

# Reacciones adversas evitables graves por antivirales. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2008-2017

Serious adverse reactions avoidable by antivirals.  
Cuban Pharmacovigilance System, 2008-2017

Reações adversas severas prevenidas por antivirais.  
Sistema cubano de farmacovigilância, 2008-2017

Réactions indésirables graves évitable par les antiviraux.  
Système cubain de pharmacovigilance, 2008-2017

Mayasil Morales Pérez<sup>1</sup>, Ana Julia García Milian<sup>2</sup>

DOI: 10.19136/hs.a18n1.2402

## ARTÍCULO ORIGINAL

Fecha de recibido: 06 de marzo de 2018. Fecha de aceptado: 28 de junio de 2018.

Autor de correspondencia

Mayasil Morales Pérez. Dirección postal: Juan Delgado 219 e/ Milagros y Libertad. Reparto Santo Suárez. Municipio 10 de octubre, La Habana. Cuba. Código Postal: 10500 (Habana 15). Correo electrónico: mayasilmp@infomed.sld.cu

## Resumen

**Objetivo:** Caracterizar las reacciones adversas graves evitables por antivirales presentes en el Sistema Cubano de Farmacovigilancia durante los años 2008 al 2017.

**Material y métodos:** Investigación cuantitativa, observacional y descriptiva; enmarcada dentro de los estudios de farmacovigilancia, con un diseño de serie de casos. El universo conformado por las notificaciones de reacciones adversas graves evitables provocadas estos fármacos. Se utilizaron variables como: reacción adversa identificada, grupo de edad, sexo, fármaco antiviral, frecuencia y causas de evitabilidad.

**Resultados:** Las reacciones adversas evitables graves a los antivirales se comportaron a ritmo irregular que muestra tendencia al incremento. Predominaron en hombres (77.8%) y en adultos (94.4%). Zidovudina (44.4%) y nevirapina (38.9%) mostraron la mayor cantidad de reportes, relacionados con la aparición de anemia y síndrome de Stevens Johnson. Los médicos reportaron el 72.2% de los casos. Las reacciones encontradas se describen como frecuentes. Las interacciones medicamentosas (61.1%) fue la principal causa de evitabilidad.

**Conclusiones:** La caracterización de las reacciones adversas graves evitables a los antivirales permitió identificar que las mismas fueron frecuentes, producidas por antirretrovirales y presentadas hombres adultos; siendo la anemia y síndrome de Stevens Johnson las más frecuentes. Las causas de evitabilidad identificadas con mayor frecuencia responden a errores de la prescripción.

**Palabras claves:** Reacciones adversas graves; antivirales; antirretrovirales; evitabilidad

---

<sup>1</sup>Médico. Profesora instructor. Especialista en Medicina General Integral. Máster en Farmacoepidemiología. Residente de Farmacología. Departamento Farmacología, Instituto de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba. ORCID: <http://ORCID.org/0000-0002-4461-7518>

<sup>2</sup>Médico. Doctora en Ciencias de la salud. Profesora e investigadora Titular. Especialista de II grado en Farmacología y organización y administración en salud. Máster en Economía de la Salud. Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba.

## Abstract

**Object:** To characterize the serious adverse reactions avoidable by antivirals present in the Cuban Pharmacovigilance System during the years 2008 to 2017.

**Materials and methods:** Quantitative, observational and descriptive research; framed within the pharmacovigilance studies, with a case series design. The sample conformed by the reports of avoidable serious adverse reactions caused by these drugs. Variables were: identified adverse reaction, age group, sex, antiviral drug, frequency and causes of preventability

**Results:** Severe avoidable adverse reactions to antivirals were presented at an irregular level that shows a tendency to increase. They predominated in men (77.8%) and in adults (94.4%). Zidovudine (44.4%) and nevirapine (38.9%) showed the highest number of reports, related to the appearance of anemia and Stevens-Johnson syndrome. The doctors reported 72.2% of the cases. The reactions found are described as frequent. Drug interactions (61.1%) was the main cause of preventability.

**Conclusions:** The characterization of the serious adverse reactions avoidable to the antivirals allowed to identify that they were in their majority produced by antiretroviral and occurred mainly in adult men; anemia and Stevens-Johnson syndrome were the most frequent. The causes of preventability identified with greater frequency correspond to errors of the prescription.

**Keywords:** Adverse reactions; antiviral treatment; antiretrovirals; preventability.

## Resumo

**Objetivo:** Saracterizar as reações adversas graves evitáveis por antivirais presentes no Sistema Cubano de Farmacovigilância durante os anos de 2008 a 2017.

