

## Necesidad en México de un centro de farmacovigilancia especializado en antirretrovirales

Laura Olivia Estrada-Hernández,<sup>1</sup> María Daniela Ríos-Smith,<sup>2</sup> Adrián Téllez-Santoyo<sup>2</sup>

### RESUMEN

La toxicidad del tratamiento antirretroviral es de gran importancia por su elevada incidencia y sus consecuencias agudas y a largo plazo (lo que en farmacovigilancia se conoce como efectos tipo A, B, C y D), que pueden ser irreversibles, graves e incluso mortales. Su incidencia se infiere elevada, pero se desconoce la verdadera magnitud, aunque más de 90% de los pacientes que reciben terapia retroviral han experimentado reacciones adversas de diferente gravedad en algún momento de su vida, la mayor parte leves o moderadas. La manifestación de las reacciones está influida por posibles interacciones medicamentosas, la cronicidad del tratamiento (efectos tipo C) y otras comorbilidades, entre ellas y la más importante, la toxicidad misma (80%) de los casos, lo que afecta el apego al tratamiento. Destaca, además, que en muchos países en vías de desarrollo no existe el hábito del informe de sospechas de reacciones adversas de todos los fármacos en general y de los antirretrovirales en particular, considerándolo inútil e incluso punitivo. No obstante, es invaluable toda la información que aporten los médicos responsables de tratar pacientes con infección crónica por VIH para mantenerlos con buena calidad de vida, libres de infecciones oportunistas y con una supervivencia esperada con los mínimos efectos posibles. Ésa debe ser la misión más noble de los médicos.

**Palabras clave:** antirretrovirales, VIH, farmacovigilancia.

### ABSTRACT

Toxicity of antiretroviral treatment is an important situation that we face every day, as evidenced by its high incidence and for its acute and long-term consequences, which may be irreversible or fatal. Its incidence is inferred high but the true extent is unknown. It is said that over 90% of patients retroviral therapy users have experienced any adverse reactions of varying severity at some point in their life, and it is influenced by potential drug interactions, the chronicity of treatment, other comorbidities, changes to retroviral therapy for any reason, including and most importantly, the same toxicity (80%) cases, which affects adherence to antiretroviral therapy. We are not accustomed to reporting of suspected adverse reactions to drugs in general and especially antiretrovirals, considering it useless and even punitive trend. However, all the information is important since physicians have the responsibility to manage patients with chronic HIV infection and maintain good quality of life, free of opportunistic infections and a long survival with minimal effects possible. This is our great mission.

**Key words:** antiretroviral, HIV, drug-surveillance.

<sup>1</sup> Clínica Especializada Condesa, Servicios de Salud del Distrito Federal, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

<sup>2</sup> Departamento de Farmacología, Clínica Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: aspirinamed@yahoo.com.mx

Recibido: 17 de abril 2013

Aceptado: agosto 2013.

Este artículo debe citarse como: Estrada-Hernández LO, Ríos-Smith MD, Téllez-Santoyo A. Necesidad en México de un centro de farmacovigilancia especializado en antirretrovirales. Med Int Méx 2013;29:612-621.

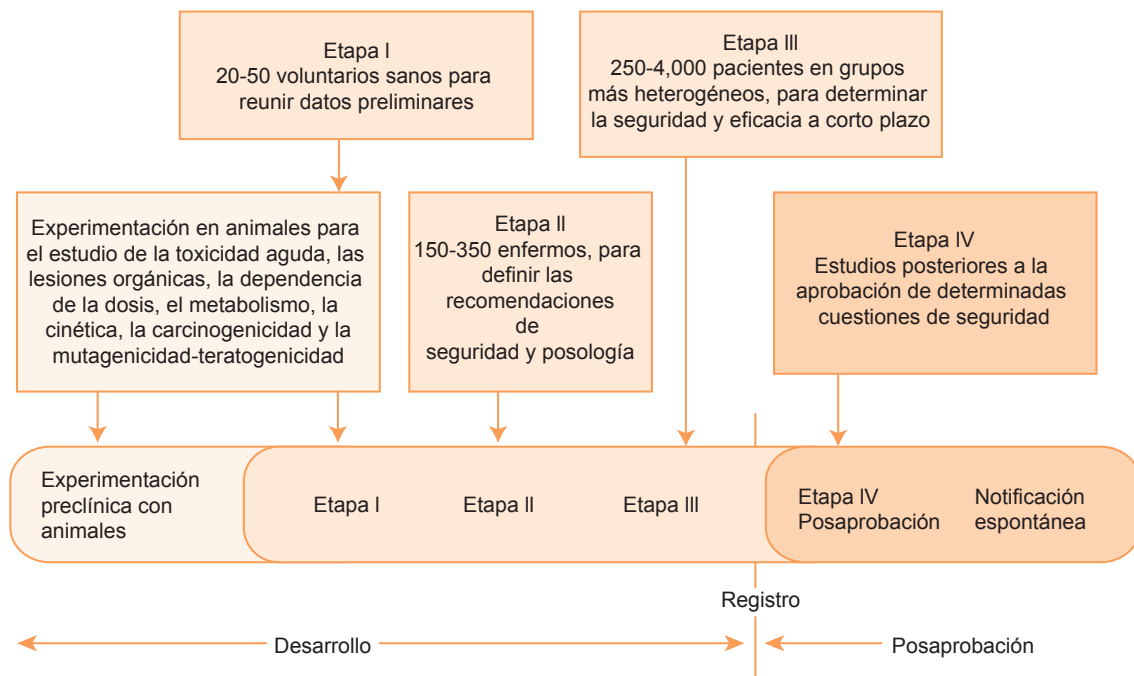
Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar las enfermedades o las diversas alteraciones del estado de salud; sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a ellos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte. Se estima que en algunos países las reacciones adversas a los medicamentos ocupan entre el cuarto y el sexto lugar como causa de mortalidad.<sup>1-3</sup>

