ámbitos con recursos limitados y se utiliza ampliamente en África y en Asia (Hoffman y otros, 2005 p.831).

La clasificación actual del CDC clasifica a las personas con base en su estado clínico y en las cuentas de linfocitos T CD4. Hay tres categorías clínicas (A, B, C y tres categorías de linfocitos T CD4 (1, 2, 3).

Tabla No. 5 Clasificación de estadios de la infección por VIH para adolecentes y adultos.

Categorías inmunológicas	*Categorías clínicas*		
	A	**B**	**C**
1. ≥ 500 CD4/µl o CD4 ≥ 28 %	A1	B1	C1
2. 200-499 CD4/µl o CD4 14-28 %	A2	B2	C2
3. < 200 CD4/µl o CD4 < 14 %	A3	B3	C3

* Las áreas coloreadas indican la definición de SIDA

Fuente: CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep 1992; 41(RR-17):1-19.

- **A:** Infección primaria y pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatias generalizadas.

- **B:** Pacientes que han presentado alguna complicación que no constituye criterio diagnóstico de sida, pero que están relacionadas con la infección por VIH.
- **C:** Pacientes que presentan o han presentado alguna de las complicaciones que constituyen los criterios de diagnósticos de sida.

La categoría clínica definida como **categoría A** engloba a pacientes con infección asintomática por el VIH, pacientes con linfadenopatía generalizada persistente, o pacientes con infección aguda por el VIH.

La **categoría B** incluye a todos los pacientes que presenten cuadros sintomáticos que no estén incluidos en la categoría C y que cumplan al menos uno de los siguientes criterios: 1) cuadros atribuidos a la infección por el VIH o que indican un defecto de la inmunidad celular (por ejemplo: candidiasis mucofaríngea o muguet, herpes zóster, púrpura trombocitopénica idiopática) o 2 cuadros cuya evolución clínica o tratamiento, a juicio del médico, están complicados por la infección por el VIH.

La **categoría clínica C** se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones incluidas en la definición de caso de SIDA de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aceptada para Europa (Tabla no. 6).

Mediante este sistema de clasificación, cualquier paciente con infección por el VIH con un recuento de linfocitos T CD4+ menor de 200 células/mL sufre, por definición, SIDA, con independencia de que presente o no los síntomas de una o varias enfermedades oportunistas, así como todos los pacientes incluidos en la categoría clínica C. La Organización Mundial de la Salud actualmente no acepta para el continente Europeo que las categorías A3 y B3 sean definidas como SIDA (Fauci & Lane, 2008).

Tabla No. 6 Cuadros clínicos diagnósticos de SIDA incluidos en la categoría C (CDC, 1993)

Cuadros clínicos diagnósticos de SIDA incluidos en la categoría C (CDC, 1993)
Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones
Candidiasis esofágica
Cáncer cervical invasor (*)
Coccidiomicosis, diseminada o extrapulmonar
Criptococosis extrapulmonar
Criptosporidiosis intestinal crónica (> 1 mes de duración)
Enfermedad por citomegalovirus (no hepática, esplénica o ganglionar)
Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión)
Encefalopatía relacionada con el VIH
Herpes simple: úlceras crónicas (> 1 mes de duración) o bronquitis, neumonía o esofagitis
Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
Isosporiasis intestinal crónica (> 1 mes de duración)
Sarcoma de Kaposi
Linfoma de Burkitt (o término equivalente)
Linfoma inmunoblástico (o término equivalente)
Linfoma cerebral primario
Complejo *Mycobacterium avium* o *M. kansasii* sistémico o extrapulmonar
Mycobacterium tuberculosis de cualquier localización (pulmonar* o extrapulmonar)
Otras especies de *Mycobacterium* o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar
Neumonía por *Pneumocystis carinii*
Neumonía de repetición (*)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Septicemia recidivante por *Salmonella*
Toxoplasmosis cerebral
Síndrome de emanciación debido al VIH

3.17 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del VIH/SIDA se hace con la sumatoria de tres aspectos que deben ser tenidos siempre en cuenta: epidemiológico, clínico y de laboratorio.

- **Aspectos epidemiológicos:** Se determinan con una encuesta de riesgo en la que se evalúan: conductas sexuales de riesgo, antecedentes transfusionales, uso de drogas intravenosas o psicoactivas, transmisión perinatal y accidentes ocupacionales.

- **Aspectos clínicos:** Se debe tener conocimiento muy claro de las diferentes manifestaciones clínicas del VIH/SIDA. La primera puede ser el síndrome retroviral agudo, luego dependiendo del compromiso de la inmunidad celular.

- **Aspectos de laboratorio:** El diagnóstico de infección por el VIH se realiza por la detección de anticuerpos contra el virus, detección de antígenos virales o aislamiento del virus por cultivos. La prueba más estandarizada es la serología para anticuerpos (Velez, H., 2002 p. 114-119).

3.17.1 Pruebas diagnóstico:

Las pruebas para el VIH tienen tres componentes: orientación sobre factores de riesgo antes de la prueba del VIH, la prueba del VIH y consejería después de la prueba.

La orientación antes de las pruebas evalúa el riesgo de infección del VIH y explica el procedimiento, incluyendo el significado de los resultados preliminares y los confirmatorios.

La orientación posterior a las pruebas se efectúa cuando se obtienen los resultados de todas las pruebas. Los que tienen resultados negativos deben recibir orientación para así aminorar los riesgos. Aquellos con resultados positivos deben ser referidos para la atención y cuidado del VIH, así como para recibir educación sobre la prevención (Montenegro, K., 2011 p. 12).

El diagnóstico de infección por el VIH se basa en la demostración de los anticuerpos anti-VIH, en la detección directa del VIH o de alguno de sus componentes, o en ambos.

Los métodos Indirectos evidencian la presencia o ausencia de anticuerpos anti-VIH totales en la muestra, los cuales suelen aparecer en la circulación entre dos y 12 semanas después de la infección. Los métodos más utilizados son:

Además del diagnóstico indirecto basado en la detección de anticuerpos, también es posible efectuar el diagnóstico directo de la infección por VIH. Los métodos directos detectan y cuantifican la presencia de antígenos en la muestra, son más lentos y altamente específicos. Entre estos tenemos: Carga viral (PCR cualitativa o cuantitativa), Cultivo viral y Ag P24. Su desventaja es que tienen un alto costo y necesitan infraestructura, equipo y personal especializado. Actualmente la prueba más empleada es la detección del genoma viral (carga viral) puesto que no requiere un laboratorio de alta seguridad, es más sensible que la detección del antígeno y permite la cuantificación (Montenegro, K., 2011 p. 12).

3.17.2 Pruebas de Laboratorio para el diagnóstico, seguimiento y control clínico del VIH

Existen varias pruebas o exámenes de laboratorio que la persona que vive con VIH debe practicarse:

a) Prueba ELISA: Es una prueba sanguínea que indica que la persona ha generado anticuerpos contra el VIH. Es el método más comúnmente utilizado y económico.

Este análisis de fase sólida es una prueba de detección sistemática sumamente buena, cuya sensibilidad supera el 99.5% (Montenegro, K., 2011 p. 13).

Una vez que la persona ha estado expuesta al virus, generalmente toma alrededor de tres a seis meses para que los resultados del examen ELISA den

un resultado positivo. Existe la posibilidad de que sus resultados sean “falsos negativos” o “falsos positivos”. Por esto se recomienda repetirla o realizar una prueba confirmatoria, como el Western Blot (Koch, R., 2011 p.15).

- **¿Qué significa un resultado negativo?**
    - La persona no está infectada por VIH o se encuentra en Período de Ventana.
    - El resultado negativo no significa que la persona es inmune al VIH o que está protegida de alguna manera.

- **¿Qué es el Período de Ventana?**

  Cuando entra algún agente extraño en el organismo, éste responde generando unas proteínas llamadas anticuerpos, las cuales se convierten en las defensas contra dicho agente. Una vez generados los anticuerpos pueden producirse síntomas parecidos

  a los de la gripe, a veces acompañados de fiebre alta y ganglios inflamados. Lo mismo ocurre cuando el VIH entra en el cuerpo. Una vez adquirido el VIH, es necesario que transcurran entre 2 semanas y 6 meses para que los anticuerpos sean detectados en sangre. Este tiempo se conoce como Período de Ventana (Koch, R., 2011 p.15).

- **¿Qué significa un resultado positivo?**

  Quiere decir que el anticuerpo contra el VIH ha sido detectado en la sangre, por lo tanto, la persona ha sido infectada. También significa que la persona infectada le puede pasar o transmitir el VIH a otra persona que también esté infectada o no, si no toma las debidas precauciones.

- **¿Qué es “falso positivo”?**

  Es cuando la prueba ELISA es positiva, sin embargo existe la pequeña posibilidad que aún cuando tengamos este resultado, la persona no tenga la infección por VIH, por lo que es importante confirmar este resultado (Koch, R., 2011 p.15).

b) Prueba WESTERN BLOT: Es una prueba sanguínea que sirve para confirmar el diagnóstico de la infección por VIH, con ella se detectan la presencia de varias proteínas específicas del virus.
Su ventaja estriba en que múltiples antígenos del VIH de peso molecular diferente y bien caracterizado despiertan la producción de anticuerpos específicos. Estos antígenos pueden separarse basándose en su peso molecular y los anticuerpos frente a cada uno de ellos se pueden detectar en forma de bandas separadas mediante el Western Blot (Koch, R., 2011 p.15).

c) Prueba SUBPOBLACIÓN DE LINFOCITOS CD4: También conocida como conteo de CD4 o Recuento linfocitario o Inmunofenotipaje, es un examen de sangre que determina el estado del sistema inmunológico. Está basado en el conteo de los linfocitos. (Koch, R., 2011 p.15).

d) Prueba CARGA VIRAL: Es un examen que mide la cantidad de copias del ARN del VIH presente en la sangre. El ARN es el material genético del VIH que contiene la información necesaria para reproducir (fabricar) más virus. Los resultados de esta prueba se expresan en números de copias del ARN del VIH por milímetro (copias/ml).

El objetivo es que la persona esté indetectable, esto quiere decir que la carga viral sea menor de 50 copias.

e) Pruebas de RESISTENCIA VIRAL: La persona que deje de cumplir con la toma de sus medicamentos antirretrovirales en el horario pautado, o deje de tomarlos por un corto tiempo, puede ocasionar que el VIH desarrolle cambios importantes en su estructura (conocido como mutaciones). Esta situación ocasiona que el VIH sea resistente a uno o más medicamentos antirretrovirales, perdiendo su efectividad para controlar la replicación del virus. Esto es lo que se llama **Resistencia Viral** (Koch, R., 2011 p.16).

Para conocer si existe la Resistencia viral, la prueba más utilizada es el Genotipo, que ayuda a determinar si el VIH ha desarrollado cambios

específicos o mutaciones. Cualquier cambio que se produzca en el VIH puede hacer que un medicamento (o más) dejen de funcionar en el organismo (Koch, R., 2011 p.16).

3.18 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

La Terapia Antirretroviral para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1), ha mejorado considerablemente desde 1987 con la aprobación del uso de la Zidovudina como monoterapia y más aún desde 1996 con las terapias de combinaciones conocida como Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) (Soto, L., y otros).

Se están aprobando nuevas drogas para su uso dentro de la terapia antirretroviral basadas en la efectividad, efectos adversos, adhesión por parte del paciente y drogas que estuvieron en primera línea de elección han pasado a ser alternativas por el mejor conocimiento de su actividad antirretroviral (Soto, L., y otros).

El conocimiento más amplio de la dinámica viral ha hecho claro que el tratamiento combinado con la máxima eficacia y medicamentos potentes, reducirá la carga viral a nivel más bajo posible y disminuirá la posibilidad de surgimiento de resistencia. Así, la administración de la terapia antirretroviral altamente activa, típicamente comprende una combinación de 3 a 4 antirretrovirales y hoy es el estándar del tratamiento (Katzung, 2007 p.1182).

3.18.1 Objetivos del Tratamiento Antirretroviral

Los objetivos del tratamiento antirretroviral son: reducir al máximo la replicación viral y mejorar la situación inmunológica. Así como también mejorar la calidad de vida, reducir la frecuencia de infecciones oportunistas, disminuir la mortalidad con medicamentos que idealmente tengan pocos efectos secundarios, sean fáciles de tomar y se asocien a baja tasa de resistencia.

El objetivo principal del TARGA, en el momento actual, es conseguir una respuesta viral sostenida que impida o revierta el deterioro inmunitario de los

pacientes y, con ello, el desarrollo de infecciones o tumores oportunistas, la progresión a SIDA y la muerte (Pujol E., y otros p.385).

3.18.2 Recomendaciones para el inicio de la Terapia Antirretroviral.

- La terapia Antirretroviral debe iniciar en todos los pacientes con historia con una enfermedad definitoria de Sida o con una cuenta de CD4 <350 células/mm3 (AI*).*
- La terapia Antirretroviral debe iniciar independientemente del recuento de CD4 en pacientes con las siguientes condiciones: embarazo (AI), la nefropatía asociada al VIH (AII), y virus de la hepatitis B (VHB) cuando el tratamiento por la coinfección por el VHB se indica (AIII).
- La terapia antirretroviral se recomienda para pacientes con recuentos de CD4 entre 350 y 500 células/ mm^3. El Grupo se dividió en la fuerza de esta recomendación: 55% votó a favor de la recomendación fuerte (A) y el 45% votó a favor de la recomendación moderada (B) (A / B-II).
- Para los pacientes con recuentos de CD4 > 500 células/ mm^3, el grupo se divide equitativamente 50% a favor de empezar la terapia antirretroviral en esta fase de la enfermedad del VIH (B), y del 50% observa el inicio de la terapia en esta fase como opcional (C) (B/C-III).
- Los pacientes que iniciaran la terapia antirretroviral deben estar dispuesto y capaces de comprometerse a un tratamiento de por vida y debe entender los beneficios y riesgos de la terapia y la importancia de la adherencia (AIII). Los pacientes pueden optar por aplazar la terapia, y los proveedores, sobre una base caso por caso, puede optar por aplazar la terapia basada en datos clínicos y / o los factores psicosociales (Montenegro, K., 2011 p. 16).

Clasificación de las recomendaciones: A= Fuerte B = Moderada; C = Opcional Clasificación de la evidencia: I= datos de ensayos controlados aleatorios; II= datos de ensayos bien diseñados no aleatorios o estudios observacionales de cohortes con resultados clínicos a largo plazo; III= opinión de expertos.

3.18.3 Reseña Histórica Tratamiento Antirretroviral.

El primer antirretroviral activo, zidovudina (AZT), fue sintetizado por Hortwitz en 1964 como un falso nucleósido para ser utilizado como antineoplásico. En 1972 Osterag comprobó que este fármaco era capaz de inhibir la replicación in vitro de un retrovirus murino. En 1985 Mitsuya y Broker, reportaron que AZT tenía actividad in vitro frente al VIH. En el mismo año comenzaron los estudios clínicos con AZT y en 1987 se aprobó el fármaco para el control de la infección por el VIH basándose en un pequeño pero concluyente estudio clínico randomizado (García, D., 2010).

En la actualidad se usa una gran cantidad de análogos de nucleósidos que al igual que la zidovudina (AZT), se sintetizaron como potenciales fármacos frente al cáncer. El conocer la actividad de AZT frente al VIH permitió la rápida evaluación y aprobación de estos compuestos para su uso clínico.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, se identificaron como posibles fármacos frente al VIH en 1990. Su desarrollo clínico se vio entorpecido por el rápido desarrollo de resistencias. Sin embargo, en 1998 se habían aprobado tres fármacos de esta familia nevirapina, efavirenz y delavirdina.

Los inhibidores de la proteasa se diseñaron racionalmente, con el uso de la tecnología desarrollada previamente, para identificar antagonistas de proteasas en la cascada enzimática de la renina-angiotensina. Los primeros antagonistas de la proteasa del VIH fueron reportados en 1987. El primer fármaco de esta familia, el saquinavir, comenzó la fase I de estudio en 1989 y en 1995 se aprobó su uso. En los 4 meses posteriores se aprobaron otros dos inhibidores de la proteasa, ritonavir y saquinavir. En los años siguientes surgieron numerosos fármacos pertenecientes a esta familia con mayor potencia, menos efectos secundarios y en algunos casos, con una forma de administración más cómoda, lo que ha facilitado una mejor adherencia al tratamiento.

La capacidad para medir la carga viral del VIH y la concentración de linfocitos CD4 y el conocimiento del valor pronóstico de los mismos, permitió acortar la duración de los estudios clínicos sobre eficacia de los fármacos a periodos tan cortos como seis meses.

En el año 2003 un estudio multicéntrico a nivel mundial, dio a conocer la eficacia de enfuvirtida en pacientes con fracaso virológico y previa exposición a análogos y no análogos de nucleósidos e inhibidores de la proteasa con y sin resistencia conocida a los mismos. La inclusión de este nuevo fármaco, de la familia de los inhibidores de la fusión, en el régimen terapéutico en estos pacientes, permitió conseguir un aumento de la concentración de linfocitos CD4 y un descenso de la carga viral de forma significativa (García, D., 2010).