**Materiais e métodos:** Pesquisa quantitativa, observacional e descritiva; enquadrada no âmbito de estudos de farmacovigilância, com um desenho de estudos de casos. O universo foi constituído pelos relatórios das notificações de reações adversas graves causadas por esses medicamentos. Foram utilizadas variáveis, tais como: reação adversa identificada, grupo etário, sexo, fármaco antiviral, frequência e causas de prevenção.

**Resultados:** Reações adversas severas preveníveis por antivirais surgem a um ritmo irregular mostrando um aumento crescente. Predominaram em homens (77,8%) e em adultos (94,4%). Zidovudina (44,4%) e nevirapina (38,9%) apresentaram o maior número de relatos, relacionados ao aparecimento de anemia e síndrome de Stevens Johnson. Os médicos relataram 72,2% dos casos. As reações encontradas são descritas como frequentes. As interações medicamentosas (61,1%) foram a principal causa da prevenção.

**Conclusões:** A caracterização de reações adversas graves, preveníveis por antivirais permitiram identificar que eram frequentes, produzidos por anti-retrovirais e apresentados em homens adultos; sendo a anemia e a síndrome de Stevens Johnson as mais frequentes. As causas mais frequentemente identificadas de prevenção demonstram erros de prescrição.

**Palavras-chave:** Reações adversas; tratamento antiviral; anti-retrovirais; prevenção.

## Résumé

**Objectif:** Caractériser les effets indésirables graves évitables par les antiviraux présents dans le système cubain de pharmacovigilance pendant les années 2008 à 2017.

**Matériaux et méthodes:** Recherche quantitative, observationnelle et descriptive; encadré dans les études de pharmacovigilance, avec une conception de série de cas. L'échantillon était conforme aux rapports d'effets indésirables graves évitables provoqués par ces médicaments. Les variables utilisées étaient réaction indésirable identifiée, groupe d'âge, sexe, médicament antiviral, fréquence et causes de prévention.

**Résultats:** Les réactions indésirables évitables tombes aux antiviraux se sont comportées à un rythme irrégulier qui a tendance à augmenter. Ils prédominaient chez les hommes (77,8%) et chez les adultes (94,4%). La zidovudine (44,4%) et la névirapine (38,9%) présentaient le plus grand nombre de signalements, liés à l'apparition de l'anémie et au syndrome de Stevens-Johnson. Les médecins rapportent 72.2% des cas. Les réactions trouvées sont souvent déclinées. Les interactions médicamenteuses (61,1%) étaient la principale cause évitable.

**Conclusion:** La caractérisation des effets indésirables graves évitables antiviraux a permis d'identifier qu'ils étaient produits principalement par les antirétroviraux et se produisaient principalement chez les hommes adultes; l'anémie et le syndrome de Stevens-Johnson étaient les plus fréquents. Les causes évitables identifiées généralement correspondent à des erreurs de prescription.

**Mots-clés:** Réactions indésirables graves; traitement antiviral; les antirétroviraux; évitabilité.

## Introducción

El desarrollo de los primeros antivirales durante la segunda mitad del pasado siglo marcó una era en el tratamiento de las enfermedades infectocontagiosas. Desde entonces su consumo se incrementa en concordancia con la situación epidemiológica mundial. Sin embargo, los reportes de reacciones adversas (RAM) a estos fármacos son escasos, lo cual supone una infra-notificación que afecta el conocimiento de sus perfiles de seguridad. Como la mayoría de los virus poseen 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<sup>1,2</sup>.

A pesar de los beneficios que aporta el consumo de antivirales, la frecuencia de la toxicidad producida por estos fármacos es 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>2</sup>.

El interés por el estudio de las tendencias de las reacciones adversas a los medicamentos a nivel mundial se incrementa 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 genera la rápida diseminación de enfermedades infecciosas, sobre todo virales. Esto adquiere relevancia debido al alza de epidemias como la influenza, el rotavirus, el virus sincitial respiratorio y la proliferación de la infección del VIH/sida en muchos de los países más pobres. Además, las reacciones adversas a medicamentos son consideradas en la actualidad un problema de salud mundial por lo que se debe de vigilar<sup>3,4</sup>. La farmacovigilancia o vigilancia farmacológica pertenece al conjunto de estudios de seguimiento postcomercialización dirigidos a detectar y evaluar los efectos del uso (agudo y crónico) de los tratamientos farmacológicos en una población o en subgrupos específicos de pacientes. Se inició como actividad en Europa a finales de los años 60, del pasado siglo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1968 estableció, como parte de sus programas y objetivos, velar por la seguridad de los medicamentos y propuso que se pusieran en marcha sistemas que permitieran hacer un diagnóstico rápido de estos efectos no deseados<sup>5,6</sup>.