Las posibles consecuencias tóxicas de la administración de algunos medicamentos generan especial preocupación

entre los pacientes, los médicos prescriptores, los dispensadores y las autoridades reguladoras, pues las reacciones adversas son motivo importante de consulta médica y de hospitalización y pueden, en ocasiones, provocar la muerte del paciente. Además, en los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos como consecuencia de una relación beneficio-riesgo desfavorable no identificada (por ejemplo, estavudina, nelfinavir, indinavir, por citar algunos) cuando se autorizó la comercialización.<sup>4</sup>

La administración de cualquier tipo de medicamento implica el potencial riesgo de alguna reacción adversa o evento adverso, por lo que es trascendente establecer altos estándares en materia de farmacovigilancia para identificar oportuna y adecuadamente cualquier reacción o evento adverso relacionados con productos terapéuticos que puedan representar riesgo para el paciente, con el fin de ejecutar acciones sanitarias-regulatorias necesarias que eviten o prevengan esos eventos. La farmacovigilancia también contribuye a detectar las propiedades benéficas de los medicamentos que no se identificaron durante las fases I, II o III de los estudios de investigación.<sup>5</sup>

La aprobación de un medicamento para su comercialización implica que su eficacia fue demostrada y que los efectos indeseados detectados en estudios previos fueron aceptables, aunque esto no significa que la relación beneficio-riesgo sea definitiva. Una vez comercializado el medicamento, y dejando atrás el seguro y resguardo del medio científico de los estudios clínicos para pasar a ser un producto de consumo público legal, lo más frecuente es que sólo se haya comprobado su eficacia e inocuidad a corto plazo y en reducido número de personas cuidadosamente seleccionadas. La información obtenida en estudios clínicos de las distintas fases hasta su aprobación por la autoridad sanitaria es insuficiente para predecir lo que pasará en la práctica clínica habitual en cuanto a reacciones adversas poco comunes o de lento desarrollo, que son más factibles de detectar en etapas posteriores a la comercialización (Figura 1).<sup>2</sup> En la fase poscomercialización inicia la farmacovigilancia intensiva, por que el nuevo fármaco se administrará de forma masiva a diferentes poblaciones junto con otros medicamentos y, de ser eficaz en su objetivo inicial, se mantendrá en uso por un



Fuente: Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra: WHO, 2004.

**Figura 1.** Desarrollo clínico de los medicamentos.

largo tiempo, considerando que el principal objetivo de la terapia retroviral es sostener una carga viral indetectable en el plasma del VIH y, secundariamente, la recuperación inmunológica paulatina.

En general, se necesita más información de la administración del medicamento en grupos de población concretos, en especial niños, mujeres embarazadas y ancianos, para comprobar el nivel de eficacia y seguridad que ofrece tras largo tiempo de administración ininterrumpida, sobre todo en combinación con otros fármacos. La experiencia demuestra que muchos efectos adversos, interacciones (con alimentos u otros fármacos) y factores de riesgo no salen a la luz sino varios años después de la comercialización de un medicamento (efectos tipo C o D).<sup>6</sup>

