

Reacciones adversas a fármacos antirretrovirales en pacientes VIH positivos del Policlínico Frank País García.

Dra. Neity Mendo Alcolea¹, Dr. Eduardo de Jesús Mesa Perez², Dr. Rafael Neyra Barrios³, Dr. Lázaro Berenguer Gournaluses⁴, Dra. Graciela Nieto Muñiz⁵.

Dra. Neity Mendo Alcolea. Especialista en Medicina General Integral. Especialista en Farmacología. Master en Longevidad satisfactoria. Profesor asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Dr. Eduardo de Jesús Mesa Pérez. Especialista en Medicina General Integral. Master en Atención Primaria de salud. Profesor asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Dr. Rafael Neyra Barrios. Especialista en Medicina General Integral. Especialista en Oncología Master en enfermedades Infecciosas. Profesor asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Dr. Lázaro Berenguer Gournaluses⁴. Especialista en 2do Grado en Medicina Interna. Master en Urgencias Médicas. Profesor auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Dra. Graciela Nieto Muñiz⁵. Especialista en Medicina General Integral. Master en Atención Integral a la mujer. Profesor instructor de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Resumen.

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal, con el objetivo de identificar las reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales de los pacientes portadores del VIH pertenecientes al policlínico Frank País García de Santiago de Cuba, durante el primer semestre del año 2018. Se notificaron un total de 171 reacciones adversas, 105 (61,4) por los especialistas en Medicina General Integral, 30(17,6 %) por los especialistas en Medicina Interna , 15 (8,8%) por los licenciados en enfermería y 21 (12,2%) por otros profesionales de la salud; entre las reacciones adversas más frecuentes se reportaron : náuseas, cefalea, mareos, vómito , dolor abdominal e insomnio las cuales predominaron con los

esquemas terapéuticos constituidos por Lamivudina, Zidovudina, Nevirapina y zidovudina, Nevirapina, Efavirenz siendo los principales responsables de las mismas. Las enfermedades concomitantes al inicio del tratamiento antirretroviral y su tratamiento condicionaron la aparición de dichas reacciones.

Palabras clave: reacción adversa, medicamento, farmacovigilancia, atención secundaria de salud.

Introducción.

La epidemia por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es calificada por La Organización Mundial de la Salud (OMS) como un importante problema médico tanto en el aspecto clínico como en el epidemiológico, por las magnitudes que ha alcanzado esta pandemia. Todo lo anterior, exige por parte del personal médico no sólo del conocimiento clínico de sus causas, sino además de la captación del paciente con el resultado positivo y su evaluación clínica inicial, así como la derivación a la unidad específica de atención especializada, donde se le realizarán además, el diagnóstico y tratamiento de la mismas así como de los problemas de salud que acompañan a esta enfermedad.^{1,2}

En Cuba, la esencia del sistema social y la voluntad política han implementado estrategias multisectoriales dirigidas a la prevención, diagnóstico y tratamiento de todo lo relacionado al tema VIH/SIDA. Al cierre del 2017 nuestro país exhibía una tasa de prevalencia estimada en población sexualmente activa de 0.24 por ciento, y continua siendo una de las más bajas de la región del Caribe, según reflejan los datos del informe anual del Programa de Prevención y Control de las ITS/VIH/sida.³

La evaluación y el tratamiento de esta entidad dependen de la gravedad del proceso, y de la integridad del sistema inmunológico del paciente. Ante las manifestaciones clínicas de la enfermedad ya diagnosticada se imponen objetivos específicos para el tratamiento de los pacientes infectados que estarán dirigidos a prolongar la vida del paciente, y mantener en la medida de lo posible la mejor calidad de salud y de vida, para cual se hace necesario limitar el número de células infectadas, preservar la respuesta inmunológica del organismo contra el VIH, reducir el nivel basal de carga viral, prevenir la

infecciones oportunistas y los tumores malignos y la minimización de los efectos adversos del tratamiento.⁴

El tratamiento contra el VIH está basado en el ciclo de vida de un retrovirus y sus principales procesos vitales lo que permite incidir directamente en las fases de su ciclo de vida como son la replicación del ADN viral, actuando sobre las principales enzimas que regulan este proceso la transcripta inversa, la proteasa, la integrasa, y como otra alternativa de tratamiento se aplican fármacos que impiden la entrada del virus a la célula.⁵