En el año 2007 se aprobaron dos nuevas familias de fármacos antirretrovirales con mecanismos de acción diferentes a los conocidos: los inhibidores de la integrasa y los inhibidores del correceptor CCR5. Al igual que enfuvirtida, ambos fármacos se mostraron eficaces y esperanzadores para el tratamiento de los pacientes con infección crónica por VIH y fracaso virológico debido a resistencias a los antirretrovirales previamente administrados (García, D., 2010).

Etravirina, aprobado en 2008, es un nuevo fármaco de la familia de los inhibidores de la transcriptasa no análogos de nucleósidos, efectivo en pacientes portadores de virus resistentes al resto de antirretrovirales comprendidos en esta familia.

En la actualidad, el amplio conocimiento molecular de la resistencia a los fármacos antirretrovirales permite orientar en la búsqueda de nuevos agentes y en la selección de estrategias de combinación de los ya disponibles. El número elevado de combinaciones de fármacos posibles confiere a los pacientes una mayor probabilidad de control de la replicación viral mantenido en el tiempo. Los futuros desafíos en materia de terapia antirretroviral son el acceso efectivo al tratamiento incluyéndolo a largo plazo en países con escasos recursos y la

identificación de nuevos fármacos para tratar a aquellos pacientes con resistencias a los actualmente utilizados (García, D., 2010).

3.19 CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIRRETROVIRALES

Se clasifican en 6 tipos de familias, también conocidos como Inhibidores.

A. Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa (INTR).
B. Inhibidor Nucleótido de la Transcriptasa Reversa.
C. Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INNTR).
D. Inhibidores de Proteasa (IP).
E. Inhibidores de la Integrasa.
F. Inihibidores de Entrada.

A. Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa (INTR)

Entre los Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa (INTR) se encuentran:

- Zidovudina o AZT
- Estavudina o D4T
- Emtricitabina o FTC
- Lamivudina o 3TC
- Didanosina o DDI
- Abacavir o ABC

También se conocen como análogos de nucleósidos. Su blanco es la enzima transcriptasa inversa del VIH. Al actuar como sustratos alternativos o .bloques de construcción falsos, compiten con los nucleósidos fisiológicos, difieren de ellos sólo en una pequeña modificación en la molécula de ribosa. La incorporación de análogos de nucleósidos interrumpe la síntesis de DNA, puesto que ya no se pueden formar los enlaces fosfodiéster para estabilizar la doble cadena.

La toxicidad selectiva de estos fármacos depende de la capacidad de los mismos para inhibir la transcriptasa inversa viral sin inhibir la polimerasa de ADN de las células humanas. Si bien tienen escasa afinidad por la polimerasa de ADN celular de tipo R y S, algunos de estos compuestos pueden inhibir la

polimerasa tipo T ubicada en las mitocondrias. Esto origina la toxicidad de clase por inhibición de la síntesis de ADN mitocondrial que incluye anemia, granulocitopenia, miopatía, neuropatía periférica y pancreatitis. La acidosis con y sin hepatomegalia y esteatosis es una complicación infrecuente pero potencialmente letal asociada con d4T, AZT, ddI y zalcitabina. TDF, 3TC y FTC fosforilados, tienen una afinidad baja por la polimerasa mitocondrial y tienen escasa toxicidad mitocondrial (Tejeda, A., 2010 p. 9).

Los INTR se eliminan principalmente por excreción renal. AZT y ABC sin embargo, se eliminan por glucuronidación hepática. Los compuestos primarios se eliminan rápidamente del plasma con semividas que oscilan entre 1 y 10 horas, en el caso de TDF la vida media plasmática es de 14-17 horas (Tejeda , A., 2010 p. 9).

En la actualidad, a pesar del desarrollo de nuevos fármacos con mayor potencia antiviral, siguen siendo componentes destacados del tratamiento antirretroviral por su adecuado perfil de seguridad, tolerabilidad y su capacidad (en combinación) para disminuir la aparición de cepas del VIH resistentes (Tejeda, A., 2010 p. 10).

B. Inhibidor Nucleótido de la Transcriptasa Reversa

Los análogos nucleótidos son técnicamente diferentes a los análogos nucleósidos, trabajan de manera muy similar. Para que un análogo nucleósido pueda trabajar debe ser activado, es decir someterse a cambios químicos (fosforilación) dentro del cuerpo. Los análogos nucleótidos no cumplen con este proceso químico, dado que ya están activados. El tenofovir (TNF) es el único análogo nucleótido aprobado hasta la fecha (García, C, S., 2010 p. 80).

C. Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INNTR)

Entre los Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INNTR) se encuentran:

- Efavirenz o EFV
- Nevirapina o NVP
- Delavirdina
- Etravirina

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos incluyen una variedad de sustratos químicos que se unen a un bolsillo hidrófobo de la subunidad p66 de la transcriptasa inversa del VIH-1. Estos compuestos, al unirse a la enzima, generan un cambio conformacional en la estructura tridimensional de la misma, que reduce en gran medida su actividad y por lo tanto actúan como inhibidores no competitivos (Tejeda, A., 2010 p. 11).
A diferencia de los Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa (INTR´s), estos fármacos no requieren fosforilación intracelular para ser activos (Tejeda, A., 2010 p. 12) y no inhiben a la transcriptasa inversa con un sustrato alternativo, sino que se unen directamente y de manera no competitiva con la enzima, en una posición cercana al sitio de unión del sustrato, o sea, de los nucleósidos. El complejo que resulta bloquea el sitio de unión, activado por catalizador, de la transcriptasa inversa, el cual entonces se puede unir con menos nucleósidos y la polimerización se hace significativamente más lenta (Montenegro, K., 2011 p.18). Los Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INNTR) no tienen actividad cruzada con la polimerasa de ADN celular lo que limita en parte sus efectos adversos.

Los tres fármacos actualmente disponibles en este grupo se eliminan por metabolismo hepático siendo substratos del citocromo P45O. Las interacciones farmacocinéticas de los no nucleosidos (NN) son frecuentes y condicionan una potencial toxicidad. (Tejeda, A., 2010 p. 12).

El efecto secundario más frecuente de los no nucleosidos NN es el exantema cutáneo. Éste ocurre habitualmente en las primeras cuatro semanas de tratamiento, suele ser leve y autolimitado. La elevación de transaminasas hepáticas es otro efecto adverso común, generalmente sin relevancia clínica, aunque se han descrito casos de hepatitis fulminante con el uso de nevirapina (NVP) (Tejeda, A., 2010 p. 12). En el caso del Efavirenz puede presentar síntomas relacionados con el SNC como mareo, somnolencia, insomnio, pesadillas, confusión, trastornos en el pensamiento, pérdida de la concentración, amnesia, agitación, despersonalización, alucinaciones y euforia (Gonzáles, M., y otros 2010).

D. Inhibidores de Proteasa (IP)

Entre ellos se encuentran:

- Saquinavir o SQV
- Ritonavir
- Lopinavir
- Indinavir
- Nelfinavir
- Atazanavir
- Tipranavir
- Fosamprenavir
- Darunavir

La proteasa es la enzima que el VIH necesita para completar su proceso de replicación, dando origen a nuevos virus capaces de infectar otras células. En su proceso de replicación, el VIH produce cadenas largas de proteínas que han de cortarse en trozos más pequeños que forman las proteínas que ayudan a construir las nuevas copias del virus. La fragmentación de las cadenas más largas está producida por la proteasa; los fármacos inhibidores impiden que la fragmentación tenga lugar con lo que las proteínas que se forman dan lugar a copias defectuosas que, si bien pueden destruir la célula que infectaron, ya no pueden infectar más células.

Al producir nuevos virus defectuosos se logra que la infección no se propague dentro del organismo con la misma rapidez; teóricamente se podría llegar a una “codificación”, ya que al haber menos virus, menos células CD4 se infectarán y la persona que vive con el VIH podría combatir mejor las infecciones y vivir más tiempo (Montenegro, K., 2011 p.19).

La toxicidad de los IP se origina habitualmente por la inhibición del citocromo P450 CYP3A4 lo que facilita la aparición de múltiples interacciones con fármacos metabolizados por la misma vía. El IP con mayor capacidad para inhibir el CYP3A4 es ritonavir. Las concentraciones de todos los IP se reducen en presencia de otros fármacos capaces de inducir el mismo citocromo. Este aspecto debe tenerse en cuenta para evitar posibles fracasos terapéuticos con

la infradosificación resultante. Otros efectos secundarios frecuentes son náuseas y diarreas que suelen resolverse espontáneamente a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento. Asimismo, se ha descrito un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio en relación con la dislipidemia asociada a estos compuestos (Tejeda, A., 2010 p. 14).

Es una práctica habitual combinar los Inhibidores de Proteasa (IP) con dosis bajas de ritonavir para aprovechar su capacidad para inhibir el CYP3A4 y de esta forma potenciar el efecto de los primeros. Ritonavir ejerce su acción potenciadora tanto al disminuir el efecto de primer paso como la eliminación sistémica de los Inhibidores de Proteasa (IP), lo que se traduce en una mayor iodisponibilidad y aumento de la vida media de los fármacos coadministrados. Esta ventaja farmacocinética permite la reducción de la dosis y frecuencia de administración de ambos Inhibidores de Proteasa (IP) y un aumento de las concentraciones sistémicas de los mismos. Existen en el mercado coformulaciones basadas en este principio (Tejeda, A., 2010 p. 14).

E. Inhibidores de la Integrasa.

Raltegravir es el primer fármaco antirretroviral disponible comercialmente autorizado el 12 de octubre del 2007 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés), para uso junto con otros medicamentos antirretrovirales en el tratamiento de la infección por el VIH en adultos (Montenegro, K., 2011 p.20). Su mecanismo de acción se centra en la integrasa del VIH. La actividad de esta enzima es crucial para la replicación viral. cuyo mecanismo de acción se centra en la integrasa del VIH. La integración del ADN proviral del VIH en el ADN humano es un proceso de varias etapas que involucran la unión del ADN viral a la enzima para formar el complejo de preintegración, el traslado del complejo desde el citoplasma hacia el núcleo de la célula y la transferencia del ADN viral al ADN celular. En presencia de raltegravir, el complejo de integración es incapaz de unirse al ADN de la célula huésped y por lo tanto no podrán llevarse a cabo, desde este punto, los pasos posteriores necesarios para la replicación del virus (Tejeda, A., 2010 p. 17).

Los efectos secundarios más frecuentes asociados a la toma de raltegravir son diarrea, náuseas, cansancio, cefalea y prurito. Otros menos frecuentes incluyen estreñimiento, meteorismo y sudoración. Se observó una mayor incidencia de neoplasias en pacientes tratados con raltegravir en un pequeño porcentaje de los pacientes aunque no se ha comunicado ninguna relación directa con el fármaco (Tejeda, A., 2010 p. 17).

F. Inihibidores de Entrada o Fusión.

Maraviroc es en la actualidad el único fármaco de esta familia aprobado inicialmente para el tratamiento de pacientes con infección crónica por VIH, con resistencias a otros antirretrovirales y en fracaso virológico. Al igual que enfuvirtida, inhibe la entrada del virus a la célula huésped pero a diferencia de éste se administra por vía oral y su punto de acción está en el correceptor CCR5 (CCR5).

Los correceptores del VIH en la célula huésped CCR5 y CXCR4 son dianas terapéuticas atractivas para el tratamiento de esta infección que estructuralmente corresponden a la superfamilia de proteínas G ligadas a receptores. Al inhibir la unión de la glucoproteína gp120 viral con CCR5, maraviroc impide la subsiguiente señalización molecular tendiente a la adherencia a la membrana celular y posterior paso del VIH al interior de la misma (Tejeda, A., 2010 p. 17).

Los efectos secundarios más comunes son la tos, fiebre, resfríos, erupciones cutáneas, dolor muscular y articular, dolor de estómago y mareos. Otros efectos menos comunes incluyen problemas del corazón y toxicidad hepática (Montenegro, K., 2011 p.21).

3.19.1 Esquemas de Inicio más utilizados

Actualmente las combinaciones que se usan para el inicio de terapia antirretroviral en pacientes se basan en los siguientes esquemas:

- TDF/FTC + EFV Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenz
- TDF/FTC + NVP Tenofovir + Emtricitabina + Nevirapina

- TDF/FTC + lopi/Rito Tenofovir + Emtricitabina + Lopinavir/ritonavir
- AZT+3TC+ EFV Zidovudina+ Lamivudina + Efavirenz
- AZT+3TC+ lopi/Rito Zidovudina+ Lamivudina + Lopinavir/ritonavir
- ABC + 3TC + EFV Abacavir + Lamivudina + Efavirenz

3.20 ADHERENCIA

El objetivo del tratamiento antirretroviral es conseguir la supresión profunda y duradera de la replicación viral. Uno de los principales factores que influye en la eficacia es la adherencia al tratamiento. La adherencia es entendida como una actitud del paciente que implica un compromiso con respecto a la medicación prescrita por el médico, con una participación activa en la elección y el mantenimiento del régimen terapéutico (Sánchez, M., 2010). Es cuando la persona logra tomar sus medicamentos antirretrovirales de forma adecuada y eficiente, tal como lo prescribe su médico (Koch, R., 2011 p.53).

Existen dos formas de medir la adherencia, los métodos *directos* y los métodos *indirectos.*

- **Métodos directos:** determinan la concentración de los antirretrovirales o sus metabolitos en sangre u otros fluidos corporales; y la *observación directa de la terapia (Directly observed therapy, DOT);* de esta manera se confirma la ingestión de los medicamentos, sin embargo son laboriosos y caros.
- **Métodos indirectos:** Son los más utilizados por su sencillez, aunque no son totalmente objetivos y por tanto, son menos fiables (Sánchez, M., 2010). No miden la presencia de la droga en el paciente e incluyen*:* reporte propio o autoreporte; reporte del cuidador; asesoría clínica; registro de rellenado de farmacia; conteo de píldoras; dispositivos de conteo electrónico (MEMS); pruebas de resistencia e impacto terapéutico como: carga viral y conteo de linfocitos CD4 (Montenegro, K., 2011 p. 23).

Estudios realizados con los primeros tratamientos de gran eficacia demostraron que la máxima eficacia con el tratamiento antirretroviral requiere una adherencia prácticamente perfecta, de más del 95 % de las tomas (Sánchez, M., 2010).

En el estudio llevado a cabo por Carmona et al. la tasa de mortalidad en los pacientes adherentes al TAR fue del 1,8 %, frente al 8,4 % en los pacientes no adherentes. La adherencia al TAR también se asoció a un menor riesgo de muerte en el estudio publicado por Moore et al., sugiriendo que los pacientes no adherentes presentaban mayor riesgo de mortalidad porque eran más propensos a desarrollar respuestas virológicas e inmunológicas incompletas al TAR. Según Wood E. et al. la probabilidad de supervivencia a los 48 meses tras el inicio del TAR fue significativamente mayor en los pacientes adherentes comparados con los no adherentes, independientemente del recuento de linfocitos T CD4+ al inicio del tratamiento (Sánchez, M., 2010).

4. JUSTIFICACIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituye una pandemia y es una de las primeras causas de mortalidad a nivel mundial. La vigilancia pasiva de los casos VIH identifica 2,281 nuevos casos en el año 2011; 17,4% menos de los identificados el año anterior y una prevalencia de 15,04 x 100,000 habitantes. (UVE, VIH/SIDA/ITS/Tuberculosis Centro Nacional Epidemiología). 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 (Pozuelos, T. 2012).

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) hoy en día ha logrado disminuir la morbimortalidad en personas con VIH/SIDA, prolongando la vida de las personas infectadas, dándole un carácter crónico a esta enfermedad**.** 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.

Junto a los diferentes beneficios que produce la terapia antirretroviral también se encuentran sus reacciones adversas, las cuales se manifiestan en una alta frecuencia y son reportadas con el uso de casi todos los antirretrovirales. Esta es 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.

Además de trastornos morfológicos y metabólicos, toxicidad mitocondrial, daño hepático y reacciones de hipersensibilidad, los fármacos antirretrovíricos pueden provocar otras muchas reacciones adversas.

En Guatemala a la fecha existen algunos estudios retrospectivos de Farmacovigilancia que respaldan la importancia de Identificar las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral. Hasta el momento no se conoce de algún estudio prospectivo publicado que identifique las reacciones adversas más frecuentes asociadas a medicamentos en pacientes que inician terapia antirretroviral a nivel del país.

Por lo anterior se consideró importante realizar un estudio de Farmacovigilancia, en los pacientes que inician tratamiento antirretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, para establecer la seguridad de los medicamentos en pacientes guatemaltecos que acuden a dicha clínica, a través de la detección de reacciones adversas reportadas por el personal de salud. Logrando de esta manera conocer cuáles son aquellas reacciones adversas más frecuentes y/o graves que afectan a los pacientes. Como consecuencia se tendrá atención más eficiente, mejorando la calidad de vida del paciente y disminuyendo costos económicos a la institución.

5. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Identificar las reacciones adversas más frecuentes asociadas a medicamentos en pacientes que inician terapia antirretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.

4.2 Objetivos Específicos

4.2.1. Establecer la frecuencia de los efectos adversos asociados a la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) utilizada por los pacientes como tratamiento de inicio.

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

4.2.3. Analizar la causalidad de las posibles reacciones adversas encontradas mediante el Algoritmo de Causalidad de Karch y Lasagna modificado, utilizado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

4.2.4. Reportar las reacciones adversas más frecuentes al Subcomité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt utilizando las hojas de notificación espontánea.

6. MATERIALES Y METODOS

6.1 UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes que iniciaron Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, durante un periodo de 4 meses (de abril a julio 2012).

6.2 MATERIALES

6.2.1 Recursos humanos:

- Investigadora: Surama Carolina Méndez González.
- Asesora: MSc. Maria Alejandra Ruiz.
- Coasesores: Licda. Greisy Sánchez y Dr. Carlos Mejía.
- Revisora: MSc. Eleonora Gaitán Izaguirre.
- Asesoría en el diseño y análisis estadístico: Lic. André Chocó

6.2.2 Recursos Institucionales:

- Centro de Documentación de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia DEDOBF.
- Unidad de Informática y Biometría, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.
- Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.
- Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica -SECOTT-.

6.2.3 Recursos materiales:

- Papelería y útiles de escritorio.
- Bibliografía de referencia.
- Computadora, impresora, cartuchos de tinta.
- Ficha técnica de recolección de datos.
- Boleta de Notificación Espontánea.
-

6.3 METODOLOGÍA

Procedimiento:

- Se realizó una revisión bibliográfica relacionada con el tema.

- Se realizó un estudio de tipo descriptivo - prospectivo, el cual consistió en varias fases:

Fase I:

- Se procedió a elaborar la ficha de recolección para obtener los datos generales y basales del paciente que aceptó participar en el estudio. Se dejó constancia de su voluntad a participar por medio de un consentimiento informado.

Fase II:

- Se realizó una entrevista a los pacientes por medio de una serie de preguntas que ayudaron a conocer la aparición de reacciones adveras, magnitud de la reacción, y toda la información necesaria para analizar la causalidad mediante el algoritmo de Karch y Lasagna, al mes de haber iniciado el esquema de tratamiento antirretroviral y luego al 3er mes.

Fase III:

- Las reacciones adversas encontradas fueron clasificadas por gravedad según los grados I, II, III y IV aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Luego se analizaron por el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado, el cual es utilizado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, a la vez se llenó una boleta de notificación espontánea y se trasladó al SECOTT, centro de farmacovigilancia centinela del Hospital Roosevelt.

6.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

- **Tipo de investigación:** Descriptivo- prospectivo.

- **Muestreo**: Por conveniencia, se tomaron los casos que cumplieron los criterios de inclusión y dieron su consentimiento para participar en la investigación y que iniciaron esquema de tratamiento antirretroviral (ARV) en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt

durante los meses de abril a julio del 2012, teniendo un total de 60 pacientes.

- **Diseño de análisis estadístico:**

  - Los datos se organizaron y resumieron por medio de frecuencias absolutas y relativas en tablas y gráficas.

- **Interpretación de los datos:**

  - Los efectos adversos se catalogaron por gravedad según la clasificación de Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), los cuales son aprobados internacionalmente.

- **Criterios de inclusión**:
  - Pacientes que iniciaron Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt en los meses de abril a julio del 2012.
  - Pacientes de 18 años en adelante.

- **Criterios de exclusión:**
  - Pacientes que no están de acuerdo en participar en el estudio.
  - Pacientes que no asistan a la segunda cita.
  - Pacientes con traslado a otros hospitales para su seguimiento.
  - Paciente embarazada en el transcurso del estudio, por cambio de esquema.
  - Paciente con resistencia a alguno o varios medicamentos del esquema lo que conlleva al cambio del mismo.

7. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos en el estudio descriptivo de 60 pacientes de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt en forma de tablas y gráficas obtenidos de abril a octubre del 2012. Dando soporte a los resultados principales según los objetivos propuestos en la investigación.

En la **Tabla no.1** se presentan los resultados obtenidos sobre las variables sociodemográficas y clínicas que describen a los pacientes en estudio. El género masculino se presentó en un (65%). El promedio de edad de los pacientes en estudio fue de 34.4 años. Siendo el 40% de pacientes más afectados entre las edades de 27 a 34 años. El 35% de los pacientes refirió tener poca o nula formación académica. Solamente el 3% posee estudios universitarios. La mayoría de los pacientes (55%) viven en el departamento de Guatemala.

Tabla No. 1 Descripción de las variables sociodemográficas de los pacientes (n=60)

Variables Sociodemográficas	Resultado de laboratorio	No. de pacientes	%
Género	Femenino	21	35
	Masculino	39	65
Edad	(18 a 26)	13	22
	(27 a 34)	24	40
	(35 a 42)	10	17
	(43 a 50)	6	10
	(51 a 58)	7	11
Nivel Académico	Analfabeta	13	22
	Primaria incompleta	8	13
	Primaria completa	16	27
	Básicos	12	20
	Diversificado	9	15
	Universitario	2	3
Procedencia Geográfica	Guatemala	33	55
	Escuintla	8	13
	Santa Rosa	4	7
	Alta Verapaz	4	7
	Jutiapa	2	3
	Otros	9	15

Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012.

Respecto a los pacientes, el 60% (ver **tabla no. 2**) se encontraba por debajo de los 200 CD4. El 40% de los pacientes reportaron tener más de 100,000 copias/mL de virus en sangre y el 38% menos de 50,000 copias/mL antes de iniciar con el TARGA.

Tabla No. 2 Descripción de las variables clínicas de los pacientes (n=60)

Variables Clínicas	Resultado de laboratorio	No. de pacientes	%
Conteo Basal de Linfocitos (cel/µL)	1-200 CD4	36	60
	201 a 499 CD4	20	33
	Más de 500 CD4	4	7
Último conteo de carga viral	Menos de 50,000	23	38
	50,000 - 100,000	13	22
	Más de 100,000	24	40

Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012. CD4: Linfocitos T4.

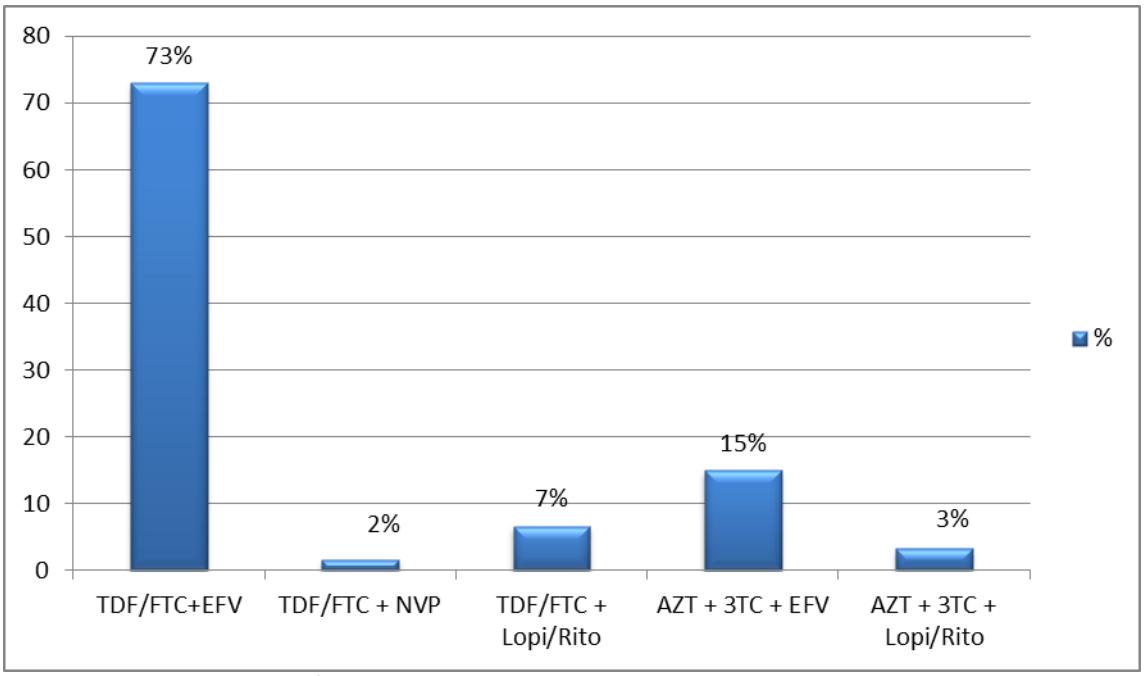
En la Tabla no. 3 y gráfica 1 y 2 se presenta la descripción de pacientes según esquema de tratamiento de inicio y género. Los esquemas más usados fueron, TDF/FTC + EFV y TDF/FTC + Lopi /Rito (73%) y (15%) respectivamente. El sexo masculino se presentó con mayor porcentaje en cada uno de los esquemas.

Tabla No. 3 Total de pacientes según esquema de tratamiento y género

ESQUEMA DE TRATAMIENTO				GENERO			
Grupos	**Medicamentos**	**Total de pacientes**	**%**	**Femeninos**	**%**	**Masculinos**	**%**
Esquema 1	TDF/FTC+EFV	44	73	18	41	26	59
Esquema 2	TDF/FTC + NVP	1	2	0	0	1	100
Esquema 3	TDF/FTC + Lopi/Rito	4	7	1	25	3	75
Esquema 4	AZT + 3TC + EFV	9	15	2	22	7	78
Esquema 5	AZT + 3TC + Lopi/Rito	2	3	0	0	2	100
	Total	**60**	100%	**21**	35%	**39**	65%

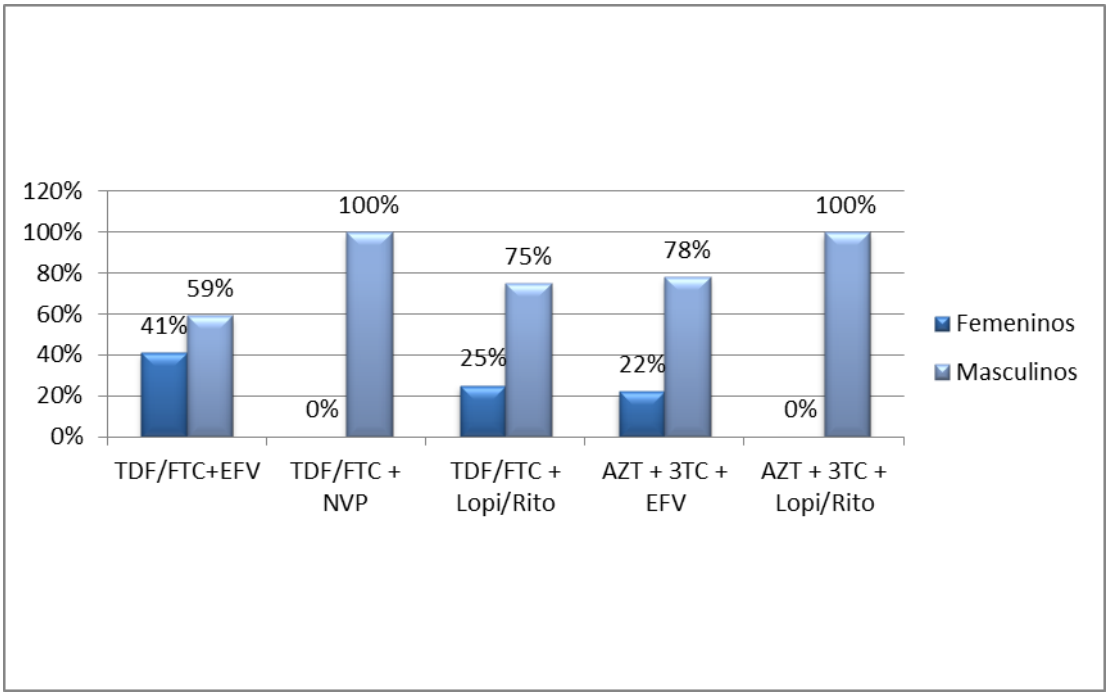
Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012. **TDF/FTC+EFV:**tenofovir / emtricitabina + efavirenz; **TDF/FTC + NVP:** tenofovir / emtricitabina + nevirapina; **TDF/FTC + Lopi/Rito:** tenofovir / emtricitabina + Lopinavir / ritonavir; **AZT + 3TC + EFV:** zidovudina + lamivudina + efavirenz; **AZT + 3TC + Lopi/Rito:**zidovudina + lamivudina + Lopinavir / ritonavir. %: Porcentaje.

Gráfica No. 1 Porcentaje de pacientes según esquema de tratamiento de inicio utilizado.



Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre 2012.
TDF/FTC+EFV: tenofovir / emtricitabina + efavirenz; **TDF/FTC + NVP:** tenofovir / emtricitabina + nevirapina; **TDF/FTC + Lopi/Rito:** tenofovir / emtricitabina + Lopinavir / ritonavir; **AZT + 3TC + EFV:** zidovudina + lamivudina + efavirenz; **AZT + 3TC + Lopi/Rito:** zidovudina + lamivudina + Lopinavir / ritonavir. %: Porcentaje.

Gráfica No. 2 Porcentaje de pacientes según esquema de tratamiento de inicio y género



Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012.
TDF/FTC+EFV:tenofovir / emtricitabina + efavirenz; **TDF/FTC + NVP:**tenofovir / emtricitabina + nevirapina; **TDF/FTC + Lopi/Rito:**tenofovir / emtricitabina + Lopinavir / ritonavir; **AZT + 3TC + EFV:**zidovudina + lamivudina + efavirenz; **AZT + 3TC + Lopi/Rito:**zidovudina + lamivudina + Lopinavir / ritonavir. %: Porcentaje.

Del total de pacientes (60), el 88% (53) presentó reacciones adversas. Los esquemas que presentaron mayor frecuencia de reacciones adversas fueron TDF/FTC + EFV y AZT + 3TC + EFV siendo estos los esquemas más utilizados.

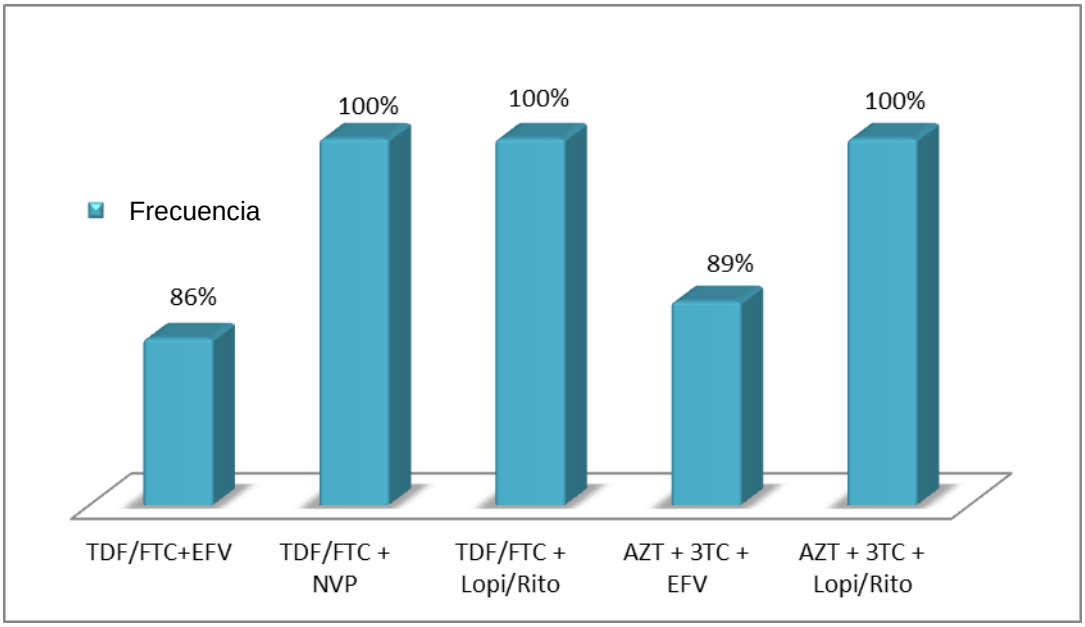
Tabla No.4 Frecuencia de pacientes que presentaron reacciones adversas según el esquema de tratamiento de inicio

Grupos	Medicamentos por esquema	Total de pacientes	Pacientes que presentaron reacciones adversas	Frecuencia %
Esquema 1	TDF/FTC+EFV	44	38	86%
Esquema 2	TDF/FTC + NVP	1	1	100%
Esquema 3	TDF/FTC + Lopi/Rito	4	4	100%
Esquema 4	AZT + 3TC + EFV	9	8	89%
Esquema 5	AZT + 3TC + Lopi/Rito	2	2	100%
	Total	**60**	**53**	**88%**

Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012.