En el caso de los medicamentos antirretrovirales, los países industrializados tienen una considerable experiencia en su administración; a pesar de ello, continúan preocupados por las reacciones adversas severas a corto y largo plazo. Es incierta la repercusión de esos efectos a largo plazo, entre los que se encuentran: lipodistrofia, daño o toxicidad hepáticos, pancreatitis aguda, toxicidad mitocondrial, miopatías, neuropatías sensitivas severas, osteopenia, daño renal multifactorial y acidosis láctica. Estas y otras reacciones afectan el apego del paciente, lo que conlleva a falla terapéutica, a resistencia, o a ambas. Es escasa la información del perfil de toxicidad de la terapia antirretroviral en los países en vías de desarrollo. Los factores y condiciones de comorbilidad relevantes, que incluyen micobacteriosis, neoplasias relacionadas con inmunosupresión (sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, adenocarcinoma epidermoide), infecciones oportunistas, consumo de alcohol, de drogas no lícitas o tabaco, desnutrición, otras infecciones y el fuerte arraigo de la medicina tradicional o alternativa hacen que varíe la administración y seguridad de estos fármacos. A esto se agrega la automedicación de algunos pacientes que genera interacciones farmacológicas.<sup>7</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la farmacovigilancia como: “La ciencia y las actividades de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos”.<sup>3</sup> Lo anterior se refiere a cualquier síntoma, signo, síndrome o enfermedad que aparece o empeora en un sujeto (incluidos los resultados anormales de estudios de laboratorio y gabinete), durante o después de la administración de un medicamento o producto. Para

fin de reporte, también se considera en este rubro: la falta de eficacia y la exposición durante el embarazo, el puerperio y la lactancia, de acuerdo con los estándares internacionales.

Al recibir un medicamento para curar, atenuar o diagnosticar un padecimiento, el paciente está expuesto al riesgo de sufrir una reacción indeseada. Se sabe que todo medicamento tiene la capacidad de poner en peligro la vida de un individuo.

Es importante definir el término “reacción adversa a medicamentos”: según la OMS, es la “reacción nociva y no deseada que ocurre tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica”. Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. En la actualidad, se prefiere hablar de “efecto no deseado” y reservar la definición original de la OMS para el concepto de acontecimiento adverso, que no implica necesariamente el establecimiento de una relación causa-efecto.

La farmacovigilancia estudia los efectos indeseados o reacción adversa a los medicamentos, aunque no exclusivamente producidos por los fármacos, porque el campo de influencia de esta disciplina se ha extendido a hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros. Le atañe también la administración de medicamentos con indicaciones que no se han aprobado y que no cuentan con adecuada justificación científica, con sospecha de falla terapéutica, la notificación de casos de intoxicaciones agudas y crónicas atribuibles a la administración de medicamentos o de otras sustancias utilizadas, la mortalidad relacionada con los medicamentos, el abuso y el uso incorrecto y las interacciones de medicamentos con otros remedios, sustancias químicas, alimentos y bebidas (jugo de toronja o uva por su acción en el citocromo p450).

Durante los últimos años, los medios de comunicación –prensa escrita, televisión, internet– han fomentado la “automedicación”, induciendo al consumo de medicamentos para el alivio de “síntomas menores”, o simplemente para “mejorar la salud”. La nutrición y los hábitos alimentarios de una comunidad influyen en la eficacia terapéutica y en la seguridad de los medicamentos.

La Organización Mundial de la Salud y los organismos sanitarios relacionados con el control y la vigilancia de medicamentos, como la Secretaría de Salud, a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), en el caso de México, han establecido sistemas que facilitan la pronta identificación y el reporte de reacciones-efectos adversos provocados por los medicamentos, a fin de limitar en lo posible el riesgo de los consumidores.

De lo anterior puede deducirse que garantizar la eficacia-seguridad de un fármaco es una tarea que debe observarse desde las primeras fases de investigación y durante todo el tiempo que esté en el mercado de forma intensiva.

### Antecedentes y contexto internacional

La llamada explosión farmacológica ocurrida después de la segunda Guerra Mundial permitió grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes conducían rápida e inevitablemente a la muerte o a una grave incapacidad. Este progreso se acompaña de accidentes, como la focomelia, atribuida a la talidomida.<sup>5,6</sup>

La talidomida empezó a administrarse en 1957 y a prescribirse con mucha frecuencia por sus presuntas virtudes como remedio inocuo contra las náuseas del embarazo y las náuseas en general. Al poco tiempo se relacionó con graves malformaciones congénitas en los hijos de mujeres que tomaron este medicamento durante el embarazo. Antes de 1965, la mayor parte de los países lo retiraron del mercado. A pesar de estas precauciones, entre 1969 y 1995, como parte del Estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas, se descubrieron 34 casos de embriopatía causada por la talidomida en zonas de Sudamérica, donde la lepra es endémica.<sup>2,8</sup>

Desde entonces, la preocupación por la seguridad de los medicamentos ha contribuido al desarrollo de métodos para evaluar los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier intervención terapéutica.<sup>5</sup>

A partir de 1960, varios países europeos emprendieron una incipiente vigilancia de los medicamentos. En 1968, la OMS, en el marco del Programa Internacional para el Monitoreo de Medicamentos, propuso la creación de un centro para la farmacovigilancia internacional, establecido actualmente en Uppsala, Suecia (Centro de Monitoreo de Uppsala, UMC por sus siglas en inglés). En un principio se trataba de un piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificaciones de reacciones adversas.