Las reacciones adversas pueden clasificarse de diferentes maneras de acuerdo al eje de categorización que se emplee. Estos pueden ser según frecuencia, intensidad, imputabilidad, evitabilidad, entre otros. Su incidencia puede variar entre el 1% y el 30% de acuerdo con la metodología empleada para su detección y evaluación. Los problemas de seguridad y costo de estas cuando son graves tienen un peso considerable en los sistemas de salud, pues se dice que son responsables de más de 770.000 lesiones y muertes anuales a nivel mundial, y que ocasionan hasta 56 millones de dólares de gasto por hospital - dependiendo del tamaño del mismo<sup>3,7,8</sup>.

Según estudios realizados en España el 6% de los ingresos hospitalarios en adultos mayores de 65 años están relacionados con reacciones adversas a medicamentos mientras que el 12% de las RAM reportadas son graves. En Cuba desde hace más de una década los antimicrobianos constituyen el grupo farmacológico que más notificaciones de RAM aporta al sistema de farmacovigilancia, no obstante los antivirales solo representan el 2.6% de esos reportes. Sin embargo, una investigación realizada en el trienio 2011-2013 por Rodríguez y colaboradores en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri de La Habana (IPK) encontraron que predominaron los reporte de RAM graves en las cuales, se involucraba principalmente los fármacos antirretrovirales (ARV)<sup>9,10,11</sup>.

Es un hecho que la toxicidad es la primera causa de interrupción y modificación de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), superando al fracaso virológico y a la falta de adherencia. En los últimos años la magnitud de este problema crece debido entre otras causas, a la mayor supervivencia de los pacientes, a la necesidad de realizar tratamiento de por vida y al gran número de fármacos disponibles en la actualidad, autorizados en muchas ocasiones de forma acelerada. La gran frecuencia, variedad y morbilidad de los efectos nocivos causados por los fármacos antirretrovirales, ha tenido importantes consecuencias sobre el balance riesgo-beneficio de los antirretrovírico de gran actividad<sup>2</sup>.

En Cuba los estudios de RAM graves son escasos y si a esto se le suma que sean evitables su número disminuye. Por estas razones el objetivo de este estudio es caracterizar las reacciones adversas graves evitables a los antivirales presentes en el Sistema Cubano de Farmacovigilancia durante el periodo comprendido entre el primero de enero del año 2008 y el 31 de diciembre del 2017.

## Materiales y métodos

Se desarrolló una investigación cuantitativa, observacional y descriptiva, que empleó un diseño de serie de casos enmarcado dentro de los estudios de farmacovigilancia. El universo estuvo conformado por todas las notificaciones de reacciones adversas graves y evitables, provocadas por los fármacos antivirales presentes en el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba. La información se obtuvo de una fuente secundaria, la Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia, la cual se nutre de los reportes espontáneos de RAM y almacena la información contenida en el modelo oficial (33- 36-1) de reporte de sospecha de reacciones adversas que llegan a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFV).

La información contenida en la Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia (denominada FarmaVigiC) se filtró por los campos: "grupo farmacológico" donde se usó como criterio de inclusión el término antiviral, "medicamento sospechoso" que incluyó a todos los fármacos que se encuentran clasificados como antivirales tanto en el

Formulario Nacional de Medicamento de Cuba como en la literatura internacional, “intensidad” del cual se tomaron como criterios de inclusión los términos grave y mortal, los que se relacionan con la magnitud del efecto provocado por la reacción en un individuo y “causalidad” en el cual se empleó como criterio de inclusión los términos: definitiva, posible o probable porque son estos los subgrupos que tienen una relación de causa- efecto positiva entre el medicamento y la reacción adversa. Apoyados en la aplicación de Microsoft Excel, con el resultado se confeccionó una nueva base de datos que se denominó Base Secundaria, la cual además conservó intactos el resto de los campos presentes en la FarmaVigiC.

A cada una de las RAM contenidas en la Base Secundaria se les aplicó el cuestionario de Schumock GT, modificado por Otero el cual es el algoritmo utilizado y validado para realizar el análisis de las RAM prevenibles en los estudios de farmacovigilancia. Con una respuesta afirmativa a alguna de las preguntas se considera que la reacción adversa pudo evitarse. Las preguntas no son excluyentes entre ellas por lo que una reacción puede tener más de dos respuestas afirmativas, aunque esto no le da un valor de mayor evitabilidad que a uno con sólo una respuesta afirmativa. Con la información obtenida se confeccionó una nueva base de datos denominada Base Definitiva. Las reacciones adversas contenidas en ella conformaron el universo de estudio con el cual se trabajó en esta investigación.