TDF/FTC+EFV:tenofovir / emtricitabina + efavirenz; **TDF/FTC + NVP:**tenofovir / emtricitabina + nevirapina; **TDF/FTC + Lopi/Rito:**tenofovir / emtricitabina + Lopinavir / ritonavir; **AZT + 3TC + EFV:**zidovudina + lamivudina + efavirenz; **AZT + 3TC + Lopi/Rito:**zidovudina + lamivudina + Lopinavir / ritonavir. %: Porcentaje.

Gráfica No. 3 Frecuencia de pacientes que presentaron reacciones adversas según el esquema de tratamiento de inicio



Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012.
TDF/FTC+EFV:tenofovir / emtricitabina + efavirenz; **TDF/FTC + NVP:**tenofovir / emtricitabina + nevirapina; **TDF/FTC + Lopi/Rito:**tenofovir / emtricitabina + Lopinavir / ritonavir; **AZT + 3TC + EFV:**zidovudina + lamivudina + efavirenz; **AZT + 3TC + Lopi/Rito:**zidovudina + lamivudina + Lopinavir / ritonavir.

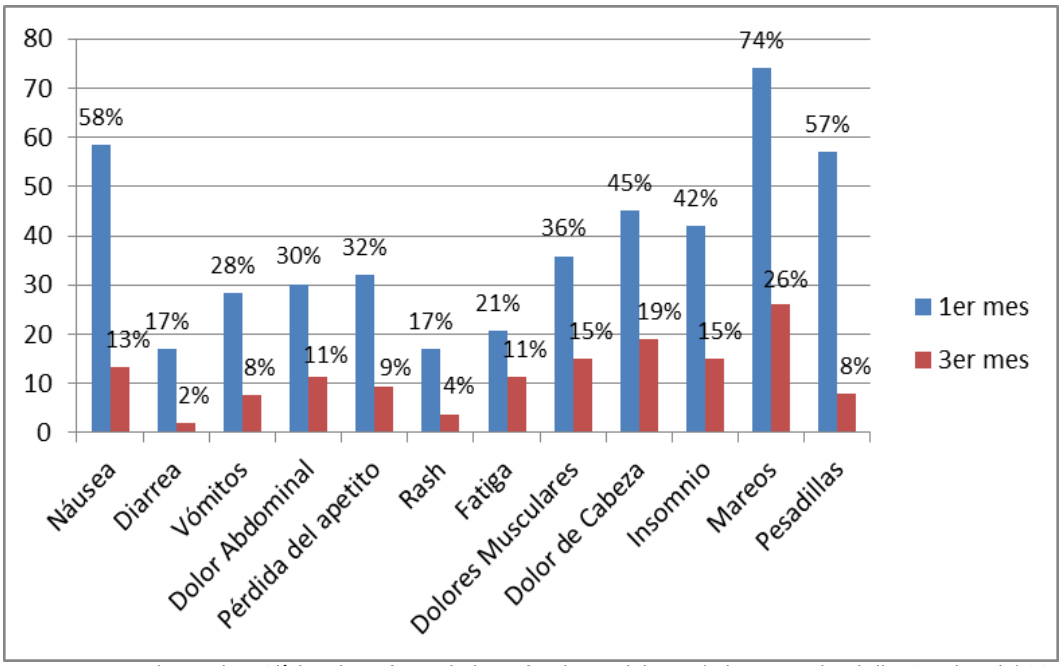
Las reacciones adversas presentadas en 53 de los 60 pacientes disminuyeron conforme pasó el tiempo. Esto se determinó al hacer una entrevista a los pacientes al mes de haber iniciado el esquema de tratamiento antirretroviral y luego al 3er mes, con la finalidad de evaluar las reacciones adversas a estos fármacos. Los mareos disminuyeron de 74% a 26%, las pesadillas de 57% a 8%, las náusea de 58% a 13%, el dolor de cabeza de 45% a 19%, estas fueron las más representativas. (Ver **tabla no. 5 y gráfica 4**)

Tabla No. 5 Reacciones adversas manifestadas en los 53 pacientes según el tiempo transcurrido con el uso de los 5 esquemas de tratamiento de inicio

Reacción Adversa	Evolución de la reacción adversa			
Aparato/Sistema	al mes	%	al 3er mes	%
Gastrointestinales				
Náusea	31	58	7	13
Diarrea	9	17	1	2
Vómitos	15	28	4	8
Dolor Abdominal	16	30	6	11
Pérdida del apetito	17	32	5	9
Dermatológico				
Rash	9	17	2	4
Neuromusculares				
Fatiga	11	21	6	11
Dolores Musculares	19	36	8	15
Sis. Nervioso Central				
Dolor de Cabeza	24	45	10	19
Insomnio	22	42	8	15
Mareos	39	74	14	26
Pesadillas	30	57	4	8

Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012. %: Porcentaje.

Gráfica No. 4 Porcentaje de reacciones adversas manifestadas en los 53 pacientes según el tiempo transcurrido con el uso de los 5 esquemas de tratamiento de inicio



Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012.

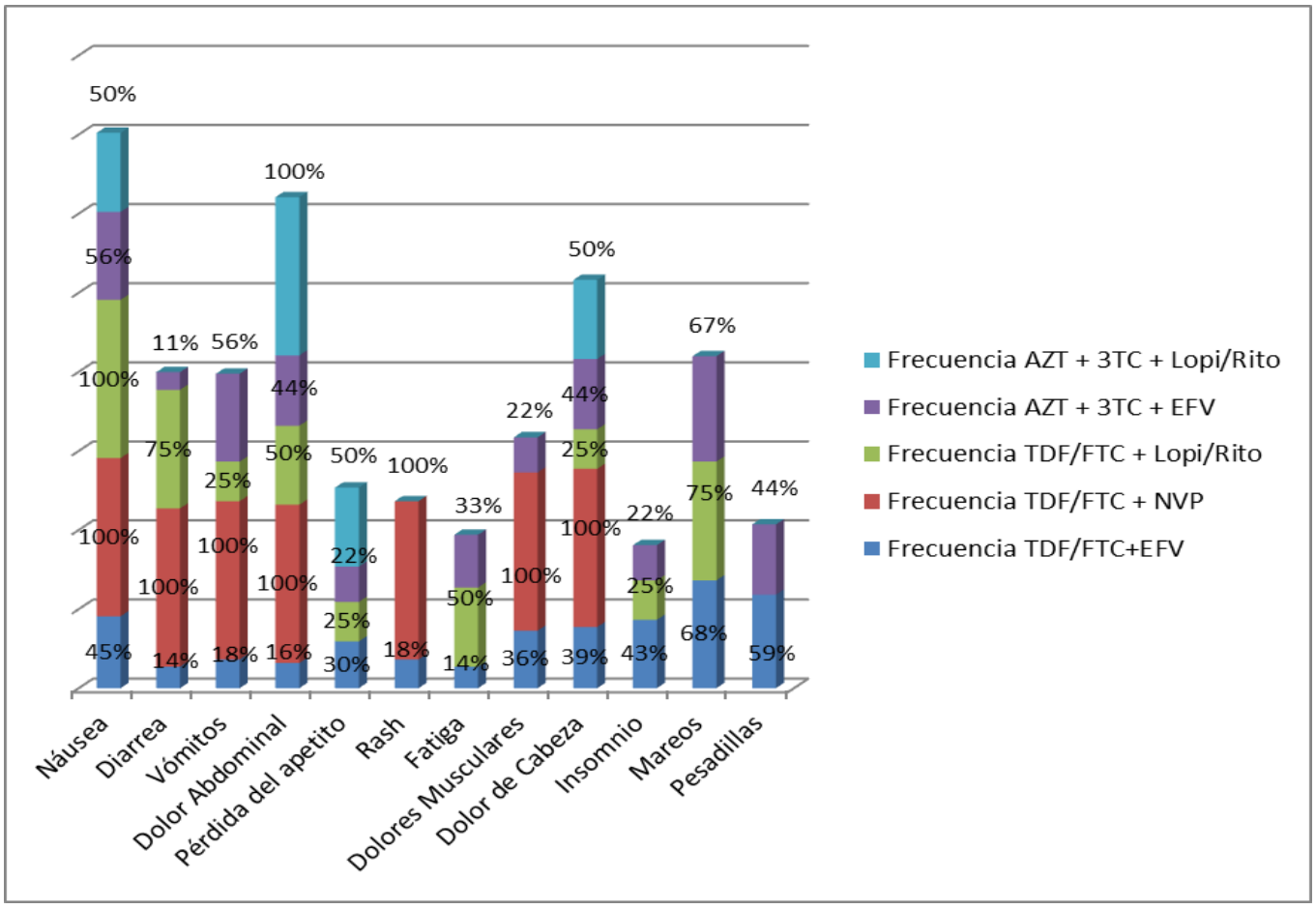
Tabla No. 6 Frecuencia de reacciones adversas presentadas por cada uno de los 5 esquemas de tratamiento de inicio

Reacción Adversa	TDF/FTC+EFV		TDF/FTC + NVP		TDF/FTC + Lopi/Rito		AZT + 3TC + EFV		AZT + 3TC + Lopi/Rito	
Aparato/Sistema	**Total**	**Frec**	**Total**	**Frec**	**Total**	**Frec**	**Total**	**Frec**	**Total**	**Frec**
Gastrointestinales										
Náusea	20	45%	1	100%	4	100%	5	56%	1	50%
Diarrea	6	14%	0	0%	3	75%	1	11%	0	0%
Vómitos	8	18%	1	100%	1	25%	5	56%	0	0%
Dolor Abdominal	7	16%	1	100%	2	50%	4	44%	2	100%
Pérdida del apetito	13	30%	0	0%	1	25%	2	22%	1	50%
Dermatológico										
Rash	8	18%	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%
Neuromusculares										
Fatiga	6	14%	0	0%	2	50%	3	33%	0	0%
Dolores Musculares	16	36%	1	100%	0	0%	2	22%	0	0%
Sis. Nervioso Central										
Dolor de Cabeza	17	39%	1	100%	1	25%	4	44%	1	50%
Insomnio	19	43%	0	0%	1	25%	2	22%	0	0%
Mareos	30	68%	0	0%	3	75%	6	67%	0	0%
Pesadillas	26	59%	0	0%	0	0%	4	44%	0	0%

Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012.

El rash se observó en los pacientes que tomaron los esquemas TDF/FTC + EFV y TDF/FTC + NVP en un 18% y 100% respectivamente. Las pesadillas fueron reportadas por los pacientes que tomaron los esquemas TDF/FTC + EFV en un 59% y AZT + 3TC + EFV en un 44%. El esquema que posee frecuencia más alta de pesadillas es el que combina TDF/FTC con EFV. (Ver **tabla no. 6 y gráfica no. 5**)

Gráfica No. 5 Frecuencia de reacciones adversas presentadas por cada uno de los 5 esquemas de tratamiento de inicio



Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012.
TDF/FTC+EFV:tenofovir / emtricitabina + efavirenz; **TDF/FTC + NVP:**tenofovir / emtricitabina + nevirapina; **TDF/FTC + Lopi/Rito:**tenofovir / emtricitabina + Lopinavir / ritonavir; **AZT + 3TC + EFV:**zidovudina + lamivudina + efavirenz; **AZT + 3TC + Lopi/Rito:**zidovudina + lamivudina + Lopinavir / ritonavir.

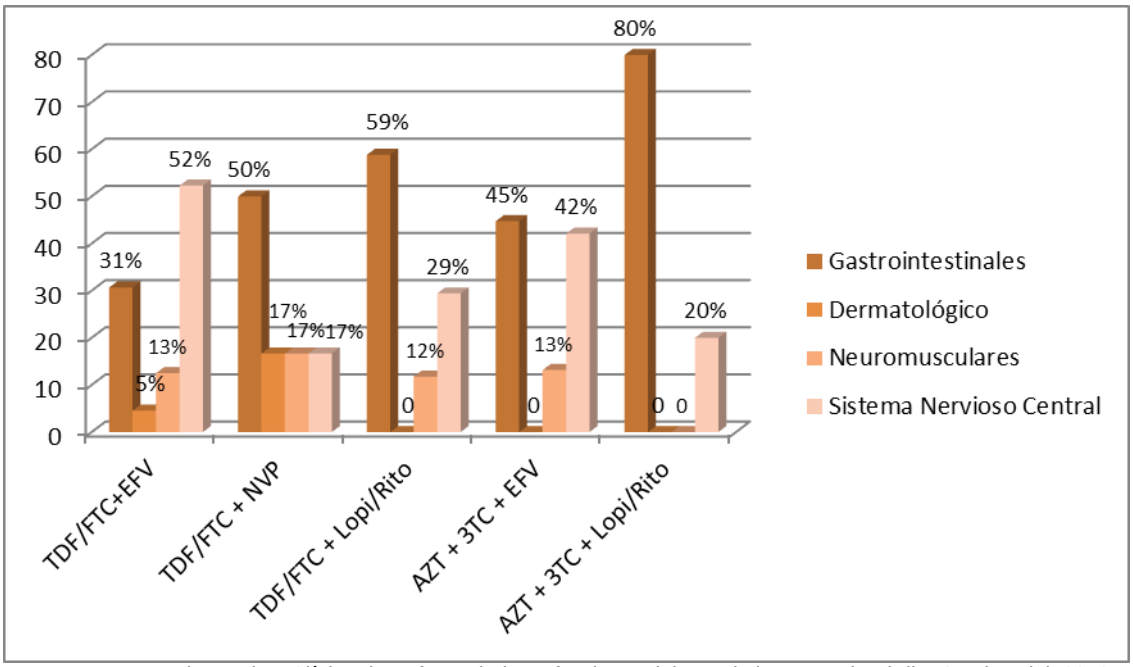
Los problemas gastrointestinales con mayor porcentaje se observaron con el esquema AZT + 3TC + Lopi/Rito (80%), seguido del esquema TDF/FTC + Lopi /Rito (59%). Con respecto a las reacciones adversas del Sistema Nervioso Central (SNC) se reporta el 52% con TDF/FTC + EFV y con AZT +3TC + EFV el 42%, los únicos esquemas que tienen el antirretroviral EFV. (ver **tabla No. 7 y gráfica No.6**).

Tabla No. 7 Porcentaje de las reacciones adversas según aparatos o sistemas afectados por los diferentes esquemas de tratamiento de inicio

	ESQUEMAS DE TRATAMIENTO									
	TDF/FTC+ EFV		TDF/FTC + NVP		TDF/FTC + Lopi/Rito		AZT + 3TC + EFV		AZT + 3TC + Lopi/Rito	
Aparato/Sistema	**Total**	**%**	**Total**	**%**	**Total**	**%**	**Total**	**%**	**Total**	**%**
Gastrointestinales	54	31	3	50	10	59	17	45	4	80
Dermatológico	8	5	1	17	0	0	0	0	0	0
Neuromusculares	22	13	1	17	2	12	5	13	0	0
Sistema Nervioso Central	92	52	1	17	5	29	16	42	1	20
Total	176	100	6	100	17	100	38	100	5	100

Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012.
TDF/FTC+EFV:tenofovir / emtricitabina + efavirenz; **TDF/FTC + NVP:**tenofovir / emtricitabina + nevirapina; **TDF/FTC + Lopi/Rito:**tenofovir / emtricitabina + Lopinavir / ritonavir; **AZT + 3TC + EFV:**zidovudina + lamivudina + efavirenz; **AZT + 3TC + Lopi/Rito:**zidovudina + lamivudina + Lopinavir / ritonavir.

Gráfica No.6 Porcentaje de las reacciones adversas según aparatos o sistemas afectados por los diferentes esquemas de tratamiento de inicio



Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012.

