

## Toxicidad por fármacos antivirales, una realidad oculta.

### Toxicity by antiviral drugs, a hidden reality.

Mayasil Morales-Pérez\*, Ana Julia García-Milián\*\*

#### RESUMEN

El aumento en la morbilidad por enfermedades virales justifica el incremento en el uso cotidiano de fármacos antivirales. Sin embargo, los reportes de reacciones adversas a estos fármacos son escasos, lo cual supone una infra-notificación que afecta el conocimiento de sus perfiles de seguridad.

La década de los ochenta del pasado siglo, marcó una nueva era en el tratamiento de las enfermedades infectocontagiosas, con el desarrollo de los primeros antivirales; desde entonces, su consumo ha ido incrementándose paulatinamente en concordancia con la situación epidemiológica mundial. Como la mayoría de los virus posee vida auto-limitada, este grupo de medicamentos tiene indicaciones muy precisas y limitadas, es por esto que puede persistir la falsa idea de completa seguridad e inocuidad durante su utilización. Por ello, el objetivo de esta revisión se centró en la actualización de conocimientos acerca de las reacciones adversas a los fármacos antivirales. Se concluye que a pesar de que las reacciones adversas a los antivirales pueden ser frecuentes y de intensidad variable, la mayoría de los estudios que hacen referencia a su toxicidad están asociados con el consumo de antirretrovirales, con reacciones graves y de aparición tardía. Para el resto de los fármacos de este grupo, predominan los trastornos digestivos.

**Palabras clave:** efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, /toxicidad, antivirales, terapéutica, antirretrovirales.

#### ABSTRACT

The increase in morbidity from viral diseases justifies an increase in the daily use of antiviral drugs. However, reports of adverse reactions to these drugs are scarce, which is below-notice, affecting the knowledge of their safety profiles.

The eighties of the last century, marked a new era in the treatment of the infectious or contagious diseases, with the development of the first antiviral agents; since then, their consumption has been increasing gradually in accordance with the global epidemiological situation. As most of the viruses have self-limiting life, this group of drugs has very precise and limited indications, which is why may persist the misconception of complete security and safety during use. Therefore, the objective of this review was focused on updating knowledge about adverse reactions to antivirals drugs. It is concluded that although adverse reactions to antivirals may be frequent and of varying intensity, most of the studies refer to its toxicity are associated with the consumption of anti-retroviral drugs, with severe reactions and late-onset. For the other drugs in this group, dominated by digestive disorders.

**Keywords:** drug-related side effects and adverse reactions, toxicity, antiviral agents, therapeutics, anti-retroviral agents

\*Residente de Farmacología. Instituto Victoria de Girón. República de Cuba

\*\*Escuela Nacional de Salud Pública. República de Cuba

Correspondencia: Ana Julia García Milián.

Correo electrónico: purmed@infomed.sld.cu

RECIBIDO: 17 de agosto de 2015.

ACEPTADO: 17 de septiembre de 2015.

## INTRODUCCIÓN

El ser humano conoce desde hace más de dos mil años la actividad antimicrobiana de diversas sustancias. La aparición de la antibiotico-terapia a mediados del siglo XX, supuso una transformación radical en la perspectiva de la humanidad con respecto a las enfermedades infecciosas. Hace un cuarto de siglo expertos aseguraron que la lucha contra estas enfermedades se había ganado; sin embargo, la aparición de nuevos padecimientos -muchos de los cuales permanecen aún sin tratamiento específico para combatirlos-, la reaparición y alza de un grupo de enfermedades infecciosas ya casi en extinción, y el hecho de que una de cada dos muertes sea provocada por alguna enfermedad infecciosa en países subdesarrollados, contradicen tal afirmación<sup>(1,2)</sup>.

Recientemente ha aumentado de manera considerable el interés por el estudio de las tendencias de las reacciones adversas a los medicamentos a nivel mundial, debido entre otros factores, al apreciable aumento de la toma de conciencia con respecto al mal uso de los antimicrobianos y a los problemas económicos, políticos y sociales que ha generado la rápida diseminación de enfermedades infecciosas, sobre todo virales. Esto ha adquirido relevancia gracias al alza de epidemias como la influenza, el rotavirus, el virus sincicial respiratorio y la proliferación de la infección del VIH/SIDA en muchos de los países más pobres del mundo. Además, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son consideradas actualmente un problema de salud mundial<sup>(1,3)</sup>.