Desde entonces, la red se ha ampliado considerablemente, ya que países de todo el mundo se iban dotando de centros nacionales de farmacovigilancia. En el programa participan como miembros activos más de 120 países.

En la región de las Américas, América Latina y el Caribe, se están realizando grandes esfuerzos por documentar los eventos adversos relacionados con los medicamentos, pero estas actividades son relativamente recientes. Desde la década de 1990, en 12 países se han implantado sistemas de farmacovigilancia dependientes de sus organizaciones de regulación y se han reconocido como miembros del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS.<sup>9</sup>

La notificación de los profesionales sanitarios es voluntaria en todos los países, salvo en España y Francia, donde la ley establece su obligatoriedad. Algunas naciones disponen de un sistema descentralizado. Francia cuenta con 21 centros regionales y España con 17 centros autónomos. En Canadá y Reino Unido existe un sistema de notificaciones parcialmente descentralizado. En otras naciones hay centros únicos regionales. En Dinamarca se incluyen los fármacos de uso veterinario, y en Estados Unidos, los dispositivos médicos.<sup>6,7</sup>

Recientemente, otras naciones elaboraron sistemas para monitorear productos específicos, como antirretrovirales, antimaláricos y antihelmínticos. Los programas —apoyados en estudios de cohorte— de farmacovigilancia de antirretrovirales en los países en desarrollo son un buen ejemplo de farmacovigilancia activa que debería imitarse y extenderse.<sup>9</sup>

La farmacovigilancia nace como disciplina orientada a la evaluación de los efectos de los medicamentos una vez comercializados, con interés especial en sus reacciones adversas, entendiendo por reacción adversa a la respuesta que es nociva y no deseada y que ocurre a dosis normalmente administradas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico, o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica.

Pese a sus 40 años de historia, la farmacovigilancia sigue siendo una disciplina científica y clínica muy dinámica, indispensable para afrontar los problemas que pueda plantear un arsenal medicamentoso que no deja de crecer en variedad y potencia, pues todo fármaco encierra un inevitable y a veces imprescindible potencial dañino. Por ello es necesario que cuando surjan efectos adversos o toxicidad (sobre todo si aún no están descritos) se no-

tifiquen y analicen adecuadamente, lo que contribuye a mejorar los programas de salud pública.

La aportación de la farmacovigilancia a la salud pública ha sido considerable, aunque algunos fracasos han puesto de manifiesto la necesidad de introducir nuevos métodos de investigación que complementen los existentes.<sup>2</sup>

En muchos países del primer mundo hay farmacovigilancia activa de alta calidad, y otros países del tercer mundo, como México, se sirven de la información internacional generada a cada momento para la seguridad y la calidad de la atención de los pacientes con infección crónica por VIH tratados en los distintos sistemas de salud. Es obligación y necesidad de los mexicanos, sin embargo, generar información propia y contribuir a todo el caudal de conocimientos que se produce con este grupo de medicamentos en particular, algunos de los cuales llevan poco tiempo en el mercado y requieren una vigilancia intensiva, como la Norma Oficial Mexicana 220 para la instalación y funcionamiento de unidades de farmacovigilancia en cada hospital o unidad médica del país, con carácter obligatorio. La meta es establecer sistemas nacionales de farmacovigilancia que permitan: *a)* evaluar la información recibida mediante las notificaciones y *b)* tomar decisiones, acciones, o ambas, para evitar mayores riesgos a la salud derivados de la administración de los medicamentos.

El gobierno tiene la responsabilidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en el país, así como de establecer normas para reglamentar la comercialización y la utilización para recuperar la salud de los consumidores.

El organismo de control de medicamentos y demás insumos para la salud usa medios para una vigilancia sanitaria efectiva y concreta de los que están en el mercado, independientemente del tipo de rotulación, mecanismo de comercialización y origen de los productos.

El reemplazo de un fármaco (basado en investigaciones y ensayos que se refieren a una población y no a cada individuo en particular) por otro medicamento que sea intercambiable introduce la posibilidad de que se produzcan variaciones significantes en determinados grupos, poblaciones e individuos. En algunos casos, estas variaciones se atribuyen a reacciones de idiosincrasia. Las diferencias de comportamiento clínico pueden deberse a impurezas, excipientes, colorantes y no necesariamente al principio activo. Actualmente, los médicos están sorpren-

didados porque la administración de fármacos con mayor poder terapéutico está produciendo una gran variedad de condiciones enfermizas que no se pueden planear, son inesperadas y en ocasiones imposibles de evitar. Diversos autores realizaron un estudio para analizar las causas de hospitalización de los pacientes y los resultados indicaron que de 1 a 15% en algunas series, y de 10 a 40% en otras, ingresaron como resultado de una reacción adversa o la manifestaron durante la hospitalización. Además, parece ser que las reacciones adversas son la causa de 1 por cada 40 consultas en la práctica general.<sup>5</sup>