Es importante señalar que los antirretrovirales son usados en combinaciones de ellos pues el virus presenta una alta capacidad de mutar lo que hace que de manera temprana y frecuente se desarrolle resistencia cruzada a los mismos, claro está, dicha terapia múltiple aumenta la incidencia de reacciones adversas a pesar de que desde sus inicios ha contribuido a disminuir el incidencia de la enfermedad.⁵ Por todo lo anterior se realizó este estudio con el objetivo de determinar la incidencia de dichas reacciones en los pacientes portadores del VIH así como del personal de salud involucrado en el reporte y tratamiento de las mismas.

MÉTODOS

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal, con vista a identificar las reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales de los pacientes portadores del VIH del policlínico Frank País García de Santiago de Cuba, durante el primer semestre del año 2018. El universo estuvo constituido por 40 pacientes notificados con estas reacciones adversas.

Entre las variables analizadas sobresalieron: especialidad del notificador, medicamento, esquema terapéutico, enfermedades concomitantes al inicio del tratamiento y terapia prescrita, reacción principal de los medicamentos más notificada y frecuencia de las RAM. Se aplicó el algoritmo de Karch y Lasagna para determinar la relación de causalidad.

La información fue obtenida de la base de datos oficial de la consulta de VIH del policlínico Frank País García de Santiago de Cuba, la cual se procesó la de forma computarizada a través del sistema Microsoft Excel.

Resultados.

Como puede observarse luego de la recolección de la información y el procesamiento de los datos en la tabla I se relacionan los profesionales que más reportaron la ocurrencia de reacciones adversas, siendo los especialistas en Medicina General Integral el personal que más reportó con un total de 105 reportes para un 61,4%, seguidos de los especialistas de Medicina Interna con 30 reportes para un 17,6% y luego los licenciados en enfermería 15 reacciones reportadas (8,8%) y otros profesionales del sector con solo 21 reportes para un 12,2%.

Tabla I. Especialidades del personal médico notificador de las reacciones adversas.

Especialidades del que reporta	Reacciones adversas notificadas	
	No	%
Especialistas de Medicina general Integral	105	61,4
Especialistas de Medicina Interna	30	17,6
Licenciados en enfermería	15	8,8
Otras especialidades	21	12,2
Total	171	100

En la tabla II se establece una relación entre las reacciones adversas más frecuentes y los esquemas terapéuticos que más incidieron en la ocurrencia de las mismas siendo los esquemas de Lamivudina,Zidovudina,Nevirapina y zidovudina,nevirapina,efavirenz ,los que mayormente provocaron la aparición de , náuseas 51 para un (35,5%), la cefalea 34 (19,7) y los mareos 31 con un (18%).

Tabla II. Relación entre la reacción adversa principal y los esquemas terapéuticos prescritos.

Reacción adversa principal	Esquemas terapéuticos.					
	Lamivudina		Lamivudina		Zidovudina	
	Zidovudina		Tenofovir		Nevirapina	
	Nevirapina		Atazanavir		Efavirenz	
	No	%	No	%	No	%
Náuseas	21	12,2	10	5,8	30	17,5
Cefalea	22	12,8	8	4,6	4	2,3
Mareos	15	8,7	10	5,8	6	3,5
Vómitos	7	4,0	5	2,9	6	3,5
Dolor abdominal	10	5,8	2	1,1	3	1,7
Insomnio	8	4,6	2	1,1	2	1,1
Total	83	48,5	37	21,6	51	29,8

En la tabla III según la relación de causalidad 31 (18,1%) de las náuseas fueron reportadas como definitivas, 28 (16,3 %) como probables, y 3 (1,1%) como posibles, las cefaleas resultaron ser 22 (12,8%) como definitivas 10 (5,8%) como probables y 2 (1,1 %) posibles , por otra parte los mareos 20 (11,1%) definitivas, 10 como probables para (5,8%) 1 como posibles , en el caso de los vómitos 16 fueron considerados definitivos para un (9,3%) y 2 posibles para un 1,1 % y por último se definieron como definitivas el dolor abdominal y el insomnio para 15 (8,7%) y 11(6,3%) respectivamente.