La confiabilidad de FarmaVigiC se fundamenta en la calidad de la notificación pues la misma es sometida a un proceso de revisión y homogenización de datos periódicamente, por filtros de nivel municipal, provincial y nacional, integrado por personal altamente calificado expertos en la actividad e integrantes de la Red Nacional de Farmacoepidemiología, según PNO 004<sup>14</sup> del Ministerio de Salud Pública sobre “Gestión de la base de datos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia”. Los expertos del nivel nacional, la UCNFv, homogenizan los datos de la FarmaVigiC, según estándares de calidad del Centro de monitoreo de RAM de Uppsala (The Uppsala Monitoring Centre (UMC)), rector del programa internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

La experticia de los profesionales del nivel municipal y provincial, está dada por ser un personal diplomado en Farmacoepidemiología, recibir entrenamiento anual en farmacovigilancia y años de experiencia en este trabajo, supervisados por la UCNFv. Mientras que los expertos de la UCNFv, por su parte son máster en ciencias, especialistas de segundo grado en Farmacología, investigadores auxiliares y con 10 años de experiencia en la actividad. La confección de la Base Secundaria y la Base Definitiva se realizó por un experto de la UCNFv, Máster en Ciencias de más de 10 años de experiencia en la actividad, el cual no modificó las clasificaciones ni los juicios de valor de las diferentes

variables presentes en la Base de Datos Nacional.

Se analizaron las variables reacción adversa identificada, año de notificación, especialidad del notificador, grupo de edad, sexo, fármaco antiviral sospechoso, nivel de atención, frecuencia, imputabilidad y causas de evitabilidad.

Se empleó la técnica de revisión bibliográfica y documental en las bases de datos PubMed, Cochrane, LILACS, Hinari, EBSCO, Scielo mediante la utilización de los descriptores DeCs-MeSH: reacciones adversas graves; antivirales; antirretrovirales; evitabilidad con criterios de selección bilingües.

Con los datos obtenidos se confeccionaron registros en Excel, a partir de los cuales se procesó y analizó la información necesaria para el estudio mediante la aplicación, para cada variable, de técnicas de estadística descriptiva. Como medidas de resumen se utilizaron la frecuencia absoluta y relativa (porcentaje), así como las tasas de reporte de las reacciones adversas evitables a los antivirales a partir de la fórmula de la cantidad de reportes de pacientes con RAM evitables a los antivirales por año entre la población total para igual año por millón de habitantes. Para realizar el cálculo se tomó en el denominador la cantidad de habitantes para cada año según los datos reportados en el Anuario Estadístico de Cuba.

Durante el desarrollo de esta investigación se mantuvo una conducta ética, protegiendo los datos recogidos y utilizándolos solo con fines científicos. Los resultados estarán encaminados a la orientación de salud, que debe efectuarse en pacientes en los que se indican antivirales, protegiendo su integridad biopsico-social.

## Resultados

En periodo de tiempo comprendido entre los años 2008 y 2017 se recogieron en la base de datos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia un total de 900 reacciones adversas evitables producidas por medicamentos que se encuentran dentro del grupo de los antivirales, de las cuales 18 (2%) fueron graves. Estas cifras se corresponden con una tasa de reporte de 0.27x cada millón de habitantes.

Tabla 1. Reacciones adversas evitables graves por antivirales.  
Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2008-2017.

Año	Total	Tasa de reporte (x 1000000 ha)	Porcentaje (%)
2008	0	0	0
2009	0	0	0
2010	0	0	0
2011	3	0.27	16.7
2012	1	0.09	5.6
2013	2	0.18	11.1
2014	6	0.53	33.3
2015	0	0	0
2016	5	0.44	27.8
2017	1	0.09	5.6
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>0.27</b>	<b>100</b>

Fuente: Notificación espontánea de sospecha de RAM.

Los años 2014 y 2016 fueron los de mayor frecuencia de reportes con 6 y 5 notificaciones cada uno, que representan el 33.3% y 27.8% del total respectivamente. Le siguen el 2011 con 3 reportes (16.7%) y el 2013 con 2 (11.1%), mientras que en los años 2012 y 2017 solo se notificó una reacción adversa de este tipo (5.6%). El resto de los años del periodo analizado no presentaron reportes de reacciones adversas graves y evitables relacionadas con el consumo de fármacos antivirales. (Tabla 1)

Este tipo de reacciones se comportan con un ritmo irregular que describe una curva de aspecto dentado y que muestra una tendencia al incremento.