Cuando un medicamento es aprobado para ser comercializado, implica que su eficacia ha sido demostrada, y que los efectos indeseados detectados en los estudios pre comercialización fueron aceptables, aunque esto no significa que su relación beneficio/riesgo sea definitiva. La farmacovigilancia o vigilancia farmacológica, pertenece al conjunto de estudios de seguimiento post comercialización que están encaminados a detectar y evaluar los efectos del uso (agudo y crónico) de los tratamientos farmacológicos en una población o en subgrupos específicos de pacientes<sup>(3)</sup>.

Desde la introducción del tratamiento con antirretrovirales en 1996, se ha visto un descenso en la mortalidad en pacientes afectados por el VIH/SIDA. A pesar de que en los últimos años su cobertura a nivel mundial ha mejorado de manera significativa, en los países en vías de desarrollo muchas personas continúan sin acceso a este tratamiento.

En Cuba se inició la terapia antirretroviral de manera sistemática desde mediados de 2001, a pesar de la situación económica de dicho país. Actualmente, esta nación ha logrado disminuir en una tercera parte las muertes por causa del virus, gracias al tratamiento del 100% de las personas detectadas con VIH/SIDA, con antirretrovirales fabricados en su gran mayoría en el propio país<sup>(4-8)</sup>.

A pesar de los beneficios que aporta el consumo de antivirales, la frecuencia de la toxicidad producida por estos fármacos ha sido un problema creciente a nivel mundial, debido principalmente, a la mayor supervivencia de los pacientes, a la necesidad de realizar el tratamiento de por vida y al gran número de medicamentos que se encuentran disponibles en la actualidad, autorizados en muchas ocasiones de forma acelerada<sup>(6,7,9)</sup>.

Varios estudios han descrito que se producen interacciones farmacológicas clínicamente relevantes en 20%-30% de los pacientes tratados para el VIH, las cuales pudieran dar lugar a reacciones

adversas. En este sentido, la toxicidad se considera como la primera causa de interrupción y modificación del tratamiento, superando al fracaso virológico y a la falta de adherencia<sup>(5)</sup>.

Debido a lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene un especial interés en la realización de la farmacovigilancia activa en este grupo de medicamentos, sobre todo los que conforman el conjunto de los antirretrovirales. Por ello, el objetivo de esta revisión fue actualizar los conocimientos acerca de las reacciones adversas a los fármacos antivirales. Para ello se revisaron artículos publicados sobre el tema, a través del buscador Google; y de las bases de datos PubMed y Cochrane. Se tomó en cuenta la calidad metodológica y la actualización de la información consultada.

### Clasificación de los antivirales.

La palabra virus proviene del latín virus que significa líquido vivo infeccioso. Los virus son entidades submicroscópicas consideradas parásitos obligados, ya que se introducen en una célula huésped donde dirigen el metabolismo de esta para multiplicarse. Se estima que hay entre 1 000 y 1 500 tipos de virus, de los que aproximadamente 250 son patógenos para el hombre<sup>(10)</sup>.

El mejor momento para atacar a un virus es tan pronto como sea posible en su ciclo de vida. Todos los medicamentos diseñados para luchar contra estos patógenos tienen un problema común, a largo plazo, estos evolucionan adquiriendo resistencia a los medicamentos lo cual significa que ningún antiviral será una solución permanente. De hecho, la estructura de un antiviral tendrá que ser modificada según cambie su patógeno<sup>(10,11)</sup>.

Los fármacos antivirales pueden clasificarse según el modo en que afectan a los dos componentes esenciales de los virus en: fármacos que interfieren sobre componentes de membrana y fármacos que interfieren sobre el genoma viral.

Para una mejor comprensión del tema, en este trabajo se subdividieron los fármacos antivirales en tres grupos: el de los antirretrovirales, los antigripales y el resto de ellos en un conjunto denominado otros antivirales.