Tabla III. Clasificación de la reacción adversa principal de acuerdo a la relación de causalidad.

Reacción adversa principal	Relación de causalidad					
	Definitiva		Probable		Posible	
	No	%	No	%	No	%
Naúseas	31	18,1	28	16,3	3	1,1
Cefalea	22	12,8	10	5,8	2	1,1
Mareos	20	11,6	10	5,8	1	-
Vómitos	16	9,3	2	1,1	-	-
Dolor abdominal	15	8,7	-	-	-	-
Insomnio	11	6,3			-	-
Total	112	66,8	53	29	6	2,2

En la tabla IV se relacionan las pacientes con las enfermedades concomitantes al momento de iniciado el tratamiento y la terapéutica indicada para los mismos relacionados con la aparición de reacciones no deseadas así se puede observar que neumonía estuvo presente en 13 pacientes (32,2%) siendo tratada en todos los casos con azitromicina, las micosis superficiales y profundas fueron las sepsis sucesivas en orden de aparición 6 pacientes para un 15 % tratadas con ketokonazol local y sistémico al igual que la Sífilis tratada esta última con Penicilina cristalina y por último la meningoencefalitis para la cual fue prescrita una cefalosporina la ceftriaxona.

Tabla IV. Relación de las enfermedades concomitantes y su tratamiento en el paciente con VIH.

Enfermedades concomitantes en el inicio del tratamiento.	Pacientes portadores del VIH		Tratamiento de la enfermedad
	No	%	
Neumonía	13	32,2	Azitromicina
Meningoencefalitis	5	12,5	Ceftriaxona
Sífilis	6	15	Penicilina cristalina
Micosis superficial y profunda	10	25	Ketokonazol tabletas y crema
Herpes genital	6	15	Aciclovir tabletas y crema

Discusión.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores podemos dimensionar de manera significativa la importancia de la vigilancia de un producto farmacológico, pues en sus inicios sólo se muestran un número reducido de efectos adversos y la práctica clínica habitual nos muestra otros efectos adversos que influyen significativamente no sólo en la adherencia del paciente al tratamiento sino además en la continuación de esa terapéutica o la sustitución de la misma en ocasiones no por el fármaco en sí sino por los fenómenos adversos que ocasiona.^{6,7}

Como pudo observarse el mayor número de reportes de reacciones adversas fue realizado por los especialistas de Medicina General Integral resultado relacionado con que los mismos son los que están en contacto directo durante las consultas de seguimiento con estos pacientes y son además responsables con del cumplimiento de los esquemas prescritos por los especialistas en Medicina interna, las enfermeras por su parte en su acompañamiento durante las interconsultas también son capaces de detectar y reportar estas reacciones a los antirretrovirales. Resultados semejantes a los nuestros fueron encontrados

por Cohort Collaboration (ART-CC)⁷, difieren de los mismos Szlejf C, Farfel JM⁸ que el reporte de reacciones adversas en los pacientes hospitalizados fue realizado en su mayoría por el personal de enfermería.

En el caso de los esquemas terapéuticos que más ocasionaron la aparición de reacciones adversas entre ellos Lamivudina, Zidovudina, Nevirapina y zidovudina, nevirapina, efavirenz los que provocaron que los pacientes sufrieran de náuseas, cefalea y mareos en mayor cuantía debemos tener en cuenta que para el tratamiento de la infección por VIH la terapia tiene que ser combinada por la gran capacidad del virus de mutar y por tanto desarrollar resistencia a los antirretrovirales, motivo por el cual se hace necesaria esta terapia que a su vez con elevada frecuencia provoca efectos adversos en los portadores del virus. Semejantes resultados a los nuestros involucrando en mayor cuantía a la zidovudina y la nevirapina lo obtuvieron Wright ST, Petoumenos K⁸ y ⁹, difieren de los mismos Zheng Y, Hughes MD¹⁰.