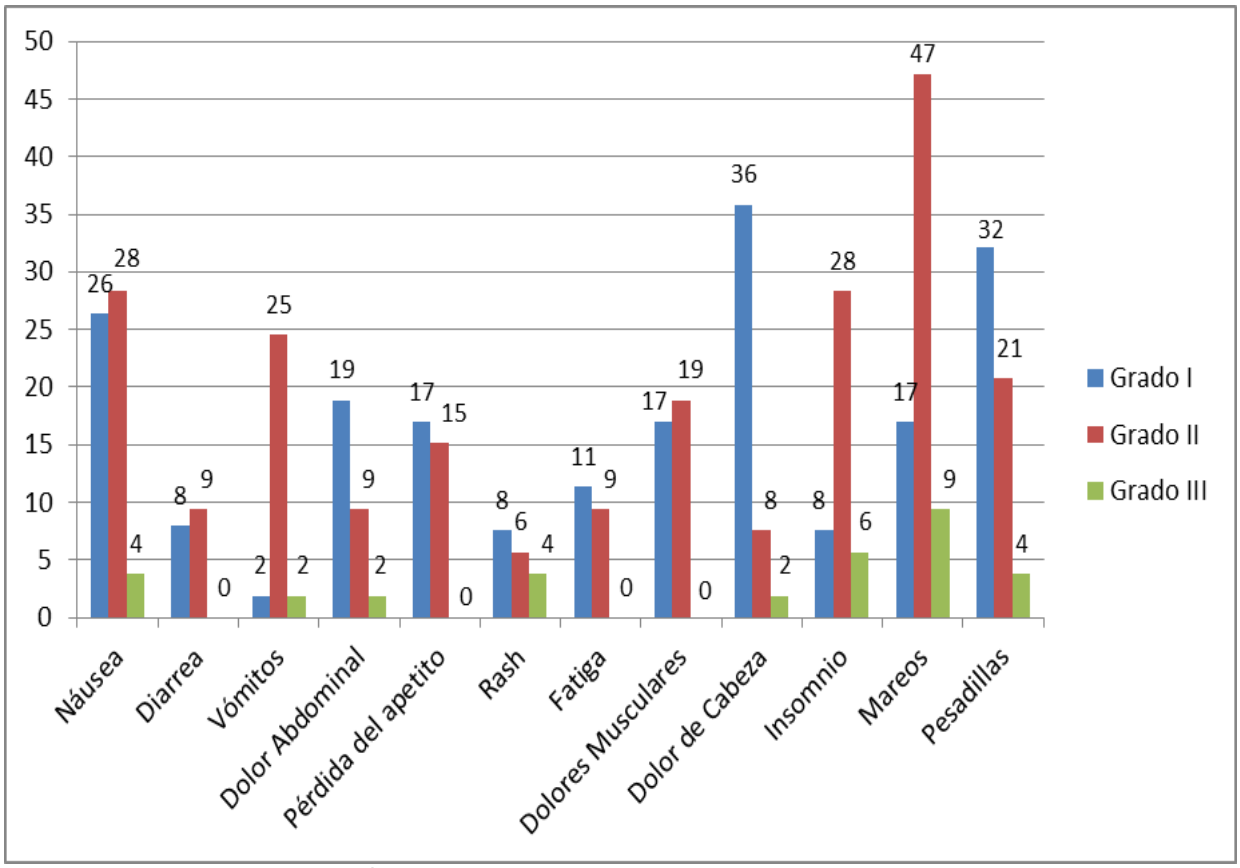
Entre las reacciones de grado II (moderadas), las cuales se presentaron en mayor proporción (49%), se encuentran: mareos 47%, náusea e insomnio 28% cada uno; de grado I (leves) están, dolor de cabeza 36%, pesadillas 32% y náuseas 26%. y de grado III de gravedad (severas), insomnio y mareos el 6 % y 9% respectivamente. No se reportaron de grado IV (muy severas). (Ver **Tabla No. 8 y Gráfica No.7**)

Tabla No. 8 Porcentaje de las reacciones adversas reportadas por los pacientes al inicio del tratamiento antirretroviral y su respectiva clasificación según el grado de gravedad

Reacción Adversa			GRADO DE GRAVEDAD					
Aparato/Sistema	No. De Reacciones	%	Grado I	%	Grado II	%	Grado III	%
Gastrointestinales								
Náusea	31	13	14	26	15	28	2	4
Diarrea	9	4	4	8	5	9	0	0
Vómitos	15	6	1	2	13	25	1	2
Dolor Abdominal	16	7	10	19	5	9	1	2
Pérdida del apetito	17	7	9	17	8	15	0	0
Dermatológicos								
Rash	9	4	4	8	3	6	2	4
Neuromusculares								
Fatiga	11	5	6	11	5	9	0	0
Dolores Musculares	19	8	9	17	10	19	0	0
Sis. Nervioso Central								
Dolor de Cabeza	24	10	19	36	4	8	1	2
Insomnio	22	9	4	8	15	28	3	6
Mareos	39	16	9	17	25	47	5	9
Pesadillas	30	12	17	32	11	21	2	4

Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012.
Grado I: Leve. No interfiere con las actividades normales; **Grado 2:** Moderado. Interfiere con lo reacción de ciertas actividades, pero responde o lo terapia sintomática o al reposo; **Grado 3**: Severo. Limita significativamente la capacidad para las actividades cotidianas o de lo terapia; **Grado 4:** Muy Severa. Incapacidad del sujeto a pesar de la terapia sintomática. Requiere hospitalización.

Gráfica No. 7 Porcentaje de las reacciones adversas reportadas por los pacientes al inicio del tratamiento antirretroviral y su respectiva clasificación según el grado de gravedad



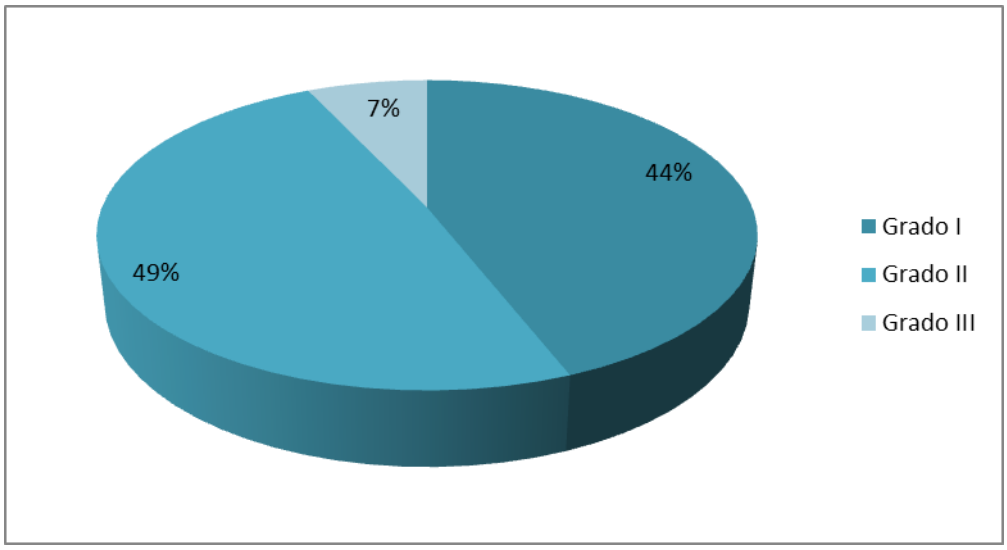
Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012.

Tabla No. 9 Clasificación de reacciones adversas por gravedad según FDA

Grado de gravedad	No. de Casos	%
Grado I	107	44
Grado II	119	49
Grado III	17	7

Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012.

Gráfica No. 8 Clasificación de reacciones adversas por gravedad según FDA



Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012.
Grado I: Leve. No interfiere con las actividades normales; **Grado 2:** Moderado. Interfiere con la reacción de ciertas actividades, pero responde o la terapia sintomática o al reposo; **Grado 3**: Severo. Limita significativamente la capacidad para las actividades cotidianas o de la terapia; **Grado 4:** Muy Severa. Incapacidad del sujeto a pesar de la terapia sintomática. Requiere hospitalización.

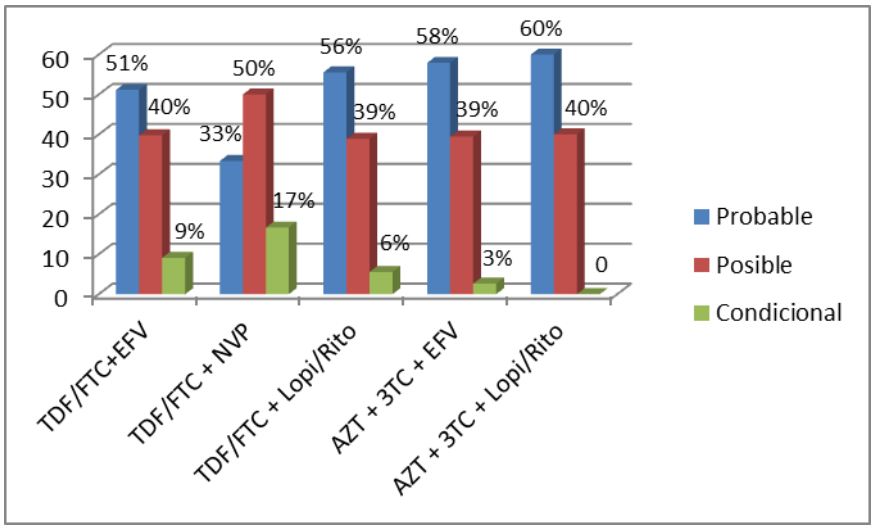
Los 5 esquemas de tratamiento de inicio presentaron reacciones adversas con relación de causalidad según el algoritmo de Karch y Lasagna. (Probables, posibles). (Ver **Tabla No. 10 y Gráfica No. 9**)

Tabla No. 10 Total de reacciones adversas asociadas al uso de los 5 esquemas de tratamiento de inicio según el algoritmo de Karch y Lasagna

Esquema	Medicamentos por esquema	Probable	%	Posible	%	Condicional	%
Esquema 1	**TDF/FTC+EFV**	90	51	70	40	16	9
Esquema 2	**TDF/FTC + NVP**	2	33	3	50	1	17
Esquema 3	**TDF/FTC + Lopi/Rito**	10	56	7	39	1	6
Esquema 4	**AZT + 3TC + EFV**	22	58	15	39	1	3
Esquema 5	**AZT + 3TC + Lopi/Rito**	3	60	2	40	0	0

Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012.
TDF/FTC+EFV:tenofovir / emtricitabina + efavirenz; **TDF/FTC + NVP:**tenofovir / emtricitabina + nevirapina; **TDF/FTC + Lopi/Rito:**tenofovir / emtricitabina + Lopinavir / ritonavir; **AZT + 3TC + EFV:**zidovudina + lamivudina + efavirenz; **AZT + 3TC + Lopi/Rito:**zidovudina + lamivudina + Lopinavir / ritonavir.

Gráfica No. 9 Porcentaje de reacciones adversas asociadas al uso de los 5 esquemas de tratamiento de inicio según el algoritmo de Karch y Lasagna



Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012. **TDF/FTC+EFV:**tenofovir / emtricitabina + efavirenz; **TDF/FTC + NVP:**tenofovir / emtricitabina + nevirapina; **TDF/FTC + Lopi/Rito:**tenofovir / emtricitabina + Lopinavir / ritonavir; **AZT + 3TC + EFV:**zidovudina + lamivudina + efavirenz; **AZT + 3TC + Lopi/Rito:**zidovudina + lamivudina + Lopinavir / ritonavir.

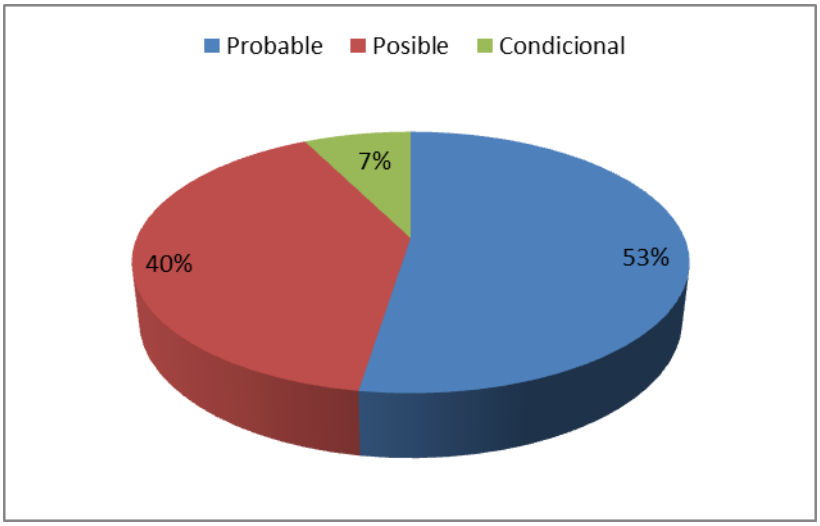
Al ser evaluadas las reacciones adversas asociadas a los 5 esquemas de tratamiento antirretroviral según su causalidad, mediante el algoritmo de Karch y Lasagna se confirmó que 53% eran probables, 40% posibles y 7% condicionales. (Ver **Tabla No. 11 y Gráfica No. 10**).

Tabla No. 11 Reacciones adversas según relación de causalidad evaluada por medio del algoritmo de Karch y Lasagna modificado

Relación de Causalidad	Frecuencia	%
Probable	127	53%
Posible	97	40%
Condicional	18	7%

Fuente: Datos experimentales.

Gráfica No. 10 Porcentaje de reacciones adversas según relación de causalidad evaluada por medio del algoritmo de Karch y Lasagna modificado



Fuente: Datos experimentales, Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Abril a Octubre del 2012.

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados del estudio descriptivo-prospectivo realizado en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, fueron obtenidos durante un periodo de 6 meses, comprendidos desde abril a octubre del 2012. El universo del estudio lo constituyeron los pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral (ARV) durante un periodo de 4 meses (de abril a julio 2012), a los cuales se entrevistó al mes de haber iniciado el esquema de tratamiento antirretroviral y luego al 3er mes, con la finalidad de evaluar las reacciones adversas a estos fármacos. De los 119 pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral durante los meses de abril a julio del 2012, se entrevistaron un total de 60 pacientes, debido a que estos cumplieron con los criterios de inclusión y dieron su consentimiento para participar en la investigación.

Se elaboró la ficha de recolección de datos en la cual se obtuvieron los datos generales y basales (antes de iniciar el TARGA) del paciente que aceptó participar en el estudio. Dejando constancia de su voluntad a participar por medio de un consentimiento informado. Luego se realizó una entrevista a cada paciente. Al realizarles la entrevista a los pacientes por medio de una serie de

preguntas, estas ayudaron a conocer la aparición de reacciones adveras, magnitud de la reacción, y toda la información necesaria para analizar la causalidad mediante el algoritmo de Karch y Lasagna, al mes de haber iniciado el esquema de tratamiento antirretroviral y luego al 3er mes.

Para completar la información de los pacientes se pudo acceder a las historias clínicas y obtener una información veraz del estado del paciente que se corroboró con las entrevistas realizadas al inicio del tratamiento antirretroviral, al 1er mes y al 3er mes de tomarlo. La entrevista que se mantuvo con los pacientes fue de mucha ayuda para registrar las reacciones adversas que manifestaron ante el tratamiento que posteriormente se analizaron por medio del algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado.

Análisis de las variables sociodemográficas y clínicas de los 60 pacientes:

Del total de pacientes incluidos en el estudio, el 35% pertenece al género femenino y el 65% al género masculino (ver **Tabla No.1**). Esto se debe a que no se tomaron en cuenta para el estudio a mujeres embarazadas, lo que aumentaría el porcentaje de género femenino. Por su parte, el reporte de Notificación de Casos del CNE, desde 1984 acumulados hasta septiembre del 2010, informa sobre 22,647 personas con VIH, de las cuales 7,761 son casos de VIH y 14,802 casos de VIH avanzado. Del total de casos notificados, el 38% representa al sexo femenino (8,553) y el 62% al sexo masculino (14,068), lo que significa que por cada mujer hay aproximadamente dos hombres con VIH (CNE-MSPAS, 2010). Algunos estudios sugieren que la variación en la razón de masculinidad de la epidemia (3.5 en la década de los años 80; 2 en 2003 y 2.29 en diciembre de 2008) indica una clara tendencia hacia la feminización de la epidemia (Banco Mundial, 2006), aunque el aumento de la detección en mujeres refleja un énfasis mucho mayor en los esfuerzos nacionales de tamizaje en mujeres embarazadas, que en hombres.

El promedio de edad de los pacientes en estudio fue de 34.4 años. Siendo el 40% de pacientes más afectados entre las edades de 27 a 34 años (ver **Tabla**

No.1). Esto concuerda con el análisis por grupos de edad de los casos notificados acumulados desde 1984 hasta 2009, en donde se evidencia que la población más afectada se encuentra entre los 25 a 34 años de edad, con un 36.16% (casi el doble del grupo comprendido entre 15 a 24 años, en quienes el porcentaje alcanza un 19.86). La relevancia de la identificación en personas de estos grupos de edad, radica en la importancia de las acciones de prevención dirigidas a adolescentes y jóvenes, considerando que la enfermedad se manifiesta 7 a 8 años después de la infección, lo que puede significar que la transmisión de la infección esté ocurriendo entre los 17 y 21 años de edad (Objetivos del milenio, 2010).

El nivel académico es un factor importante que puede influir en la comprensión de la enfermedad y el tratamiento; en especial en la adherencia al tratamiento y los métodos de prevención para evitar el contagio de otros o la reinfección. En este estudio, el 22% de los pacientes refieren no saber leer y escribir por lo que se clasificaron en el grupo analfabeta. El 27% cuenta con primaria completa y solo el 3% refiere tener formación superior universitaria.

El 55% de los pacientes procedían geográficamente del departamento de Guatemala situado en la región central del país o región I , esto debido a que la Clínica de Enfermedades Infecciosas del hospital Roosevelt donde se realizó el estudio está ubicada en este departamento y muchos de los hospitales nacionales de los departamentos refieren a los pacientes a esta clínica. Le sigue Escuintla con el 13%, el cual está situado al sur-centro del país en la región V, y los departamentos de Santa Rosa ubicado en la región IV o región sudeste del país y Alta Verapaz situado en la región II o región norte del país con 7% cada uno (ver **Tabla No. 1**).