### Toxicidad por grupos de antivirales.

La idea general detrás del diseño de los antivirales modernos, es identificar las proteínas virales que pueden ser debilitadas. Estos "objetivos", deberían ser, generalmente, distintas proteínas o partes de proteínas en los humanos, para reducir la probabilidad de los efectos secundarios. Como ya se expresó anteriormente, la elevada toxicidad que muestra este grupo de fármacos convierte su empleo en un problema<sup>(11)</sup>.

### Antirretrovirales

En el ámbito internacional, se ha demostrado mediante estudios de cohorte efectuados en España, que entre 56% y 83% de los pacientes con VIH/SIDA abandonan el tratamiento con antirretrovirales para evitar los molestos signos y síntomas que les causan las reacciones adversas por el consumo de los mismos<sup>(12)</sup>. Sin embargo, en un estudio de farmacovigilancia activa realizado por médicos cubanos en el hospital de Bindura, de la provincia de Mashonaland, Central en Zimbabwe, se encontró que 13.4% de los pacientes con tratamiento antirretroviral experimentaron efectos adversos a los medicamentos, porcentaje que se considera bajo si se tiene en cuenta que en dicho

país se estima que 80% de la población está infectada por el virus del VIH/SIDA, y además se dispone de los fármacos antirretrovirales para uso masivo gratuito en el sector público<sup>(13, 14)</sup>.

Domingo y Lozano, por su parte, aseguran que desde el inicio de la era del tratamiento antirretroviral, existe evidencia de que el factor más importante que ha limitado la indudable eficacia de la misma ha sido la toxicidad secundaria al tratamiento, lo cual supone un detrimento de la adherencia del paciente al mismo y por consiguiente precipita un fracaso virológico. También es cierto que se han desarrollado nuevos fármacos cuya toxicidad a corto plazo es menor que la de los antirretrovirales de primera generación, aunque estos últimos no están ajenos a aquella<sup>(15)</sup>.

Para el grupo de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, la toxicidad específica reportada es la producción de daño mitocondrial, ya que estos fármacos disminuyen el ADN mitocondrial por inhibición de la d-ADN polimerasa, enzima que se requiere para la replicación del mismo. La acidosis láctica y la pancreatitis causadas principalmente por la estavudina, la didanosida y la zidovudina, son los efectos adversos más graves relacionados con la toxicidad mitocondrial.

La incidencia de la pancreatitis se estima alrededor de 4.7% pero se ha visto que es un efecto dosis dependiente. También se describen reacciones del tipo de hipersensibilidad, hepatitis, aumento de aminotransferasas séricas, trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarreas), neuropatía periférica, anemia, neutropenia, miopatía, malestar general y cefalea, entre otros. Aunque menos frecuente, se ha descrito también la aparición de lipodistrofia e hiperlipidemia<sup>(12,16-19)</sup>.

Se ha visto que la toxicidad de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, se relaciona más con el uso de un determinado fármaco en sí que del grupo en general. La nevirapina es un fármaco habitualmente bien tolerado a largo plazo. El efecto adverso más frecuente (15%- 20%) y característico es el exantema cutáneo maculopapular en tronco y raíz de los miembros, que aparece en las primeras 44 a 46 semanas, y que a menudo se resuelve sin la necesidad de interrumpir el tratamiento. En alrededor de 5% de los sujetos ocurre una reacción de hipersensibilidad (consistente también en una erupción cutánea), pero ésta se acompaña de fiebre y otros síntomas sistémicos. También se ha comprobado que es la principal causante de varios tipos de hepatotoxicidad, incluyendo elevación asintomática de transaminasas (usualmente al inicio del tratamiento y rara vez de instalación tardía) así como reacción de hipersensibilidad con hepatitis<sup>(12,16-19)</sup>.

Por su parte, el efavirenz es el fármaco que presenta una mayor incidencia de reacciones adversas a nivel del sistema nervioso central. Las principales manifestaciones clínicas son: cefalea, déficit de concentración, despersonalización, ansiedad, convulsiones, confusión, estupor, catatonía, depresión e incluso ideas suicidas. Estas manifestaciones suelen aparecer al inicio del tratamiento y desaparecer espontáneamente entre dos y cuatro semanas después. Se han descrito otros efectos a los fármacos de este grupo, aunque en menor grado, como síndrome de Stevens Johnson e hiperlipidemia<sup>(12,16-19)</sup>.