De las reacciones notificadas según relación de causalidad fueron las definitivas las que resultaron en mayor cuantía, seguidas de las probables, resultado que muestra la efectividad en el actuar de la farmacovigilancia del personal del Policlínico Frank País García que está en atención y contacto permanente del paciente portador del VIH. Éstos resultados concuerdan con el estudio realizado por Berthoux E¹¹ que obtuvo resultados semejantes donde casi la totalidad de las reacciones fueron catalogadas como definitivas (66,8%) y posibles (29%), y difieren de Wallet MA, Buford TW¹² y Cihlar1T, Fordyce M¹³.

En cuanto a la relación de la aparición de las reacciones adversas con las enfermedades concomitantes al momento del diagnóstico las enfermedades oportunistas las cuales fueron tratadas con terapia antimicrobiana y a su vez en el inicio de la terapia antirretroviral encontramos que coincidieron a la vez mas de un antimicrobiano en el esquema terapéutico del paciente hecho que aumentó la probabilidad de incidencia de reacciones adversas similares resultados fueron plasmados por Reig, M., Mariño, Z¹⁴ y Chastain DB, Henderson H¹⁵, difieren de ellos ^{16,17}.

Referencias bibliográficas.

1. Nuevos avances en investigación y desarrollo sobre el VIH. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/statistics/index.html> VIH/SIDA. <http://www.unaids.org/es/resources/presscentre/featurestories/2014/march/20140310salim>
2. Cuba-plan-estrategico-its_vih_sida_2014_2018.pdf
3. World Health Organization (2013). Consolidates guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public approach. June 2013. Geneva, Switzerland
4. Francisco M. Farmacología General. La Habana: Ed Ciencias Médicas 2013.
5. Haile DB, Ayen WY, Tiwari P. Prevalence and assessment of factors contributing to adverse drug reactions in wards of a tertiary care hospital, India. *Ethiop J Health Sci.* 2013; 23 (1):39-48.
6. Cohort Collaboration (ART-CC). Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2015 Jan 28;29(3):373-83. doi: 10.1097/QAD.0000000000000544.
7. Szlejf C, Farfel JM, Curiati JA, de Barros Couto E, Jacob Filho W, Soares Azevedo R. Medical adverse events in elderly hospitalized patients: a prospective study. *Clinics (Sao Paulo).* 2012; 67 (11):1247-52.
8. Wright ST, Petoumenos K, Boyd M, Carr A, Downing S, O'Connor CC, et al. Ageing and long-term CD4 cell count trends in HIV-positive patients with 5 years or more combination antiretroviral therapy experience. *HIV Med.* 2013; 14:208-216. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01053.x.
9. HIV Surveillance Report. Diagnoses of HIV infection in the United States and dependent areas, 2014. 2015;26. Disponible en (<https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-us.pdf>).
10. Zheng Y, Hughes MD, Lockman S, . Benson CA, Hosseinipour MC, Campbell TB, et al. Antiretroviral Therapy and Efficacy After Virologic Failure on First-line Boosted Protease Inhibitor Regimens. *Clinical Infectious Diseases Advance Access published June 27, 2014.*

Vandenhende MA, Ingle S, May M, Chene G, Zangerle R, Van Sighem A, et al. For the Antiretroviral Therapy.

11. Berthoux E, Dufour C, Raharisondraibe E, Bonnefoy M. Preventable drug events in acute geriatric unit. *Geriatr Psicol. Neuropsychiatr Vieil*. 2013;11:15-20.
12. Wallet MA, Buford TW, Joseph AM, Sankuratri M, Leeuwenburgh C, Pahor M, et al. Increased inflammation but similar physical composition and function in older-aged, HIV-1 infected subjects. *BMC Immunology* 2015;16:43-54. DOI 10.1186/s12865-015-0106-z.
13. Cihlar1T, Fordyce M. Current status and prospects of HIV treatment. *Current Opinion in Virology* 2016, 18:50–56.
14. Reig, M., Mariño, Z., Perelló, C., et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. *Journal of Hepatology* 2016, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.008>.
15. Chastain DB, Henderson H, Stover KR. Epidemiology and Management of Antiretroviral-Associated Cardiovascular Disease. *The Open AIDS J*. 2015;9: 23-37.
16. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *NEngl J Med* 2015;373:795-807. DOI: 10.1056/NEJMoa1506816.
17. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Actualización 10 de nov de 2016