El problema de las reacciones adversas no es nuevo, sólo la atención a éstas es reciente y ha cambiado las expectativas del reconocimiento de la importancia de dicho problema que se manifiesta por el aumento de publicaciones de referencia de enfermedades iatrogénicas, en libros y en revistas médicas. Incluso se han descrito nuevas enfermedades y síndromes atribuidos a reacciones no deseadas de los medicamentos.<sup>6</sup>

Hasta hace pocos años la vigilancia sanitaria de los medicamentos no incluía la farmacovigilancia; sin embargo, en la actualidad es indispensable que cada país lleve a cabo un programa nacional en el que se evalúen los riesgos circunstanciales cambiantes.

La vigilancia del comportamiento de los medicamentos durante su comercialización y su utilización por un número considerablemente mayor de personas, grupos de riesgo, como niños y ancianos, poblaciones con calidad de vida variable, etc., permite detectar oportunamente problemas entre productos intercambiables.

La situación existente en materia de regulación sanitaria en países como México crea numerosos obstáculos administrativos y técnicos concretos para llevar a cabo una farmacovigilancia adecuada. La carencia de personal capacitado, especialmente de epidemiólogos, farmacéuticos y farmacólogos clínicos, así como las dificultades para el seguimiento de los estudios fármaco-epidemiológicos del consumo de medicamentos son algunos de los problemas que ocurren en el desarrollo de estas actividades.

Por todo lo anterior, y a pesar de las dificultades mencionadas, se estableció en México un programa permanente de farmacovigilancia (1999) para evaluar el producto una vez que ha salido al mercado, compensar las limitaciones señaladas y proporcionar un mecanismo activo para confirmar, en lo posible, la eficacia y seguridad de los medicamentos.<sup>6,9</sup>



### Justificación

Con base en los requerimientos establecidos por la Norma Oficial Mexicana, este documento tiene la finalidad de proporcionar información que contribuya al claro entendimiento y puntual aplicación de los lineamientos de la NOM-220-SSA1-2012 acerca del reporte de sospecha de reacciones adversas y evento adverso espontáneo, en especial en los pacientes que reciben medicamentos antirretrovirales.<sup>7,10</sup>

De acuerdo con el Centro Nacional de Farmacovigilancia, los medicamentos se evalúan en cuanto fallan durante los ensayos clínicos de precomercialización.<sup>11</sup> La farmacovigilancia recolecta, registra y evalúa sistemáticamente información respecto a las reacciones adversas a los medicamentos precisamente cuando se administran en la etapa posterior a la comercialización (fase IV). Los profesionales de la salud que se dedican a ejercer labores de farmacovigilancia aplican sus conocimientos y métodos epidemiológicos al estudio de reacciones adversas que los medicamentos pueden causar en la población humana durante su uso masivo.<sup>11,12</sup>

Las necesidades en materia de salud y el uso de medicamentos varían mucho entre los países por razones económicas, étnicas y culturales, constitución física o índice de masa corporal, dieta y grado de desarrollo del paciente. En consecuencia, las decisiones concernientes a la efectividad y seguridad deben tomarse en el contexto específico de México. En tal sentido, la vigilancia de la seguridad y efectividad de los medicamentos antirretrovirales debe ser una prioridad de la salud pública.<sup>6</sup>

La selección de la pauta inicial de tratamiento requiere un equilibrio constante entre riesgos y beneficios, y puede precisar ajustes durante el curso de la administración de los agentes antirretrovirales y la individualización de estos ajustes mediante modificaciones a los esquemas. No puede esperarse que para cada paciente sea válida la misma opción durante mucho tiempo. El incremento en la supervivencia exige que los médicos tomen en cuenta los inconvenientes a largo plazo del VIH y su tratamiento, y traten de evitar las complicaciones crónicas frecuentemente vinculadas con los medicamentos.<sup>11,12</sup>

Algunas condiciones consideradas efectos adversos que pueden requerir modificaciones de la terapia antirretroviral de alta eficacia son:

- a) Cambios morfológicos por acumulación de la grasa corporal o atrofia de la misma.<sup>7,8,13</sup>

- b) Pancreatitis (relacionada con metronidazol, pentamidina y didanosina).
- c) Efectos en la médula ósea (zidovudina, trimetoprim con sulfametoxazol).<sup>3</sup>
- d) Cambios en la densidad mineral ósea (tenofovir, atazanavir).<sup>4</sup>
- e) Cambios en la función renal (atazanavir, tenofovir).<sup>4</sup>
- f) Esteatohepatitis (nevirapina).
- g) Resistencia a la insulina o diabetes mellitus.<sup>2</sup>
- h) Dislipidemia.
- i) Enfermedad cardiovascular.<sup>1,5,7</sup>
- j) Toxicidad mitocondrial (neuropatía periférica, miopatía, hiperlactatemia y acidosis metabólica).
- k) Diarrea causada por medicamentos (ritonavir).<sup>2,3</sup>