Los adultos fueron los más afectados por este tipo de reacciones con un total de 17 notificaciones (94.4%), las cuales predominaron en el sexo masculino (77.8%). Solo un niño (5.6%) estuvo afectado y las mujeres involucradas se encontraban en la adultez. (Tabla2)

Tabla 2. Reacciones adversas evitables graves por antivirales según sexo y grupo de edad.

Grupo de edad	Sexo		Total	Porcentaje (%)
	Femenino	Masculino		
Niños	0	1	1	5.6
Adultos	4	13	17	94.4
Adulto mayor	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>14</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

Fuente: Notificación espontánea de sospecha de RAM.

Las reacciones adversas evitables graves que se encontraron se relacionan con el empleo de fármacos antivirales que pertenecen al grupo de los antirretrovirales (lamivudina, nevirapina y zidovudina). Los otros dos fármacos involucrados (aciclovir, ganciclovir) pertenecen al subgrupo de los antiherpes virus. El mayor numero de reportes se debe al empleo de la zidovudina, 8 reportes (44.4%) y la

nevirapina con 7 (38.9%). El resto tiene solo un reporte cada uno. Los efectos adversos se presentaron en forma de anemia (44.4%) relacionada con el uso de la zidovudina y el síndrome de Stevens Johnson (33.3%) causado por el empleo de nevirapina, ambos pertenecientes al grupo de los antirretrovirales. (Tabla 3)

Tabla 3. Tipos de reacciones adversas evitables graves por antivirales según medicamento sospechoso

RAM grave	Medicamento sospechoso	Total	Porcentaje (%)
Anemia	Zidovudina	8	44.4
Broncospasmo	Aciclovir	1	5.6
Hepatotoxicidad	Lamivudina	1	5.6
	Nevirapina	1	5.6
Hipopotasemia	Ganciclovir	1	5.6
Síndrome de Stevens Johnson	Nevirapina	6	33.3
<b>Total</b>		<b>18</b>	<b>100</b>

Fuente: Notificación espontánea de sospecha de RAM.

Los médicos fueron los que más reacciones adversas reportaron (72.2%), seguidos por los licenciados en farmacia (27.8%). En este estudio el mayor número de reportes provienen de la atención terciaria de salud (72.2%). (Tabla 4)

**Tabla 4.** Reacciones adversas evitables graves por antivirales según especialidad del notificador y nivel de atención de procedencia del reporte.

Especialidad del notificador	Nivel de atención de procedencia			Total	Porcentaje (%)
	APS	AS	AT		
Médico	4	1	8	13	72.2
Licenciado en farmacia	0	0	5	5	27.8
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>13</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

Fuente: Notificación espontánea de sospecha de RAM

Las reacciones adversas evitables graves fueron frecuentes en el 44.4% de los casos. La totalidad de ellas se corresponden con la anemia causada por zidovudina (tabla 3), la cual se considera como un efecto adverso frecuente en el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba. Las reacciones ocasionales y las raras se presentaron de forma semejante (5

notificaciones cada una que representan el 27.8% del total). No se encontraron reacciones no descritas. De acuerdo con la relación de causalidad entre la administración del fármaco y la aparición del efecto adverso fueron las reacciones consideradas probables (72.2%) las que imperaron en este estudio. (tabla 5)

**Tabla 5.** Reacciones adversas evitables graves por antivirales según frecuencia y causalidad.

Frecuencia	Causalidad			Total	Porcentaje (%)
	Definitiva	Posible	Probable		
Frecuente	0	0	8	8	44.4
Ocasional	0	2	3	5	27.8
Rara	1	2	2	5	27.8
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>13</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

Fuente: Notificación espontánea de sospecha de RAM.

Al analizar las causas de evitabilidad, fueron las interacciones medicamentosas las responsables del mayor porcentaje de reacciones prevenibles (61.1%), seguidas más de lejos por el uso de dosis inadecuadas de los medicamentos involucrados

(27.8%). Si se realiza una mirada global de la situación descubrimos que el total de reacciones adversas evitables y graves fueron provocadas por causas que se traducen como errores en la prescripción. (Tabla 6)

**Tabla 6.** Reacciones adversas evitables graves por antivirales según causas de evitabilidad.

Causas de evitabilidad	Total	Porcentaje (%)
Interacción medicamentosa	11	61.1
Dosis inadecuada	5	27.8
Indicación inadecuada del medicamento	1	5.6
Antecedentes de efecto adverso o reacción alérgica al medicamento	1	5.6
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

Fuente: Notificación espontánea de sospecha de RAM.