El uso de los inhibidores de las proteasas se asocia con hiperglicemia e hiperlipidemia, algunos pacientes desarrollan síntomas de diabetes mellitus y significativas anormalidades metabólicas con

resistencia periférica a la insulina, obesidad central, ginecomastia y distribución anormal de las grasas. En los pacientes que consumen fármacos de este grupo, la asociación de lipodistrofia, hiperlipidemia y resistencia a la insulina se conoce como síndrome lipodistrófico. También se ha descrito que pueden causar efectos cardiovasculares, intolerancia gastrointestinal, osteonecrosis, incremento en los episodios de sangrado en pacientes hemofílicos, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad, relacionada esta última fundamentalmente con el uso de indinavir, el cual además puede provocar nefrolitiasis, urolitiasis y cristaluria<sup>(12,16-19)</sup>.

Las nuevas familias como los inhibidores de la entrada o los inhibidores de la integrasa, parecen tener perfiles metabólicos más seguros<sup>(20)</sup>.

### *Antigripales*

Dentro de los antigripales, el zanamivir y el oseltamivir a menudo producen reacciones adversas, especialmente náuseas, las cuales afectan a 5% de sus consumidores. Según datos obtenidos del reporte para la prevención y control de la influenza, recomendado por el Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) del Center for Disease Control and Prevention (CDC), -para el cual se analizaron diversos estudios realizados tanto en Estados Unidos como en Japón y el Reino Unido- los efectos adversos más reportados durante el tratamiento con oseltamivir se correspondían con vómitos y náuseas, en ese orden de aparición, los cuales eran muy frecuentes tanto en niños como en adultos. De igual forma, datos publicados por el Departamento de Farmacovigilancia de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del Ministerio de Salud de Argentina, muestran que 70% de las reacciones adversas reportadas por el oseltamivir involucraban al sistema gastrointestinal (predominando las náuseas y los vómitos)<sup>(21- 23)</sup>.

Se han reportado, además, casos aislados de afectación psicológica en personas jóvenes, que puede llevar al suicidio en algunos casos; por esta situación la US Drug Agency, de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, ha recomendado discontinuar su uso si se produce algún cambio en el comportamiento. También según esta agencia (FDA), entre 2004 y 2005 la sexta parte de los eventos adversos graves en niños de todo el mundo tratados con oseltamivir, fueron alteraciones cutáneas o de hipersensibilidad, como el síndrome de Stevens Johnson, reacciones anafilácticas, eritemas multiformes o síndrome de Lyell, hecho que llevó a la restricción de su prescripción en el Reino Unido, sobre todo en personas con riesgo de complicaciones<sup>(23- 25)</sup>.

### *Otros antivirales*

Con el empleo de interferón también es frecuente que aparezcan reacciones adversas. Se dice que puede afectar alrededor de 75% de los pacientes, aunque cuando se asocia con ribavirina, esta cifra puede ascender hasta 88%. Las reacciones locales en los sitios de inyección, normalmente de intensidad media y raramente dolorosas o que requieran suspensión del tratamiento, son los efectos adversos que habitualmente aparecen con su uso. La pegilación del interferón puede incrementar la tasa de reacciones locales, pudiendo llegar a la necrosis cutánea, resultando fundamental para prevenirlas, la rotación de los sitios de inyección<sup>(26- 27)</sup>.

Por su parte, el aciclovir es el medicamento más efectivo en la profilaxis y tratamiento del herpes simple, en pacientes tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos, y a concentraciones más elevadas de las habituales también puede inhibir a los virus de la Varicela- Zóster y del Epstein Barr. Este medicamento fue descubierto en 1974 por los investigadores Howard Shaeffer y Lilia Beauchamp, y su producción en forma tópica se comenzó en el año 1982. Se dice que su aparición en el mercado marcó el comienzo de una nueva era en la terapia antiviral, justificada por el bajo nivel de citotoxicidad que posee y su elevada selectividad. Aunque se distribuye ampliamente en el organismo, se ha visto que tiene una baja biodisponibilidad por vía oral (entre 15% y 30%) y pobre absorción percutánea, las dos vías de administración más utilizadas<sup>(28-30)</sup>.