La clasificación de la infección por VIH, está basada en las condiciones clínicas que presentan los pacientes y en el recuento de CD4, los cuales sirven como criterios para iniciar tratamiento antirretroviral además de la identificación de riesgos de infecciones oportunistas. El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social utiliza la tabla del CDC (Control of deseases center 1,993),

que combina los resultados clínicos con los del recuento de CD4 para decidir el inicio de la terapia antirretroviral (Manual de tratamiento ARV, 2012). El conteo basal de linfocitos CD4 se dividió según esta categoría en 1-200 CD4 (60%), 201 a 499 CD4 (33%) y mayor a 500 CD4 (7%) (ver **Tabla no.2**). Esto indica que el 60% de los pacientes se encontraba por debajo de los 200 CD4 siendo este el marcador principal de riesgo de progresión clínica de la infección VIH-1 y necesidad de TARGA (Guía Gesida ARV, 2012). En cuanto al conteo de carga viral (CV), término que se emplea para referirse a la cantidad del virus de VIH en sangre, se observa en la **Tabla No. 2** que el 40% de los pacientes reportaron tener más de 100,000 copias/mL de virus en sangre y el 38% menos de 50,000 copias/mL antes de iniciar con el TARGA. Se espera la supresión de número de copias/mL al empezar a tomar el TARGA de modo rápido y duradero.

Descripción de pacientes según esquema de tratamiento de inicio y frecuencia de reacciones adversas:

El TARGA se clasifica en esquema de 1ra línea y de 2da línea. El de 1ra línea está conformado por 2 nucléosidos/ nucleótido de la transcriptasa inversa y 1 inhibidor no nucleosido de la transcriptasa inversa y los de segunda línea requieren del uso de los inhibidores de proteasa. En esta investigación se estudiaron a los pacientes que comenzaron TARGA por lo que iniciaron con esquemas de tratamiento de 1ra línea, en algunos casos se utilizaron los medicamentos lopinavir + ritonavir debido a que estos pacientes presentaron mutaciones reveladas en el reporte de genotipo. Como lo menciona la Guía Gesida ARV, 2012 es importante hacer una valoración individualizada del momento de inicio del TARGA y de los fármacos que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones.

Como se observa en la **Tabla No. 3** de los 60 pacientes que participaron en el estudio, 44 (73%) tomaron TDF/FTC + EFV (Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenz), siendo este esquema de tratamiento el más prescrito por los médicos; 1 (2%) paciente tomó TDF/FTC + NVP (Tenofovir + Emtricitabina +

Nevirapina) el cual fue de sexo masculino, 4 (7%) tomaron TDF/FTC + Lopi /Rito (Tenofovir + Emtricitabina + Lopinavir/Ritonavir), 9 (15%) tomaron AZT + 3TC + EFV (Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz) y del esquema AZT + 3TC + Lopi/Rito (Zidovudina + Lamivudina + Lopinavir/Ritonavir) 2 (3%). Presentándose el sexo masculino con un mayor porcentaje en cada uno de los esquemas (ver **gráfica No. 2**).

Se ha manifestado un espectro cada vez mayor de efectos secundarios asociados al tratamiento antirretroviral, así como una elevada incidencia de los mismos. Recientemente, se ha estimado que hasta el 70% de los pacientes que reciben TARGA experimentan reacciones adversas al tratamiento, y en el 9% de los pacientes estos efectos se pueden clasificar como graves (Fellay, J., y otros 2001). En este estudio de los 60 pacientes que se tomaron en cuenta, el 89% presentaron reacciones adversas.

La mayoría de las reacciones adversas encontradas durante la investigación, son conocidas por la literatura y estudiadas por las diferentes casas farmacéuticas que fabrican los fármacos antirretrovirales; sin embargo, es importante establecer la incidencia 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 diferentes a las de Guatemala. El reconocimiento temprano de las reacciones adversas 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.

En la **Gráfica No. 3** se puede observar la frecuencia de pacientes con reacciones adversas según el esquema de tratamiento de inicio utilizado. El 86% y 89% de los pacientes que tomaron TDF/FTC + EFV y AZT + 3TC + EFV respectivamente, manifestaron tener reacciones adversas. Estos esquemas representan el 88% del total de pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral por lo que estos resultados pueden ser más representativos. Mientras que todos los pacientes que utilizaron los esquemas TDF/FTC + NVP,

TDF/FTC + Lopi /Rito y AZT + 3TC + Lopi/Rito presentaron reacciones adversas. Sin embargo se debe tomar en cuenta que estos últimos esquemas representan solo el 12% del total de pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral por lo que representan la minoría, esto podría influir en los resultados presentados. Por esta razón es necesario realizar estudios específicos con pacientes que utilizan solamente estos esquemas, para obtener información con mayor fiabilidad determinando de esta manera la frecuencia real de aparición de reacciones adversas y su severidad en estos pacientes.

Los porcentajes de reacciones adversas que se presentan a continuación, representan las reacciones adversas referidas por los pacientes al momento de la entrevista durante el 1er mes y el 3er mes de haber tomado el TARGA. Sin embargo al pasar el algoritmo de causalidad estas se clasificaron en probables (53%), posibles (40%) y condicionales (7%) (**ver Grafica No. 10**).

En la **Gráfica No. 4** se observa el porcentaje de reacciones adversas manifestadas en los 53 (88.3%) pacientes según el tiempo transcurrido con el uso de los 5 esquemas de tratamiento de inicio. Tal como se esperaba, las reacciones adversas presentadas disminuyeron conforme pasó el tiempo reportándose de la siguiente manera: mareos disminuyó de 74% a 26%, pesadillas de 57% a 8%, náusea de 58% a 13%, dolor de cabeza de 45% a 19%, esto puede atribuirse a que en los primeros días de tratamiento aparecen las reacciones adversas más rápidas, tanto en el sistema nervioso central como digestivo, hasta que el paciente va tolerando los medicamentos.

En el trabajo de Mocroft *et al.,* queda establecido que la toxicidad del TARGA fue la causa del 58% de los cambios en una cohorte de 556 pacientes, porcentaje que alcanza el 64% en el trabajo de D`Arminio MA *et al.,* en 862 pacientes. Un reciente trabajo español que analiza una cohorte de 401 pacientes, encuentra que los efectos adversos aparecen como causa para suspender o modificar el TARGA en un porcentaje del 46,2% para el tratamiento de inicio, 49,1% para el segundo tratamiento y 47,1% para el

tercero. En esta cohorte, la toxicidad gastrointestinal fue la más frecuente (27,3%) seguida de las alteraciones metabólicas (18,7%) (Escobar, 2005). En esta investigación no se registró ningún cambio de tratamiento, esto pudo deberse a que se estudió a un grupo pequeño de pacientes, por lo que se podría realizar otro estudio con un universo de trabajo más grande y un diseño estadístico que adecuase la determinación de los cambios de esquema provocados por el malestar que sienten los pacientes al presentar reacciones adversas.

En la **Gráfica No. 5** se observa la frecuencia de reacciones adversas manifestadas por cada uno de los 5 esquemas de tratamiento de inicio. Los 5 esquemas presentan como reacción adversa: náusea, dolor abdominal y dolor de cabeza, esto se debe a que en sus esquemas se encuentran medicamentos tales como zidovudina, tenofovir y emtricitabina los cuales se reporta en la literatura que provocan tales efectos.

Como reacción alérgica el rash, se presentó en el 18% de pacientes con TDF/FTC + EFV y también fue presentado en el único paciente con TDF/FTC + NVP. Como se describe en la literatura las reacciones alérgicas ocurren con todos los no nucleósidos análogos de la transcriptasa reversa. La nevirapina puede causar una erupción cutánea en un 15 a 30% de los pacientes, lo que lleva a la interrupción en aproximadamente 5%. La erupción se observa con menos frecuencia durante el tratamiento con efavirenz, donde rara vez los pacientes suspenden el fármaco. La alergia por lo general comienza en la segunda o tercera semana de tratamiento. Cabe mencionar que el esquema TDF/FTC + NVP fue tomado solo por un paciente, por lo que su resultado no es representativo para el estudio. Por esta razón es necesario realizar estudios específicos con pacientes que utilizan solamente este esquema, para obtener información con mayor confiabilidad determinando de esta manera la frecuencia real de aparición de reacciones de hipersensibilidad en la población guatemalteca.

En la literatura se reporta como efecto adverso del efavirenz (EFV) las pesadillas, en este estudio este efecto se observó en el 59% de los pacientes con esquema de TDF/FTC + EFV y en un 44% de los pacientes con AZT + 3TC + EFV.

Los mareos fueron reportados por los pacientes que tomarón 3 de los 5 esquemas de tratamiento: TDF/FTC + EFV en un 68%, AZT + 3TC + EFV en un 67%; y TDF/FTC + Lopi/Rito en un 75%. De igual forma el insomnio lo presentaron los pacientes con los mismos esquemas: TDF/FTC + EFV en un 43%, AZT + 3TC + EFV en un 22% y TDF/FTC + Lopi/Rito en un 25%. Estos efectos adversos se asocian principalmente al uso de EFV. HIV medicine, 2011 refiere que hasta el 40% de los pacientes que incluyen en su tratamiento EFV pueden presentar reacciones adversas en el SNC, principalmente durante los primeros días y semanas de tratamiento como: mareos, insomnio, pesadillas, fluctuaciones del estado de ánimo, depresión, despersonalización, delirios paranoides, confusión e ideación suicida. La interrupción de la terapia se hace necesario en aproximadamente 3% de los pacientes (Hoffmann, C., Rockstroh, J., 2011. P. 266). En esta investigación no se reportó ningún cambio de esquema.

Los porcentajes de las reacciones adversas según aparatos o sistemas afectados por los diferentes esquemas de tratamiento de inicio se presentan en la **Gráfica No. 6 y Tabla No. 7.** En este estudio los problemas gastrointestinales se observaron con mayor porcentaje con los pacientes que utilizaron el esquema AZT + 3TC + Lopi/Rito (80%). Como es mencionado en la literatura, la mayor incidencia de presentar estos efectos la alcanza la zidovudina (4-26 %), así como también la combinación de lopinavir con pequeñas dosis de ritonavir presentando trastornos gastrointestinales, tales como: diarrea (4-16%), náuseas (7-15%), dolor abdominal (4-8%), vómitos (2-5%) y dispepsia (2%) (Lozano, F. y otros). Los cuales fueron presentados con los pacientes en estudio (ver **Gráfica No. 6**). Le sigue el esquema TDF/FTC + Lopi /Rito con 59% y luego con el menor porcentaje de problemas gastrointestinales, está el esquema TDF/FTC + EFV con el 31%. Por los

resultados encontrados en este estudio se puede confirmar lo descrito por Lozano, F. y otros donde refiere que los problemas gastrointestinales son los que con mayor frecuencia ocasionan los antirretrovirales. Con respecto a las reacciones adversas del Sistema Nervioso Central (SNC) se reporta el 52% con TDF/FTC + EFV y con AZT +3TC + EFV el 42%, los únicos esquemas que tienen el antirretroviral EFV.

Comparando las agrupaciones de las reacciones adversas de los 5 esquemas de tratamiento, puede observarse según la **Gráfica No. 6** que los aparatos o sistemas más afectados por estos esquemas de tratamiento fueron el gastrointestinal y el Sistema Nervioso Central (SNC).

Análisis de las reacciones adversas reportadas por los pacientes al inicio del tratamiento antirretroviral y su respectiva clasificación según el grado de gravedad

Los efectos adversos se clasifican por su grado de gravedad según los grados I, II, III y IV, aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), el cual dependerá del tiempo de aparición del efecto adverso y parámetros específicos.

De las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes luego de tomar el tratamiento antirretroviral se obtuvo: un mayor porcentaje de grado I, con respecto al dolor de cabeza 36%, pesadillas 32% y náuseas 26%. Estas se catalogaron como leve, ya que no interfiere con las actividades normales del paciente. Con respecto al grado II se encuentran mareos 47%, náusea e insomnio 28% cada uno. Esto indica que los pacientes respondían a la terapia sintomática o al reposo debido a que tenían un grado de severidad moderada ya que las reacciones adversas interferían con la realización de ciertas actividades, mientras que para el insomnio y mareos el (6 %) y (9%) respectivamente manifestaron grado III de gravedad, limitando

significativamente la capacidad para realizar las actividades cotidianas (ver **Gráfica No. 7**).

De las 242 reacciones adversas registradas, se detectaron 106 de grado I (44%), 119 de grado II (49%) y 17 de grado III (7%), no se detectaron de grado IV. Esto pudo deberse a que son reacciones que se presentan al inicio de la terapia antirretroviral y se sabe que las reacciones adversas que más rápido se detectan son las que muchas veces presentan menos riesgo, mientras que las que se detectan a lo largo de la terapia y con menor incidencia pueden ser las más graves (ver **Gráfica No. 8**).

De acuerdo con su significación clínica se caracterizaron por ser generalmente moderadas (49%). Las reacciones adversas predominantes estuvieron dadas por náusea 13%, dolor de cabeza 10%, Insomnio 9%, mareos 16% y pesadillas 12% (ver **Tabla no. 8**).

Valoración de Causalidad

Se estableció la causalidad entre los medicamentos administrados y las reacciones adversas presentadas en los pacientes, por medio del algoritmo de Karch y Lasagna modificado por el sistema español, utilizado por el Departamento de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. Con este algoritmo se estimó la probabilidad de atribuir a un medicamento la reacción adversa observada, ubicando a las reacciones adversas en categorías probabilísticas e intentando disminuir la ambigüedad de los datos y estimular un uso sensible del reporte espontáneo. Debido a que el TARGA es una combinación de 3 medicamentos diferentes, se realizó una segunda modificación del algoritmo para poder analizar la causalidad de las reacciones adversas por cada medicamento de manera individual. **(ver Anexo no. 3**).

Clasificación de reportes por relación de causalidad de los 5 esquemas de tratamiento

El porcentaje de reacciones adversas asociadas al uso de los 5 esquemas de tratamiento de inicio según el algoritmo de Karch y Lasagna fueron: 51%

probables, 40% posibles y 9% condicionales para el esquema TDF/FTC + EFV; 33% probables, 50% posibles y 17% condicionales para el esquema TDF/FTC + NVP; 56% probables, 39% posibles y 6% condicionales para el esquema TDF/FTC + Lopi /Rito; 58% probables, 39% posibles y 3% condicionales para el esquema AZT + 3TC + EFV, 60% probables y 40% posibles para el esquema AZT + 3TC + Lopi/Rito (ver **Gráfica No.9**).

En 53 de los pacientes (88.3%) se observaron manifestaciones de reacciones adversas; pero al ser evaluadas según su causalidad mediante el algoritmo de Karch y Lasagna se confirmó que 53% eran probables, 40% posibles y 7% condicionales (ver **Gráfica No.10**). Dentro de las características de las reacciones adversas condicionales se pueden mencionar: deficiencia en la información de la historia clínica o una enfermedad previa que no permite definir que sea causada por el uso del medicamento. En la entrevista con el paciente, es necesario obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada sobre alguna otra enfermedad de base que presentará el paciente o algún otro medicamento no mencionado en la historia clínica o en la entrevista.

Es importante mencionar que las reacciones adversas definitivas no se determinaron ya que en ningún caso se retiró el tratamiento y se dio una reexposición del mismo, por lo tanto no se pudo determinar si la reacción adversa era definitoria al utilizar uno de estos medicamentos.

La calidad y la veracidad de la información proporcionada en la entrevista y plasmada en la hoja de recolección de datos (ver anexo No. 2), permitió evaluar la relación de causalidad entre el medicamento y la reacción adversa, y por consiguiente, analizar de mejor manera cada reporte.

Se utilizó para este estudio el método de notificación espontánea como una de las herramientas para vigilar, analizar y reportar la información derivada del uso de los 5 esquemas de tratamiento antirretroviral, utilizados por los pacientes en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Actualmente no se lleva un registro de reacciones adversas presentadas en los pacientes con

esquemas de tratamiento de inicio en la Clínica de Enfermedades Infecciosas. A la fecha solo se han notificado muy pocas reacciones al Subcomité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt. Con el objetivo de tener registros de reacciones adversas asociadas al uso del TARGA, del total de reacciones adversas encontradas se hicieron 66 notificaciones al subcomité, las cuales fueron las más severas o las más frecuentes. Colaborando de esta manera con el Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

9. CONCLUSIONES

1. El 86% y 89% de los pacientes que tomaron TDF/FTC + EFV y AZT + 3TC + EFV, respectivamente manifestaron tener reacciones adversas. Siendo el género masculino el que mayor porcentaje de estas reacciones adversas presentó.

2. En el estudio no se pudieron obtener datos confiables sobre la frecuencia de las reacciones presentadas por los pacientes que utilizaron los esquemas TDF/FTC + NVP, TDF/FTC + Lopi /Rito y AZT + 3TC + Lopi/Rito ya que representaron la minoría de los pacientes.

3. Las reacciones adversas más predominantes están: náusea, dolor de cabeza, Insomnio, mareos y pesadillas.

4. Los 5 esquemas presentaron como reacción adversa: náusea, dolor abdominal y dolor de cabeza. Observándose una disminución en las reacciones adversas conforme el paso del tiempo.