## Discusión

Diversos estudios confirman que las reacciones adversas a los antirretrovirales forman parte de los factores que contribuyen a la discontinuación del tratamiento y a la no adherencia a este. Los pacientes los reconocen como los causantes de sus molestias y les atribuyen las posibles interferencias con sus actividades diarias las que conducen a la interrupción del tratamiento<sup>2, 15, 16</sup>.

Al analizar los fármacos involucrados en este tipo de reacciones encontramos que predominan las RAM provocadas por medicamentos que pertenecen a los antirretrovirales. Aunque la toxicidad causada por estos medicamentos no es selectiva en cuanto a sexo biológico se refiere, es de esperar que sean los hombres los más afectados debido a que en Cuba la epidemia de VIH/sida predomina en el sexo masculino, y por esto son ellos los mayores consumidores de estos fármacos. Este hecho coincide con lo encontrado en esta investigación. Sin embargo, estos hallazgos no concuerdan con los resultados del reporte cubano de Farmacovigilancia donde es el sexo femenino el más afectado. Esta situación habla a favor de que a pesar de que está demostrado que son las féminas las que más medicamentos consumen, y fisiológicamente son más propensas a tener RAM, la epidemiología de la enfermedad tratada influye en el riesgo de presentar una RAM<sup>10, 17</sup>.

la incidencia de reacciones adversas se incrementa con la edad, es decir, que se comporta como un factor de riesgo para padecer reacciones adversas así lo señalan García Milian<sup>7</sup> y colaboradores Sin embargo, los autores llaman la atención sobre el comportamiento de la enfermedad que causa el consumo del fármaco, tal es el caso de los antivirales donde por lo general son los adultos y niños los mayores consumidores para el tratamiento de enfermedades muy específicas. En este caso fueron los adultos entre 18 y 65 años los más afectados.

La TARGA ha permitido disminuir la carga viral en los pacientes afectados por el VIH con los cual la supervivencia se ha extendido a 35-45 años por lo que hoy en día es considerada como una enfermedad crónica<sup>16</sup>. Esto nos lleva a que inevitablemente la población afectada envejezca consumiendo ARV asociados a los tratamientos habituales de las comorbilidades añadidas. Un estudio realizado en Sevilla por Jiménez-Guerrero y colaboradores en paciente VIH positivos mayores de 50 años encontró que el 61% recibía algún tratamiento además de los ARV. De las 243 potenciales reacciones 46 se consideraron graves, y dentro de estas el 76% involucraba un inhibidor de la proteasa y en segundo lugar aparecían los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos. Esta situación conlleva a un mayor riesgo de toxicidades de más frecuencia e intensidad<sup>18</sup>. Es importante señalar que la reacción provocada por el aciclovir, se relacionó con la administración de este fármaco por vía parenteral y se corresponde con el único reporte para el grupo de los niños. Como se muestra el tipo de reacción que apareció fue el broncoespasmo. El cual se relaciona con

los procesos de anafilaxia, reacción cuya aparición, está descrita en la literatura, que ocurra de forma ocasional sobre todo si se administran dosis elevadas o por uso prolongado de aciclovir, tal y como ocurrió en el trabajo<sup>19,20</sup>.

Al igual que lo encontrado por Frometa Báez y colaboradores en su investigación realizada en 2015 en el IPK, en esta investigación la RAM más frecuente fue la anemia y la zidovudina el fármaco más involucrado. De acuerdo con la literatura esta asociación fármaco- efecto adverso se presenta de forma frecuente y de moderada intensidad aunque puede llegar a poner en peligro la vida del paciente. En esta investigación se analizan solamente los efectos adversos evitables y graves a nivel nacional por ello encontramos con esta asociación como la más frecuente nos hace pensar en la necesidad de estudiar más a fondo la situación<sup>19</sup>.

La atención primaria de salud debe ser de forma habitual la fuente de procedencia de la mayor cantidad de reportes ya que es el peldaño más cercano al paciente en el Sistema de Salud Cubano y es donde debe realizarse con más fuerza la vigilancia farmacológica. No obstante, en este estudio el mayor número de reportes provienen de la atención terciaria. Esto puede estar relacionado con el hecho de que es el grupo de los antirretrovirales el que muestra una franca prevalencia en este estudio y que los pacientes consumidores de estos fármacos llevan un riguroso seguimiento en el IPK el cual es una entidad que pertenece al nivel terciario de atención. Es importante destacar la coincidencia con la literatura al no encontrar reacciones no descritas para los fármacos involucrados<sup>22</sup>.