En la literatura revisada, son escasas las publicaciones que hagan referencia a este fármaco como protagonista de una investigación; a pesar de esto, los estudios analizados describen que las reacciones adversas a él pueden ser frecuentes, y de manera general, están relacionadas con la vía de administración empleada. La vía oral es la que más se ha visto relacionada con estos eventos, siendo el sistema digestivo el que con más frecuencia se ve afectado (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, y otros). La administración percutánea es relativamente más segura, ya que la toxicidad por esta vía es menos frecuente y se relaciona con afectaciones a nivel de la piel como prurito, sensación de quemazón y dermatitis de contacto, aunque se han descrito reacciones de hipersensibilidad. De acuerdo a la literatura, los efectos adversos del aciclovir por vía parenteral suelen ser leves y poco frecuentes, pero esto no quiere decir que no se deben tener en cuenta. Se ha descrito que la aparición de insuficiencia renal aguda es más frecuente con el uso de preparados parenterales, sobre todo si se asocia con otros medicamentos nefrotóxicos en pacientes de edad avanzada o con estados de deshidratación importantes<sup>(28, 30-32)</sup>.

En Cuba se ha reportado que las reacciones adversas al aciclovir, en su mayoría, se presentan de manera ocasional y se ha visto que están asociadas con el uso prolongado del medicamento o con dosis elevadas. Además de los trastornos descritos anteriormente también se pueden presentar alucinaciones, estados de confusión, artralgias, calambres musculares y de forma más rara se han presentado depresión, palpitaciones y agresividad<sup>(29)</sup>.

También se cuenta con el ganciclovir como antiviral de uso exclusivo en el tratamiento de infecciones por citomegalovirus. Los efectos adversos asociados a su uso son frecuentes y muy variados, los cuales pueden ir desde los trastornos gastrointestinales hasta los trastornos hematopoyéticos (como granulocitopenia, anemia, neutropenia y trombocitopenia) o neurológicos (amnesia, agitación, ataxia, confusión, reacciones maniacas y convulsiones). En la actualidad su empleo continua siendo estudiado, y recientemente estudios sobre su toxicidad han encontrado que puede comportarse como un agente mutagénico, con importantes efectos teratogénicos e inhibidores de la espermatogénesis; por ello se ha comenzado a estudiar el valganciclovir como alternativa de tratamiento<sup>(29, 33)</sup>.

## DISCUSIÓN

A pesar de los avances alcanzados por los fármacos antivirales, se considera que hay mucho por estudiar todavía sobre su seguridad.

Problemas como los descritos anteriormente, que pudieran considerarse muchas veces como menores, pueden ser el indicador de una situación más seria. Con frecuencia un determinado efecto tóxico puede ser producido por más de uno de ellos, lo cual solo ratifica la importancia no solo del conocimiento de los efectos del medicamento, sino también la necesidad de realizar vigilancia farmacológica activa durante su empleo por parte de todos los profesionales sanitarios involucrados con el paciente.

Desafortunadamente, lo anterior no siempre se cumple y así lo demuestran estudios como el realizado en España durante el año 2010, donde se observó el apoyo multidisciplinario al paciente con VIH/SIDA y su relación con la adherencia al tratamiento antirretroviral en diferentes hospitales de Andalucía, mostrándose en sus resultados que un porcentaje significativo de enfermeros y farmacéuticos no consideraban dentro de sus actividades rutinarias la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación, no comportándose de esta forma los médicos. Investigaciones realizadas en Alabama y Florida, Estados Unidos, mostraron resultados similares a los de Andalucía<sup>(34-36)</sup>.