En un estudio de cohorte realizado en Suiza los acontecimientos adversos de laboratorio se vincularon con mayores tasas de mortalidad durante los seis años de seguimiento; esto destaca la importancia de los eventos adversos en el tratamiento general del paciente.<sup>10</sup>

Hay varios factores que pueden predisponer a los pacientes a sufrir efectos adversos de los antirretrovirales. Por ejemplo, las mujeres (pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, mujeres con recuentos de CD4 >250 células/mm<sup>3</sup>) parecen tener mayor propensión a sufrir el síndrome de Stevens-Johnson, erupciones cutáneas y hepatotoxicidad con la nevirapina (NVP),<sup>14,15</sup> así como a tener tasas más altas de acidosis láctica a partir de inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa (INTR).<sup>15,16</sup>

Una revisión sistemática y un metanálisis de la pérdida de la función renal causada por el tenofovir,<sup>17</sup> al igual que un gran número de estudios clínicos, sustentan que la administración crónica de altas dosis de antirretrovirales en pacientes con VIH, si bien prolongan la vida, aumentan los efectos secundarios como: miopatía, cardiomiopatía, anemia, hiperlactemia, acidosis láctica, pancreatitis, polineuritis, lipodistrofia y síndrome metabólico, entre otros.<sup>18,19</sup>

Otros factores también pueden contribuir a la aparición de eventos adversos, como la administración concomitante de medicamentos con la superposición de toxicidades y aditivos, las condiciones comórbidas que aumentan la situación de riesgo o exacerban los efectos adversos (por ejemplo, el alcoholismo o la coinfección con hepatitis viral, que induce riesgo de hepatotoxicidad,<sup>20,21</sup> o la tuberculosis, que eleva en estos pacientes la incidencia de

reacciones adversas<sup>21</sup>), las interacciones farmacológicas que pueden conducir al aumento dosis-dependiente de toxicidad (por ejemplo la administración contaminante de ribavirina con didanosina [ddI], que incrementa la toxicidad vinculada con la didanosina) o los factores genéticos que predisponen a los pacientes que reciben abacavir (ABC) a una reacción de hipersensibilidad.<sup>22</sup>

Aunque los objetivos terapéuticos de la terapia antirretroviral son alcanzar la supresión viral duradera y mejorar la función inmunológica de los pacientes, otro objetivo primordial es la selección de un régimen eficaz y seguro, curar o incluso evitar la toxicidad de estos medicamentos o sus combinaciones y, por tanto, incrementar el apego y la calidad de vida de los enfermos. Es necesario tener en cuenta no sólo el potencial de toxicidad de un régimen antirretroviral, sino también al paciente como persona individual, los medicamentos concomitantes y los antecedentes de intolerancia a fármacos antirretrovirales u otros (perfil farmacoterapéutico);<sup>23</sup> dominar la información y mantenerse actualizado de los eventos adversos y las guías

de tratamiento, de acuerdo con cada grupo de antirretrovirales, además de los esquemas recomendados para cada grupo (Cuadro 1).<sup>12</sup>

Hay que destacar que la supervivencia de los pacientes con VIH es mayor de 20 años con terapia antirretroviral. Debido a la necesidad de introducir nuevos fármacos y, por ende, nuevas alternativas terapéuticas, pueden subestimarse las complicaciones a mediano y largo plazo, al igual que las interacciones entre las diferentes familias de antirretrovirales y otros grupos de fármacos de toxicidad no conocida, así como los administrados para tratar otros padecimientos, hayan sido indicados por el especialista o por automedicación (polifarmacia).<sup>9,20</sup>

Aunado a lo anterior, en nuestro grupo de trabajo existe preocupación por la falta de formulaciones pediátricas, debido a que por obvias razones es imposible realizar estudios clínicos en niños y en mujeres embarazadas, lo que los convierte en grupos sumamente vulnerables.