El tratamiento prolongado con estas combinaciones de medicamentos puede ser difícil debido, como ya se ha mencionado, a los problemas que generan la adherencia y los efectos adversos. Todos los antirretrovirales pueden producir efectos secundarios a corto y largo plazo. El riesgo de efectos adversos específicos varía según el fármaco, la clase a la que pertenece e incluso la susceptibilidad individual<sup>1,2</sup>.

Las interacciones se pueden producir cuando un fármaco altera la absorción, distribución o eliminación de otro fármaco, puesto que aumenta o disminuye la cantidad que llega a la zona de acción. Si bien las interacciones fármaco-fármaco son algunas de las causas más frecuentes de efectos adversos cuando se administran dos fármacos a un paciente, pueden actuar de manera independiente o interactuar entre sí<sup>23</sup>.

La interacción puede aumentar o disminuir los efectos de los fármacos implicados y puede causar toxicidad inesperada. A medida que surgen fármacos más nuevos y más potentes, aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas graves. Es preciso recordar que en las interacciones que modifican los efectos de un fármaco pueden estar implicados fármacos no prescritos, agentes químicos no farmacológicos, y drogas sociales como el alcohol, marihuana, tabaco y remedios tradicionales, así como algunos tipos de alimentos, como por ejemplo el zumo de pomelo. Los cambios fisiológicos en pacientes concretos, causados por estos factores como la edad o el sexo, también influyen en la predisposición a RAM y originan interacciones farmacológicas<sup>24</sup>.

Los beneficios de los fármacos contra el VIH superan el riesgo relativo a padecer efectos secundarios por su causa. A medida que evolucionan las opciones de tratamiento contra el VIH, los nuevos medicamentos tienen mejores perfiles de seguridad y con ellos la probabilidad de experimentar efectos adversos. A pesar de ello, es necesaria la atención integral e individualizada de estos pacientes a la hora de buscar el régimen de tratamiento más adecuado para cada uno<sup>25</sup>.

En la actualidad se prefieren las combinaciones fijas de dosis fijas, en las cuales se mezclan en un solo comprimido más de dos ARV con al menos dos mecanismos de acción diferentes precisamente para aprovechar sus efectos sinérgicos. Entre las diferentes estrategias, las que representan claramente el concepto de la simplificación en su sentido más estricto son aquellas que consiguen combinar en un único comprimido de una sola toma diaria un régimen antirretroviral completo<sup>26</sup>.

Tomado todo esto en su conjunto, resulta obvio que existe una tendencia creciente hacia la simplificación del tratamiento y que cada vez más son los laboratorios farmacéuticos que establecen acuerdos entre ellos para desarrollar y comercializar sus diferentes productos antirretrovirales coformulados. Sin embargo, sería deseable que este logro alcanzado con la simplificación no se tradujese en un aumento del precio de estos nuevos comprimidos a dosis fijas sobre todo teniendo en cuenta la actual crisis económica, que afecta de forma desproporcionada a los sistemas de salud, y la paulatina aparición de equivalentes genéricos de algunos de los fármacos incluidos en dichas combinaciones que, con precios más competitivos, plantean la posibilidad de romper o reformular dichas combinaciones administrando los componentes por separado y poniendo en peligro la adherencia de algunos pacientes a sus tratamientos. Otro elemento a considerar son el sinergismo de efectos nocivos con fármacos concomitantes y las características farmacogenéticas de cada individuo<sup>27</sup>.

En opinión de los autores estos resultados deberían comenzar a disparar las alarmas de los sistemas de salud ya que las interacciones medicamentosas podrían convertirse en un nuevo problema de salud mundial. Su asociación con mayor riesgo de toxicidad es un nuevo horizonte que debería ser explorado.

Las reacciones adversas que aparecen después de la utilización inadecuada de un medicamento pueden ser prevenidas. El estudio de la evitabilidad implica la posibilidad de interferir sobre la reacción adversa e interceptar el error antes de que ocurra. También permiten establecer el balance de riesgo-beneficio de los medicamentos que están en el mercado y en caso necesario puede ser suficiente para tomar medidas reguladoras.

## Conclusiones

Los ejes de clasificación empleados permitieron la utilización de un método común de evaluación de las notificaciones. Además de describir cómo se comportan en la población,

ayudan a conocer las reacciones evitables y sus causas.

La caracterización de las reacciones adversas graves evitables a los antivirales permitió identificar que las mismas fueron frecuentes, producidas por antirretrovirales y presentadas en hombres adultos; siendo la anemia y síndrome de Stevens Johnson las más frecuentes. Las causas de evitabilidad identificadas con mayor frecuencia responden a errores de la prescripción.