5. Se observó rash únicamente en los pacientes que tomaron los esquemas TDF/FTC + EFV y TDF/FTC + NVP. El esquema TDF/FTC + NVP fue tomado solo por un paciente, por lo que su resultado no fue representativo para ese esquema en el estudio.

6. Las pesadillas fueron reportadas por los pacientes que tomaron los esquemas TDF/FTC + EFV y AZT + 3TC + EFV. Siendo la combinación TDF/FTC con EFV el que presentó frecuencia más alta de pesadillas.

7. Los mareos fueron reportados por los pacientes que tomaron TDF/FTC + EFV, AZT + 3TC + EFV y TDF/FTC + Lopi/Rito. De igual forma el insomnio lo presentaron los pacientes con los mismos esquemas: TDF/FTC + EFV, AZT + 3TC + EFV y TDF/FTC + Lopi/Rito. Estos efectos adversos se asocian principalmente al uso de EFV.

8. Los problemas gastrointestinales con mayor incidencia se observaron con el esquema AZT + 3TC + Lopi/Rito, seguido del esquema TDF/FTC + Lopi /Rito.

9. Los problemas relacionados con el Sistema Nervioso Central (SNC), se reportaron con TDF/FTC + EFV y con AZT +3TC + EFV, los únicos esquemas que tienen el antirretroviral EFV.

10. La gravedad de los efectos adversos en general fue de grado II en su mayoría (moderados), en segundo lugar, leves y por último algunas reacciones adversas severas grado III. No se reportó ninguna de grado IV (muy severa).

11. El 88.3% de los pacientes presentó manifestaciones de reacciones adversas; pero al ser evaluadas según su causalidad mediante el algoritmo de Karch y Lasagna, se confirmó que 53% eran probables, 40% posibles y 7% condicionales.

12. Se notificaron 66 reacciones adversas reportadas por los pacientes. Tomando solamente las que presentaron mayor severidad y frecuencia.

10. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios de farmacovigilancia específicamente para los esquemas TDF/FTC + NVP, TDF/FTC + Lopi /Rito y AZT + 3TC + Lopi/Rito, debido a que en este estudio representaron la minoría de los pacientes y de esta manera obtener información con mayor fiabilidad, para determinar la frecuencia real de aparición de reacciones adversas y su severidad en estos pacientes.

2. Realizar estudios de farmacovigilancia en pacientes con terapia de rescate o en pacientes que ya tienen más tiempo tomando terapia TARGA, para poder detectar la frecuencia de las reacciones adversas a largo plazo.

3. Promover la farmacovigilancia entre todos los profesionales de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, a través de capacitaciones y por medio de la presentación de los resultados obtenidos en esta investigación y anteriores.

4. Realizar una base de datos con las reacciones adversas reportadas por el personal de salud de la clínica. Dando a conocer los resultados de manera periódica al Súb-comite de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt.

5. Dar seguimiento a las notificaciones realizadas por el personal e informar al notificador y personas involucradas sobre el resultado de las notificaciones.

11. REFERECIAS

Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. *Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospechas de reacciones/eventos adversos espontáneos.* Recuperado de http://www.farmacovigilancia.org.mx/media/boletin2.pdfFarmaco-vigilancia. Objetivos y Evaluación inicial. (s.f). Unidad 2 p. 73-78

Asociación Nacional de Farmacovigilancia, *Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospecha de reacciones / eventos adversos espontáneos*. México :Recuperada de http://www.fresenius-kabi.com.mx/pdf/guia_espont.pdf

Banco Mundial (2006). *Reduciendo la vulnerabilidad al VIH/SIDA en Centroamérica. Guatemala: Situación del VIH/sida y respuesta a la epidemia.* Guatemala.

Boletín informativo del centro nacional de prevención ITS/VIH/SIDA. (2007). Actualidad Internacional y Nacional. Recuperado de http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/sida/boletin_cnp_no_1.pdf.

Boletín electrónico latinoamericano. (2012, 1 de febrero). vol.15,(1) p. 14-15. Recuperado de http://www.saludyfarmacos.org/wp-content/files/feb2012.pdf.

Boletín de Farmacovigilancia no. 14 (Septiembre-Noviembre 2006). “Programas de Farmacovigilancia en América Latina”. Recuperado:http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/datafile/cimun/boletines/BOLETIN%2014.pdf

Carrascoza, J. (2008). *Integración de linfocitos T CD4 con el segmento V3 de la glicoproteína 120 presente en el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1.* (Tesis de graduación, Químico). Facultad de ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Cerón, R. (2007). *Diseño e implementación de un programa de Farmacovigilancia en el servicio especializado de atención a*

pacientes con VIH-SIDA, de los servicios de salud de Hidalgo. Instituto de ciencias de la salud Área académica de farmacia, Universidad Autónoma del estado de Hidalgo. México.

Cordón, R. (2010). *Educación para la prevención del VIH/SIDA a estudiantes de primer ingreso en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.* (Tesis de Maestría en Atención Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

De Abajo, F., Madurga, M., Montero, D., y Martìn-Serrano, G. (2003). *La Farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias.* Rev. Pediátrica. Aten Primaria. p. 683-706.

Del Valle, B. (2008). *Farmacovigilancia del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en pacientes del Hospital Roosevelt.* (Estudio Retrospectivo 2004-2007). (Tesis de graduación, Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Elizondo, L. (2002). *Principios Básicos de Salud*. 2da ed.. México D.F.: Limusa, p. 134-135.

Escobar, I. (2005). Efectos secundarios del tratamiento antirretroviral. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doce de Octubre Madrid, España.

Escobar, P. (2010, 14 de julio). Sies Salud. *Boletín de farmacovigilancia*. vol.1(1). Comité de Farmacovigilancia. p. 4, 128-129.

Fauci, AS., Lane, HC. (2008) *Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados.* En: Harrison Principios de Medicina Interna, 17a ed.: McGraw-Hill. Recuperado de http://www.accessmedicine.com

Faus, M., Amariles P., y Martínez, F. (2008). *Atención Farmacéutica. Conceptos, procesos y casos prácticos.* Granada, España: Grupo

de Investigación de Atención Farmacéutica Universidad de Granada. Pp. 139-150.

Fellay, J., Boubaker, K., Ledergerber, B. y cols. (2001) *Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study*. Lancet 2001; 358 p1322-1327.

Gaitán, E., Cerna, L. (2009). *Implementación del programa de Farmacovigilancia en el servicio de consulta Farmacoterapéutica y Toxicológica –SECOTT- en el Hospital Roosevelt.* (Tesis de post-grado). Universidad de Granada España.

García, C., S. (2010). *Elaboración y Validación de un 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. (*Tesis de graduación, Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala. p.135.

García, C. (2011). *Programa de Capacitación acerca de Farmacovigilancia para el personal de salud del Hospital General de Accidentes del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (HGA-IGSS).* (Tesis de graduación, Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

García, D., (2010). *Calidad de vida en personas VIH positivas con lipodistrofia, estrategias de afrontamiento y diferencias de género: Un estudio transcultural.* (Tesis Doctoral). Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Barcelona. España.

Gil, P. y Amell, A. (2008). *La Farmacovigilancia: aspectos generales y metodologico*. Facultad en Salud Pública. Auditoria en Salud.

Gómez, J. (2010). *Evaluación de dos guías educativas acerca de Sexualidad Humana, enfocada a al prevención del VIH/SIDA*;

aplicadas a estudiantes de tercero básico y diversificado del municipio de Zaragoza, Chimaltenango. (Educación Sanitaria). (Tesis de graduación, Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Gonzales, M., Lópera, W. y Arango, A. (2010). *Manual de terapéutica.* 14 ed. Colombia :Corporación para Investigaciones Biológicas. p.632

Guemes, A,.et.al. (1999). *Reacciones Adversas y Problemas Relacionados con los Medicamentos en un Servicio de Urgencias*. Revista Española Salud Pública. Vol. 73: p. 511-518.

Guía Gesida, (2012) Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Guillén, M. (2008). *Prevención en al Infección por VIH/SIDA, una opción de vida. Psicología Científica y Psicología para la Salud*. Revista Electrónica. Recuperado de http://www.redalyc.org/redalyc/pdf/2111/211116129014.pdf .

Herrera, J., Montero, J. (2005). Atención Farmacéutica en Geriatria. España.: Elsevier S.A., p.86

Hoffman, C., Rockstroh, J. y Kamps, B. (2005). *HIV Medicine*. Trad. Reyes, G. México. p.831

Hoffman, C., Rockstroh, J., (2011). *HIV medicine.* Recuperado de: www.hivbook.com. p. 260-266.

INVIMA, (2006, Septiembre-Noviembre). Boletín de Farmacovigilancia, *Programa de Farmacovigilancia en América Latina.* Recuperado http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root//BOLETIN%2014.pdf.

Jiménez, G., Debesa, F., Delgado, B., Avila, J. y Pérez Julián (2006). *El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, seis años de experiencia en l la detección de efectos adversos.* Rev. Cubana Farm. 40(1). Cuba: Recuperada de

http://imbiomed.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=36369&id_seccion=738&id_ejemplar=3758&id_revista=59

Juárez, Y. y Oliva, P. (2009). *Capacitación sobre Farmacovigilancia al personal de salud del Hospital General de Accidentes (HGA) del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS).* (Tesis de Graduación. Maestría en Atención Farmacéutica). Universidad de Granada. España. OFIL. Guatemala. p.64.

Katzun, L. (2007). *Principios de Farmacología*. 10ª ed. México: Mcgraw-hill. p.1182.

Koch, R. (2011). *Guía para el uso de Medicamentos Antirretrovirales* 5ta. ed., ACCSI.

Laporte, JR., Tognoni, G. (1993). *Principios de Epidemiología del Medicamento* (2da ed.). España:MASSON-SALVAT. p. 95-115

Lozano,F., Corzo, J y León, E. *Otros efectos adversos del tratamiento antirretroviral.* Recuperado de: http://saei.org/hemero/libros/c39.pdf

Manual de tratamiento antirretroviral y de infecciones oportunistas en Guatemala, 2012 Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social Programa Nacional de Prevención y control de las ITS - VIH y SIDA.

Mazariegos, O. (2011). *Seguimiento del Programa de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt en el Departamento de Estomatología.* (Tesis de graduación, Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Mejía C., Villatoro G. y Luarte, M. (2008). Revista anual Clínica de Enfermedades Infecciosas. Guatemala. Patronato de Asistencia Social, Hospital Roosevelt. p.177

Montenegro, Karla. (2011). *Verificación del retorno de pacientes adultas VIH positivas de reciente diagnóstico en el encamamiento del Hospital Roosevelt a la consulta externa de la Clínica de*

Enfermedades Infecciosas por medio de la educación sanitaria. (Tesis de graduación, Química Farmacéutica). Facultad de

Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala. p. 6-15.

Mora, M. (2011). *Implementación del sistema de Farmacovigilancia en pacientes de hospitalización del área de clínica y ginecología en el instituto ecuatoriano de seguridad social IESS- RIOBAMBA.* Escuela Superior de Chimborazo, Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia. Riobamba Ecuador.

Moscoso, S., Ramirez, G., López, J. y Gerena, B. (2006). *Reacciones Adversas a Medicamentos en el Hospital de Suba de Bogotá.* Rev. salud pública. vol. 8 (2):Colombia. p. 209-217,

MSPAS, CNE (2010). *Estimaciones y proyecciones de VIH y sida en Guatemala*. Guatemala.

Objetivos del Milenio, 2010. Tercer informe de avancesen el cumplimiento de los objetivos de desarrollo del milenio. Secretaría de Planificación y Programación de la Presidencia República de Guatemala

OMS. (2001). *Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia*. Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. The Uppsala Monitoring Centre (the UMC). WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala-Sweden.

OMS. (2004). *La Farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos*. Organización Mundial de la Salud. Ginebra-Suiza. p. 32.

ONUSIDA, (2010). *Programa conjunto de las naciones unidas sobre el VIH/SIDA*. Guatemala. Recuperado de http://www.onusidaguatemala.org/default.asp

OPS-OMS. (1992, Enero). *Métodos de Farmacología Clínica. Programa de Desarrollo de Servicios de Salud.* p. 339-340.

Pardo, A. (2008). *Reacciones adversas medicamentosas fatales en pacientes hospitalizados.* (Tesis Doctoral). Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

Pirir, M. (2007). *Conocimiento que tienen los profesionales de salud del hospital de Amatitlan acerca del programa de farmacovigilancia.* (Tesis de graduación, Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Pozuelos, T. (2012).*Farmacovigilancia del tratamiento con antirretrovirales en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt (estudio retrospectivo del año 2007 al 2011).* (Tesis de Graduación Químico Farmacéutico), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.

Pujol, E., Rivero, A., Cuesta, F. y Fernández P. *Principios generales del tratamiento antirretroviral.* p. 385

Rawlins, MD., Thompson JW. (1991). *Mechanisms of adverse drug reactions*. En: DM Davis (eds). Textbook of adverse drug reactions.4th edit.Oxford Universitypress. p. 16-38.

Red PARF, (2010) (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación), Documento Técnico No. 5. *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*. Farmacéutica Washington, DC Recuperado de http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2011/06/Buenas%20Pr%C3%A1cticas%20de%20FV%20para%20las%20Am%C3%A9ricas%202010.pdf

Rendón, S., Castrillón, C. (2006). *Ventajas que supone la utilización del concepto de problemas relacionados con los medicamentos en*

los sistemas de Farmacovigilancia. Boletín Informativo, Invima. Grupo de Farmacovigilancia de Antioquia. Colombia.

Sanchez, M. (2010) Adherencia a Tratamientos Antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias. (Tesis doctoral). Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. España: Recuperado de http://eprints.ucm.es/11589/1/T32277.pdf .

Sandoval, E. y Gudiel, S. (2011). *Nivel de información acerca del VIH de los estudiantes de primer ingreso de las facultades de Agronomía, Derecho y Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala*. (Tesis de graduación, Químico Farmacéutico). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sies, Salud. (2010, 11 de octubre). *Boletín de Farmacovigilancia.*vol. 2 p. 3. Recuperado de: http://www.sies.com.co/boletin/BOLETIN_FARMACOVIGILANCIA_NUM2.pdf

Sistema Nacional de Farmacovigilancia: Recuperado de http://www.estrucplan.com.ar/notacolor/organismos/anmat/Medica02.asp

Soto, L., Gutiérrez, R. y Maguiña, C. *Esquemas de Tratamiento Antirretroviral.* Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Perú: Recuperado de http://www.upch.edu.pe/tropicales/telemedicinatarga/REVISION%20DE%20TEMAS/ESQUEMAS%20PARA%20PUBLICAR.pdf.

Tello, E. (2012). *Farmacovigilancia retrospectiva del tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas VIH positivas que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. (1 de enero 2010 – 30 de junio 2012).* (Tesis de Graduación Químico Farmacéutico), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tejeda, A, D., (2010). *Tratamiento Antirretroviral de Inicio en pacientes infectados por el VIH en una cohorte nacional prospectiva*. (Tesis Doctoral). Universidad de Alcalcá. España.

The Uppsala monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for International DrugMonitoring. (2001). *Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia.*guidelinesspa.pdf

UNAIDS, World Health Organization (WHO) (2011). *Pharmacovigilance for antiretroviral drugs.Technical Guidance Note for Global Fund HIV Proposals.*Recuperado de http://www.who.int/topics/hiv_aids/es/index.html

Unidas de Vigilancia Epidemiología (UVE) VIH/SIDA/ITS/Tuberculosis Centro Nacional Epidemiología, Direcciones Área de Salud y UAI MSPAS.

Valsecia, M. (s.a.). *Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos.* Cap. 13. Argentina. p. 138 y 140

Velásquez, G. et. al. (1996). *Fundamentos de Medicina*. 2° ed. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas. Pp. 3-6, 9-24, 26-37, 41-48).

Velásquez, I. (2004). *Implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional "Juan de Dios Rodas" de Sololá.* (Tesis de graduación, Química Farmacéutica). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Velez, H. (2002). *Fundamentos de Medicina: Manual de VIH/SIDA otras Infecciones de transmisión Sexual*. México: McGraw-Hill. p. 114-119.

Vera, Z y Lugo, G. *Implementación de un programa piloto de Farmacovigilancia de antirretrovirales.* Paraguay: Recuperado de

http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/56_congreso/miercoles_16.15_sala21_zully_vera.pdf

Villatoro G. 2010. Consolidado Mensual de PVVS con diagnóstico básico y monitoreo en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Guatemala

WHO, World Health Organization, (2009).*A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral medicines.*Recuperado de http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16882e/s16882e.pdf.

12. ANEXO

Anexo no.1 Boleta de notificación espontánea de sospecha de reacción adversa y problemas relacionados con medicamentos (Hoja Amarilla),-MSPAS-Guatemala.

ANEXO I

BOLETA DE NOTIFICACIÓN ESPONTANEA DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (Hoja Amarilla)

1. Notifique todas las sospechas de reacciones adversas a fármacos.
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere **más sospechoso** de haber producido la reacción, o bien ponga un asterisco junto al nombre dé los medicamentos si cree que hay más de uno.
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicadón, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información solicitada.