## CONCLUSIONES

A pesar de que las reacciones adversas a los antivirales pueden ser frecuentes y de intensidad variable, la mayoría de los estudios que hacen referencia a su toxicidad están asociados con el consumo de antirretrovirales. Para el resto de los fármacos de este grupo, las investigaciones no son abundantes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Díaz I, Chao AL, Jiménez G, López Y. Caracterización de eventos adversos asociados a vacunas que inmunizan contra enfermedades infecciosas. Años 2006-2007. *Rev Cub Farm.* 2010; 44(3):325-35.
- Torres A. Medicamentos y transnacionales farmacéuticas: impacto en el acceso a los medicamentos para los países subdesarrollados. *Rev Cub Farm.* 2010; 45(1):97-110.
- Pérez BG. Reacciones adversa a los medicamentos y adicciones a otras sustancias. En: Morón FJ, Levy M. *Farmacología general.* La Habana: Ecimed; 2002.p.124- 138.
- Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud. 2013 [monografía en Internet]. La Habana: MINSAP; 2014 [citado 21 May 2015]. Disponible en:<http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
- Van Praag E, Fernyak S, Martín A, editors. Las repercusiones de los tratamientos antirretrovirales. *Actas de la Reunión consultativa informal Ginebra; 1997 Abr 29- 30; sala de conferencias A, sede de la OMS.* Ginebra: Oficina del VIH/SIDA y las ITS; 1997 [citado 21 May 2015]. Disponible en:<http://www.sld.cu>
- Gorry C; Oxfam International. La estrategia cubana de respuesta al VIH/SIDA: un enfoque integral con base en los derechos [monografía en Internet]. *Medicc Review: International Journal of Cuba Health and Medicine;* 2008 [citado 21 May 2015]. Disponible en:<http://www.medicc.org>
- Afani A, Pérez C, Vázquez P, Wolff M. Guía clínica de VIH/SIDA. *Rev Chil Infect.* 2010; 27(3):197- 198.
- Tarinas A, Tápanes RD, Pérez LJ. Terapia antirretroviral para VIH- SIDA. *Rev Cubana Farm.* 2000; 34(3).
- Hernández D, Pérez J. Causas de cambio de tratamiento en un grupo de pacientes VIH/SIDA cubanos. *Rev Cubana Invest Bioméd [revista en la Internet].* 2010 Jun [citado 21 May 2015]; 29(2):223- 230. Disponible en:[http://scielo.sld.cu.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002010000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002010000200007&lng=es)
- Pérez N. Antivirales y SIDA. En: Morón FJ. *Farmacología clínica.* La Habana: Ecimed; 2008.p.453- 470.
- Noda AL, Vidal A. Farmacocinética y farmacodinámica, implicación en uso más racional de los antimicrobianos. *Rev Cubana Farm.* 2010; 44(4) 533-546.
- García- Ramos SE, Santayola MR, Fernández M. Análisis del cambio en la adherencia y eficiencia del tratamiento antirretroviral en el uso de efavirenz-entricitabina- tenofovir en dosis única diaria. *Rev Farm Hosp [revista en la Internet].* 2012 Jul [citado 10 May 2015]; 36(5):315-320. Disponible en:<http://www.elsevier.es/farmhosp>
- Rodríguez M, Gross C, Casas S, Álvarez Y. Farmacovigilancia en pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana/ sida en un hospital de Zimbabue. *MEDISAN.* 2012; 16(3):326.
- Avert. org [homepage on the Internet]. HIV and AIDS treatment in Zimbabwe [citado 3 Nov 2013]. Disponible en:<http://www.avert.org/aids-zimbabwe.htm>
- Domingo P, Lozano F. Manejo de la toxicidad por fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clín [revista en la Internet].* 2011 Feb [citado 29 Abr 2015]; 29(7): 535- 544. Disponible en:<http://www.elsevier.es/eimc>
- Avert. org [homepage on the Internet]. Introducción al tratamiento del VIH y SIDA. [citado 12 May 2015]. Disponible en: <http://www.avert.org>
- Gutiérrez R, Soto L. Efectos adversos de la terapia antirretroviral. *Inst Med Trop Univ Per [revista en la Internet].* 2009 [citado 12 May 2015]. Disponible en: <http://www.monografias.com>
- Aids. org [homepage on the Internet]. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. Efectos secundarios de los medicamentos contra el VIH. Información de salud para los pacientes 2005. [citado 12 May 2015]. Disponible en:<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- Guillama A. Farmacovigilancia activa de los antirretrovirales en VIH/ SIDA en Atención Primaria de Salud. [Tesis]. La Habana: Facultad Salvador Allende; 2012.