Gran parte de la bibliografía encontrada no está sustentada en estudios clínicos de poblaciones de América

**Cuadro 1.** Efectos adversos de los agentes antirretrovirales (continúa en la siguiente página)

| Efectos adversos          | NRTI   | NNRTIs | PIs   | INSTI | EI |
|---------------------------|--|--------|---|-------|----|
| Sangrado                  |  |        | Todos PIs sangrado espontáneo, hematuria en hemofilia.<br>TPV: Reportes de hemorragia intracraneal.<br>Riesgo de lesiones al sistema nervioso central, traumatismo, cirugía,<br>Hipertensión; abuso de alcohol: coagulopatías, Agentes anticoagulantes o antiplaquetarios<br>Incluida la vitamina E |       |    |
| Aplasia medular           | ZVD: anemia neutropenia  |        |   |       |    |
| Enfermedad cardiovascular | ABC y ddI: asociado con infarto de miocardio en algunos, pero no todos los estudios de cohorte.<br>Mayor riesgo en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular tradicional |        | PIs: asociado con infarto de miocardio y enfermedad cardiovascular en algunos estudios de cohorte. Riesgo mayor en sujetos con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.<br>Datos limitados para PIs (ATV, DVR, TPV)   |       |    |

**Cuadro 1.** Efectos adversos de los agentes antirretrovirales (continúa en la siguiente página)

| <i>Efectos adversos</i>                | <i>NRTI</i>  | <i>NNRTIs</i>   | <i>PIs</i>   | <i>INSTI</i> | <i>EI</i> |
|--|--|---|--|--------------|-----------|
|  |  |   | <p>SQV/r, ATV/r and LPV/r: prolongación del intervalo PR. Riesgo: enfermedad estructural cardíaca, anormalidades del sistema de conducción, cardiomiopatías, enfermedad isquémica y coadministración con fármacos que prolonguen el intervalo PR.</p> <p>SQV/r: prolongación del intervalo QT en voluntarios sanos. Los riesgos incluyen: afecciones cardíacas preexistentes, arritmia o la administración con otro fármaco que prolongue QT. El ECG previo para SQV está recomendado y debe considerarse durante el tratamiento</p> |              |           |
| Efectos en el sistema nervioso central | d4t asociado con rápida progresión severa y ascendente. Neuromuscular con debilidad similar al síndrome de Guillain-Barré (raro) | EFV: somnolencia, insomnio, sueños vívidos, mareos, problemas de concentración, depresión, psicosis, ideación. La mayor parte subsisten o disminuyen en dos a cuatro semanas. La toma nocturna reduce los síntomas. Los riesgos incluyen: antecedente de alteraciones psiquiátricas, administración concomitante de psicofármacos y de las concentraciones en plasma de EFV por factores genéticos o de absorción (con alimentos) |  |              |           |
| Diabetes mellitus insulinoresistente   | ZVD, d4T Y ddI   |   | <p>Para algunos PIs (IDV, LPV/r), pero no todos han sido estudiados ATV +/- RTV.</p> <p>No se han reportado alteraciones en la sensibilidad a la insulina</p>  |              |           |



**Cuadro 1.** Efectos adversos de los agentes antirretrovirales (continuación)

| Efectos adversos   | NRTI  | NNRTIs                  | PIs   | INSTI | EI   |
|--|---|-------------------------|---|-------|--|
| Dislipemia   | d4T>ZDV>ABC<br>LDL y TG   | EFV<br>TG<br>LDL<br>HDL | LDL TG HDL. All RTV-<br>boosted Pts<br><br>TG LPV/r= EPV, LPV/<br>r>DVR/r y<br>ATV/r  |       |  |
| Gastrointestinal   | Náusea y vómitos: ddl<br>y ZDV<br>>otros NRTIs<br>pancreatitis, ddl   |                         | Intolerancia gastroin-<br>testinal (diarrea, náu-<br>seas, vómitos)<br><br>Diarrea: común con<br>NFV. LPV/r>DRV/r<br>y ATV/r  |       |  |
| Lipodistrofia  | Lipodistrofia: análogos de timidina<br>(d4T>ZVD). Puede ser mayor cuando se<br>combina con EFV vs boosted PL  |                         | Lipodistrofia: acumulación de grasa en el tronco observada con<br>EFV-PI de cualquier forma, la relación o interacción casual no<br>se ha establecido                         |       |  |
| Miopatía-elevación<br>de CPK   | ZDV: miopatía   |                         |   |       | RAL: CPK<br>Debilidad mus-<br>cular y rabdo-<br>miólisis |
| Nefrotoxicidad-uro-<br>litiasis  | TDF: cratinina plasmática,<br>proteinuria, hipofosfatemia, pérdida<br>urinaria de fosfato, glucosuria,<br>hipocalemia, acidosis metabólica anión<br>Gap(-)<br>El uso concomitante de PI   |                         | IDV: cratinina plasmática, piuria,<br>hidronefrosis o artropatía renal<br>IDV, ATV: cálculos, formación de<br>cristales, la hidratación adecua-<br>da puede reducir el riesgo |       |  |
| Osteopenia-osteopo-<br>rosis   | TDF: asociada con gran pérdida<br>de la densidad ósea y mineral<br>(DMO) comparado con ZDV  |                         | Disminución de la densidad mineral ósea observada en estudios<br>con regímenes que contienen diferentes NRTIs.<br>Combinados con otros NNRTIs o PIs                           |       |  |
| Neuropatía<br>periférica   | Neuropatía periférica (dolor, parestesias,<br>extramidades inferiores > a las superiores):<br>d4T y ddC (puede ser irreversible)<br>d4T: asociado con debilidad<br>neuromuscular ascendente<br>rápidamente progresiva, síndrome de<br>Guillain-Barré (raro) |                         |   |       |  |
| Exantema<br>Síndrome de<br>Stevens-Johnson,<br>necrosis tóxica<br>epidérmica | Ddl, ZDV: casos reportados  |                         | Todos NNRTIs ATV, DRV, FPV<br>N V P > D L V , EPV, DVR, IDV LPV/r, ATV: ca-<br>sos reportados<br>Para NVP los<br>riesgos<br>incluyen:<br>sexo femenino                        |       | MVC  |