LOS DATOS CONTENIDOS EN ESTA BOLETA SON CONFIDENCIALES

DATOS DEL PACIENTE

Apellidos:	Nombre:	
Sexo: ☐ Masculino ☐ Femenino	Edad:	No. de Historia Clínica:
	Peso (Lbs.):	

INFORMACIÓN SOBRE LOS MEDICAMENTOS

MEDICAMENTO(S) (véase nota 2) (Indique el nombre genérico y/o comercial)	Dosis diaria y vía de administración	Fecha		Motivo de la Prescripción
		Inicial	Final	

Número de Lote:	Laboratorio Fabricante:

Tipo de Evento
☐ Reacción Adversa al medicamento ☐ Falta de Eficacia ☐ Otro relacionado con el producto

REACCIONES	Fecha		Desenlace (Recuperado, secuelas, muerte, Etc.)
	Inicial	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES:

DATOS DEL NOTIFICADOR

Nombre:	Apellidos:	
Centro de Trabajo:	Profesión/Especialidad:	
Email:	Teléfono:	Fecha:

Anexo no. 2 Ficha de recolección de datos. Diseñada por Méndez S.

Fecha:__/___/___ Cita 2:_ /_ _/___ Cita 3:___/___/____

	Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia Clínica de Enfermedades Infecciosas Hospital Roosevelt **FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**	Fecha del diagnóstico: / /
		Código Clínica / Grupo
		No. de expediente:
		Servicio/ No. cama:

I. DATOS GENERALES				
Nombre:	Fecha de Nacimiento: / /		Género:	Edad:
Dirección:		Sabe leer:	Grado Escolar:	
Municipio:	Depto:	Ocupación:	Lugar de trabajo:	
Peso:	IMC:	Religión;	Estado Civil:	

II. DATOS CLÍNICOS		
Signo/ síntomas	**Si**	**No**
Fiebre		
Malestar General		
Problemas gastrointestinales		
Somnolencia		
Dolor de cabeza		
Náusea		

Otros:_____

III. DATOS DE LABORATORIO			
Prueba	**Valor normal**	**Fecha/ Resultado**	**Fecha/ Resultado**
		/ /	/ /
WBC	5-10 K/IL		
HGB	12-16 g/dL		
PLT	150-500 K/UL		
Creatinina	0.4-1.4 mg/dL		
BUN	6-20 mg/dL		
BT	0.1-1 mg/dL		
TGO	0-38 U/L		
TGP	0-41 U/L		
FA	0- 270 Ul/ L		
GGT	11-49 U/ L		
Na+	135-145 mEq/dL		
K+	3.5-5 mEq/dL		

Estado basal		
	Fecha/ Resultado	**Fecha/ Resultado**
	/ /	/ /
CD4		
CV		

IV. TRATAMIENTO DE INICIO
Esquema:
Resistencia a medicamento:

Medicamento	Dosis	Vía	Frecuencia	Inició	Finaliza
				/ /	/ /
				/ /	/ /
				/ /	/ /
				/ /	/ /

.

VI. CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS								
Reacciones Adversas	2da cita	Inicio / Finalizo	3ra cita	Inicio / Finalizo	Grado1			
					I	II	III	IV
Náusea								
Diarrea								
Vómitos								
Dolor abdominal								
Dolor de cabeza								
Pérdida del apetito								
Salpullido								
Fatiga								
Dolores Musculares								
Neuropatía Periférica								
Escalofríos								
Fiebre								
Insomnio								
Mareos								
Pesadillas								

1Grado de Severidad de las Reacciones Adversas
Grado l: Leve. No interfiere con las actividades normales.
Grado 2: Moderado. Interfiere con lo reacción de ciertas actividades, pero responde o lo terapia sintomática o al reposo.
Grado 3: Severo. Limita significativamente la capacidad para las actividades cotidianas o de lo terapia.
Grado 4: Muy Severa. Incapacidad del sujeto a pesar de la terapia sintomática. Requiere hospitalización.

VII. OBSERVACIONES
Alergias previas:
Tratamiento o medicamento que ya toma: Inicio: Fin:
Otras enfermedades:
Otras observaciones:

Anexo no. 3: Algoritmo de Karch y Lasagna (Modificado por sistema Español, utilizado en Guatemala). Modificado por Méndez S.

	Valor	RA1	RA2	RA3	RA4	RA5	RA6	RA7	RA8	RA9
I. Secuencia temporal, categorías: 1. Compatible 2. Compatible pero no coherente 3. Incompatible 4. RA aparecida al retirar el medicamento	 (+2) (+1) (0) (-1) (+2)									
II. Conocimiento previo, categorías: 1. RA bien conocida 2. RA en referencias ocasionales. 3. RA desconocida 4. Información en contra de relación	 (+2) (+1) (0) (-1)									
III. Efecto retirada del medicamento: 1. RA mejora 2. RA no mejora 3. No se retira y RA no mejora 4. No se retira y RAM mejora 5. No hay información en TA 6. RA mortal o irreversible 7. No se retira y RA mejora/tolerancia 8. No se retira y RA mejora por el Tr.	 (+2) (-2) (+1) (- 2) (0) (0) (+1) (+1)									
IV. Efecto re-exposición, si existe: 1. Positiva: aparece la RA 2. Negativa: no aparece la RA 3. No hay o información insuficiente 4. RA mortal o irreversible 5. RA previa similar	 (+3) (-1) (0) (0) (+1)									
V. Existencias de causas alternativas: 1. Explicación alternativa + verosímil 2. Explicación alternativa +/-verosímil 3. No hay información para establecerla 4. No hay información suficiente para descartarla	 (-3) (-1) (0) (+1)									
VI. Factores contribuyentes que favorecen la relación causal del fármaco con la RA (p.ej.: insuficiencia renal o hepática, úlcera péptica, etc.)	(+1)									
VII. Exploraciones complementarias (p.ej. niveles séricos del fármaco, pruebas alérgicas, etc.)	(+1)									
TOTAL										
Relación de Causalidad										

Relación de Causalidad

Definida: ≥8 ; **Probable:** 6-7; **Posible:** 4-5; **Condicional:** 1-3; **Improbable:** ≤0

Anexo no. 4 Carta de consentimiento Informado para participar en el estudio de tesis.

Carta de consentimiento Informado para participar en el estudio de tesis.

Título del Protocolo: "Farmacovigilancia en pacientes que inician Terapia Antirretroviral en La Clínica de Enfermedades Infecciosas Del Hospital Roosevelt".

Investigadora: Surama Carolina Méndez González.

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Roosevelt

Nombre del paciente:_____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación de tesis para optar por el título de Química Farmacéutica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Objetivo principal de la investigación:

El objetivo principal de esta investigación es realizar un estudio de farmacovigilancia en los pacientes que inician tratamiento antirretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt y poder de esta manera ayudar a la detección de reacciones adversas (reacciones no deseadas), logrando conocer cuáles son aquellas más frecuentes y/o graves que afectan a los pacientes que se atienden en la clínica.

Antecedentes:

En los estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que junto a los diferentes beneficios que produce la terapia antirretroviral también se encuentran sus reacciones adversas (reacciones no deseadas), las cuales se reportan con alta frecuencia con el u

so de casi todos los antirretrovirales, Es por eso que se cambian los esquemas de tratamiento y por lo que se observa mala adherencia (toma inadecuada de medicamentos) por parte de los pacientes. La farmacovigilancia permite un conocimiento más detallado de los riesgos y beneficios de la terapéutica con fármacos lo que sin duda se traducirá en una atención más efectiva de los pacientes infectados con VIH. Es de aquí de donde deriva la importancia de este estudio ya que permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento del mismo.

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, su procedencia, escolaridad y acerca de la aparición de reacciones adveras, magnitud de la reacción, y toda la información necesaria para analizar la causalidad de las mismas, mediante tres entrevistas (una al iniciar el tratamiento antirretroviral, la otra al mes de haber iniciado el tratamiento y luego a los 2 meses).

Aclaraciones:

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en el caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Carta de Consentimiento Informado

Yo, he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

_____ _____

Firma del participante Fecha

Código Clínica: _____

He explicado a _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda.
Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

_____ _____

Firma del investigador Fecha

Anexo no. 5 Cartas del Sub-Comité de Farmacovigilancia.

REF – 14 FV 2013
Guatemala, 9 de Abril de 2013

Br.:
Surama Méndez
CLINICA DE INFECCIOSAS
HOSPITAL ROOSEVELT

Por medio de la presente se le informa que se tienen por recibidas las notificaciones:

Medicamento	Efavirenz
Tipo de evento Adverso	Efecto Adverso
Número	FV20 2013, FV22 2013, FV24 2013, A FV27 2013, FV 34 2013, FV39 2013, FV42 2013, FV45 2013, FV47 2013, FV48 2013, FV50-2013, FV51 2013, FV54 2013, FV56 2013, FV59 2013, FV61 2013, FV62 2013, FV64 2013, FV66 2013, FV68 2013, FV69 2013, FV71 2013, A FV73 2013 FV75 2013, FV77 2013, FV78 2013, FV80 2013, A FV83 2013

Dichas notificaciones serán evaluadas por el Sub-Comité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt y posteriormente se estará notificando al Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
Agradecemos su colaboración con el Sub-comité de Farmacovigilancia al realizar las notificaciones, ya que con ello contribuye a mejorar la seguridad en el uso de los medicamento en éste Hospital y además cumple con el Artículo 90 del Acuerdo Gubernativo 712-99 que literalmente dice "**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 de medicamentos y enfermedades producidas por medicamentos que afectan a las personas o la salud pública".
Sin otro particular, Se suscribe.

Atentamente,

SUBCOMITÉ DE FARMACOVIGILANCIA HOSPITAL ROOSEVELT GUATEMALA

Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre
Sub-Comité de Farmacovigilancia
Hospital Roosevelt

cc. Archivo

REF – 15 FV 2013
Guatemala, 9 de Abril de 2013

Br.:
Surama Méndez
CLINICA DE INFECCIOSAS
HOSPITAL ROOSEVELT

Por medio de la presente se le informa que se tienen por recibidas las notificaciones:

Medicamento	Emtricitabina
Tipo de evento Adverso	Efecto Adverso
Número	FV19 2013, FV21 2013, FV23 2013, FV43 2013, FV46 2013, FV53 2013, FV57 2013, FV58 2013, FV60 2013, FV63 2013, FV76-2013, FV84 2013

Dichas notificaciones serán evaluadas por el Sub-Comité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt y posteriormente se estará notificando al Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
Agradecemos su colaboración con el Sub-comité de Farmacovigilancia al realizar las notificaciones, ya que con ello contribuye a mejorar la seguridad en el uso de los medicamento en éste Hospital y además cumple con el Artículo 90 del Acuerdo Gubernativo 712-99 que literalmente dice "**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 de medicamentos y enfermedades producidas por medicamentos que afectan a las personas o la salud pública".
Sin otro particular, Se suscribe.

Atentamente,

SUBCOMITÉ DE FARMACOVIGILANCIA
HOSPITAL ROOSEVELT
GUATEMALA

Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre
Sub-Comité de Farmacovigilancia
Hospital Roosevelt

cc. Archivo

REF – 16 FV 2013
Guatemala, 9 de Abril de 2013

Br.:
Surama Méndez
CLINICA DE INFECCIOSAS
HOSPITAL ROOSEVELT

Por medio de la presente se le informa que se tienen por recibidas las notificaciones:

Medicamento	Tenofovir
Tipo de evento Adverso	Efecto Adverso
Número	FV44 2013, FV49 2013, FV52 2013, FV65 2013, FV55 2013, FV70 2013, FV74 2013, FV79 2013.

Dichas notificaciones serán evaluadas por el Sub-Comité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt y posteriormente se estará notificando al Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
Agradecemos su colaboración con el Sub-comité de Farmacovigilancia al realizar las notificaciones, ya que con ello contribuye a mejorar la seguridad en el uso de los medicamento en éste Hospital y además cumple con el Artículo 90 del Acuerdo Gubernativo 712-99 que literalmente dice "**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 de medicamentos y enfermedades producidas por medicamentos que afectan a las personas o la salud pública".
Sin otro particular, Se suscribe.

Atentamente,

SUBCOMITE DE FARMACOVIGILANCIA
HOSPITAL ROOSEVELT
GUATEMALA

Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre
Sub-Comité de Farmacovigilancia
Hospital Roosevelt

cc. Archivo

REF – 17 FV 2013
Guatemala, 9 de Abril de 2013

Br.:
Surama Méndez
CLINICA DE INFECCIOSAS
HOSPITAL ROOSEVELT

Por medio de la presente se le informa que se tienen por recibidas las notificaciones:

Medicamento	Lopinavir/Ritonavir
Tipo de evento Adverso	Efecto Adverso
Número	FV29 2013, FV30 2013, FV31 2013, FV32 2013, FV33 2013.

Dichas notificaciones serán evaluadas por el Sub-Comité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt y posteriormente se estará notificando al Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
Agradecemos su colaboración con el Sub-comité de Farmacovigilancia al realizar las notificaciones, ya que con ello contribuye a mejorar la seguridad en el uso de los medicamento en éste Hospital y además cumple con el Artículo 90 del Acuerdo Gubernativo 712-99 que literalmente dice "**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 de medicamentos y enfermedades producidas por medicamentos que afectan a las personas o la salud pública".
Sin otro particular, Se suscribe.

Atentamente,

SUBCOMITÉ DE FARMACOVIGILANCIA
HOSPITAL ROOSEVELT
GUATEMALA

Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre
Sub-Comité de Farmacovigilancia
Hospital Roosevelt

cc. Archivo

REF – 18 FV 2013
Guatemala, 9 de Abril de 2013

Br.:
Surama Méndez
CLINICA DE INFECCIOSAS
HOSPITAL ROOSEVELT

Por medio de la presente se le informa que se tienen por recibidas las notificaciones:

Medicamento	Zidovudina
Tipo de evento Adverso	Efecto Adverso
Número	FV35 2013, FV36 2013, FV37 2013, FV41 2013.

Dichas notificaciones serán evaluadas por el Sub-Comité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt y posteriormente se estará notificando al Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
Agradecemos su colaboración con el Sub-comité de Farmacovigilancia al realizar las notificaciones, ya que con ello contribuye a mejorar la seguridad en el uso de los medicamento en éste Hospital y además cumple con el Artículo 90 del Acuerdo Gubernativo 712-99 que literalmente dice "**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 de medicamentos y enfermedades producidas por medicamentos que afectan a las personas o la salud pública".
Sin otro particular, Se suscribe.

Atentamente,

SUBCOMITÉ DE FARMACOVIGILANCIA
HOSPITAL ROOSEVELT
GUATEMALA

Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre
Sub-Comité de Farmacovigilancia
Hospital Roosevelt

cc. Archivo

REF – 19 FV 2013
Guatemala, 9 de Abril de 2013

Br.:
Surama Méndez
CLINICA DE INFECCIOSAS
HOSPITAL ROOSEVELT

Por medio de la presente se le informa que se tienen por recibidas las notificaciones:

Medicamento	Lamivudina
Tipo de evento Adverso	Efecto Adverso
Número	FV38 2013, FV40 2013.

Dichas notificaciones serán evaluadas por el Sub-Comité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt y posteriormente se estará notificando al Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
Agradecemos su colaboración con el Sub-comité de Farmacovigilancia al realizar las notificaciones, ya que con ello contribuye a mejorar la seguridad en el uso de los medicamento en éste Hospital y además cumple con el Artículo 90 del Acuerdo Gubernativo 712-99 que literalmente dice "**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 de medicamentos y enfermedades producidas por medicamentos que afectan a las personas o la salud pública".
Sin otro particular, Se suscribe.

Atentamente,

SUBCOMITÉ DE FARMACOVIGILANCIA HOSPITAL ROOSEVELT GUATEMALA

Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre
Sub-Comité de Farmacovigilancia
Hospital Roosevelt

cc. Archivo

REF – 20 FV 2013
Guatemala, 9 de Abril de 2013

Br.:
Surama Méndez
CLINICA DE INFECCIOSAS
HOSPITAL ROOSEVELT

Por medio de la presente se le informa que se tiene por recibida la notificación:

Medicamento	Nevirapina
Tipo de evento Adverso	Efecto Adverso
Número	FV28 2013.

Dicha notificación será evaluada por el Sub-Comité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt y posteriormente se estará notificando al Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
Agradecemos su colaboración con el Sub-comité de Farmacovigilancia al realizar la notificacion, ya que con ello contribuye a mejorar la seguridad en el uso de los medicamento en éste Hospital y además cumple con el Artículo 90 del Acuerdo Gubernativo 712-99 que literalmente dice "**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 de medicamentos y enfermedades producidas por medicamentos que afectan a las personas o la salud pública".
Sin otro particular, Se suscribe.

Atentamente,

SUBCOMITE DE FARMACOVIGILANCIA
HOSPITAL ROOSEVELT
GUATEMALA

Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre
Sub-Comité de Farmacovigilancia
Hospital Roosevelt

cc. Archivo