- Fortuny C, González R, Polo R. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Marzo 2008 [monografía en Internet]. España: Plan Nacional sobre el Sida; 2008[citado 13 May 2015]. Disponible en:<http://www.msps.es>
- Schiaffino S, Bologna V, Bissio A, Bignone I. Uso de oseltamivir durante la pandemia de gripe A (H1N1): análisis de las reacciones adversas reportadas al sistema nacional de farmacovigilancia de ANMAT. *Rev Argent Salud Pub.* 2010. 1(4): 20-25.
- Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report [revista en la Internet].* Jan 2011 [citado 26 Abr 2015]; 60(1). Disponible en:<http://www.scielo.es>
- Kitching A, Roche A, Balasegaran S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by Influenza A (H1N1) [monografía en Internet]. *Eurosurveillance;* 2009 [citado 29 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N30/art19287.pdf>
- German Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Influenza: Do antiviral drugs like Tamiflu work and what are their adverse effects? [monografía en Internet]. *Informed Health Online: U.S National Library of Medicine.* Feb 2010 [citado 1 mar 2013].Disponible en: <http://www.pubmedhealth.html>
- División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia; Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Subdirección general de medicamentos de uso humano. Plan de Farmacovigilancia para antivirales utilizados en la nueva gripe A/ H1N1 [monografía en Internet]. Ministerio de Sanidad y política social: Sistema Español de Farmacovigilancia Humana; 2009. [citado 1 mar 2013]. Disponible en: <http://www.agemed.es>
- Floristán U, Feltes R, Ramírez- Marín P, Herranz- Pinto. Interferón alfa y virus hepatitis C: la piel importa. *Rev Clin Esp.* 2011; 211(2):92- 97.
- Sánchez YA, Arús E, López P, Nodarse H. Seguridad de la terapia de interferón alfa 2brecombinante más ribavirina en la hepatitis crónica C. *Rev Cubana Farm.* 2011;45(1):34-43.
- Barreto J, Gundián J, Rodríguez MA, Pino PP. Medicamentos antivirales. *ACTA MEDICA* 1998; 8(1):86- 100.
- Alfonso I, Alonso L, Calvo DM, Cruz MA, Furones JA, García AJ et al. *Formulario Nacional de Medicamentos, 4 ed.* Cuba: Ecimed; 2014.p.195- 213.
- Wikipedia. Org [homepage on the Internet]. Aciclovir. Fundación Wikimedia, Inc.; [actualizado 25 abr 2015; citado 7 may 2015]. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Aciclovir&oldid>
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Aciclovir Aristo 50 mg/g crema EFG [monografía en Internet]. Ministerio de sanidad, política social e igualdad; 2014. [citado 15 may 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
- Saxena A, Tewuari G, Awasthi S. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal patch of acyclovir utilizing inclusion phenomenon. *Braz. J. Pharm. Sci. Oct- Dic* 2011 [citado 18 May 2015]; 47(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-82502011000400026>
- Wikipedia. Org [homepage on the Internet]. Ganciclovir. Fundación Wikimedia, Inc.; [actualizado 25 abr 2015; citado 7 may 2015]. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Ganciclovir&oldid>
- Morillo R, Jiménez R, Almeida C. Perspectiva multidisciplinaria del apoyo a la adherencia antirretroviral en Andalucía. *Estudio Andalusida. Farm Hosp [revista en la Internet].* 2012 Mar [citado 18 May 2015]; 36(5): 410- 423. Disponible en:<http://www.elsevier.es/farmhosp>
- Davis M, Shell AT, King SR. Assessing pharmacists' perspectives of HIV and the care of HIV- infected patients in Alabama. *Pharmacy Practice [revista en la Internet].* 2012 Oct- Dic [citado 9 May 2015]; 10(4): 188- 193. Disponible en:<http://www.pharmacypractice.org>
- Carvajal MJ, Clauson KA, Gershman J, Polen HA. Associations of gender and age groups on the knowledge and use of drug information resources by American pharmacists. *Pharmacy Practice [revista en la Internet].* 2013 Abr- Jun [citado 29 Abr 2015]; 11(2): 71-80. Disponible en:<http://www.pharmacypractice.org>