Fuente: *Food Drug Administration*, actualizado en enero 10, 2013.**Diferentes familias de fármacos.** ARV: EI: inhibidor de entrada; INSTI: inhibidor de la integrasa; NNRTI: inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido; NRTI: inhibidor de la transcriptasa reversa nucleósido; PIs: inhibidor de la proteasa.**Antirretrovirales.** 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV: atazanavir; ATV/r: atazanavir + ritonavir; d4T: estavudina; ddc: zalcitabina; ddl: didanosina; DLV: delaviridina; DRV: darunavir; DRV/r: darunavir + ritonavir; EFV: efavirenz; ETR: etravirina; FPV: fosamprenavir; FPV/r: fosamprenavir + ritonavir; FTC: emtricitabina; IDV: indinavir; LPV/r: lopinavir + ritonavir; MVC: maraviroc; NFV: nelfinavir; NVP: nevirapine; RAL: raltegravir; RTV: ritonavir; SQV/r: saquinavir + ritonavir; TDF: tenofovir, TPV: tipranavir; ZDV: zidovudina.**Otros.** ALT: alanino aminotransferasa; ARV: antirretrovirales; AST: aspartato aminotransferasa; DMO: densidad mineral ósea; CPK: creatinina fosfocinasa; ECG: electrocardiograma; HBV: virus de hepatitis B; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HSR: reacción de hipersensibilidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PT: tiempo de protrombina; TG: triglicéridos.

Latina, por lo que se desconoce la susceptibilidad de nuevos grupos a las reacciones-eventos adversos ni la relación incidente-prevalencia de los mismos.<sup>14-16</sup>

## REFERENCIAS

1. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702-710.
2. Carr A, et al. A syndrome of lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-58.
3. DAD Study Group, et al. Use of nucleoside reverse, transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV infected patients enrolled in the DAD study; a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417-1426.
4. Fischer M, et al. A randomized comparative trial of continued ZDV/LMV of replacement with TDF dosiproxil fumarate/FTC in EFV-treated HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:592-568.
5. Lang S, et al. Impact specific NRTI and PI exposure on the risk of myocardial infarction; a case control study nested within FHDH ANRS CO4 16<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal Canada, February 8-11, 2009.
6. Squires K, et al. Similar efficacy and tolerability of ATZ compared to ATZ7R each in combination con ABC/LMV (ABC/3TC) after initial suppression with ABC/3TC+ATA/r in HIV-1 infected patients: 84 week results of the ARIES trial 5<sup>th</sup> International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, July 19-22, 2009.
7. Insight and DAD Study Groups. Strategies for management of anti-retroviral therapy. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarctions in HIV-infected patients. *AIDS* 2008;22:F17-F24.
8. Volberding PA. anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Clin Infect Dis* 2004;38:1454-1463.
9. ASTER, ADE Spontaneous Triggered Event Reporting. <http://www.asterstudy.com>
10. British Medical Association, <http://www.bmaorg.uk>
11. National Institute for Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk>
12. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, <http://www.mhra.gov.uk>
13. Tebas P, et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipoatrophy: results of ACTG A 5110. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:998-1005.
14. Clinical Human Factors Group, <http://www.chfg.org>
15. Drug Information Association, <http://www.diahome.org>
16. European Medicines Agency, <http://www.eacpt.eu>
17. European Association for Clinical Pharmacoeconomics and Pharmacovigilance, <http://www.encepp.eu>
18. US Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov>
19. Global Patient Safety Alerts, <http://www.globalpatient-safetyalerts.com>
20. International Organizations Government Agencies, <http://www.hmoresearchnetwork.org>
21. International Federation of Association of Pharmaceutical Physicians, <http://www.ifapp.org>
22. International Society for Pharmacoeconomics and Epidemiology, <http://www.pharmacoepi.org>
23. Pharmaceutical information and Pharmacovigilance Association, <http://www.pipaonline.org.uk>