Se hace un llamado a todos los profesionales a actualizar sus conocimientos sobre los perfiles de seguridad de los antivirales ya que como bien muestran los resultados expuestos no están exentos de provocar toxicidades que pueden poner en peligro la vida del paciente. Estos datos también constituyen herramientas útiles para los gestores de salud, las cuales hay que tener en cuenta para la toma de decisiones a nivel del sistema nacional donde salud. Por último recomendamos al personal en formación utilizar esta información como una forma alternativa de superación y actualización terapéutica.

## Referencias

1 Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. Medicamentos contra el VIH y sus efectos secundarios. infoSIDA [Internet]. 2018 [citado 16 de enero de 2018]; Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/22/63/medicamentos-contra-el-vih-y-sus-efectos-secundarios>

2 Morales-Pérez M, García-Milián AJ. Toxicity by antiviral drugs, a hidden reality. Rev Sal Quintana Roo [Internet]. 2015 [citado 24 de enero de 2018]; 8(31):23-27. Disponible en: <http://salud.qroo.gob.mx/revista/revistas/31/05/05.php>

3 González-del-Sol M, García-Milian AJ, Alonso-Carbonell L, Reid-Armenteros L. Consumo y costo de medicamentos antirretrovirales utilizados para el tratamiento de pacientes con VIH/sida La Habana, 2009-2013. INFODIR Bioméd [Internet]. 2014 [citado 21 de enero de 2018]; 18: 27-40. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/infodir/ifd-2014/ifd1418d.pdf>

4 Estadísticas mundiales sobre el VIH. ONUSIDA- Hoja informativa del día mundial del SIDA [Internet]. 2017 [citado 30 de marzo de 2018]; Disponible en: [www.unaids.org/es/topic/data](http://www.unaids.org/es/topic/data)

5 Organización Panamericana de la Salud; Red Panamericana de la armonización de la reglamentación farmacéutica, grupo de trabajo de buenas prácticas de farmacovigilancia. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. OPS: PARF [Internet]. 2008 [citado 01 de junio de 2018]; Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>

- 6 Jiménez G, Alfonso I, editores. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia [Internet]; 2011 [citado 13 de diciembre de 2017]; Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
- 7 Rojas-Ochoa Francisco. Investigación sobre consumo de medicamentos. Experiencia cubana. Rev. Cubana Salud Pública [Internet]. 2014 [Citado 2018]; 40(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&id=50864-34662014000300017](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&id=50864-34662014000300017)
- 8 Morillo-Verdugo R, Blanco-Ramos JR, Abdel-Kader Martin L, Alvarez-de-Sotomayor M. el reto del envejecimiento y la complejidad farmacoterapéutica en el paciente VIH+. Farm Hosp [Internet], 2018 [citado 01 de junio de 2018]; DOI: 10.7399/fh.10931
- 9 Bastida C, Grau A, Márquez M, Tuset M, de Lazzari E, Martínez E et al. Polifarmacia e interacciones farmacológicas potenciales en una población envejecida con infección por el VIH. Farm Hosp [Internet]. 2017 [citado 08 de abril de 2018]; DOI: 10.7399/fh.10778
- 10 Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia; Dirección de medicamentos, Departamento de Farmacoepidemiología. Balance anual 2014. Sistema Cubano de Farmacovigilancia [Internet]. 2014 [citado 02 de junio de 2018]; Disponible en: <http://www.cdfc.sld.cu/farmacovigilancia>
- 11 Martínez-Rodríguez A, Duque-Vizcaíno M, Castro-Peraza O, Alfonso-Orta I, Jiménez-López G, Acosta-Reynaldo ED. Notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Instituto "Pedro Kouri". Rev Cubana Farm [Internet]. 2016 [citado 08 de abril de 2018]; 50 (1):53- 69. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152016000100006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152016000100006)
- 12 Schumock GT, thorton JP. Focusing on preventability of adverse drug reactions. Hosp Pharm. 1992; 27: 538 Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/3178574/download>
- 13 Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández JA, Ceruelo-Bermejo J, Domínguez-Gil Hurlé A, Sánchez-Rodríguez A. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario. [Internet]. Farm Hosp 2006; 30: 161-70. DOI: 10.1016/S1130-6343(06)73867-8
- 14 Ministerio de Salud Pública. Gestión de la base de datos del sistema cubano de Farmacovigilancia. PNO: 004. [Internet]. La Habana: MINSAP, 2008. Disponible en: <http://files.sld.cukdfc/files/2010102/pno-bd.pdf>
- 15 Gallego-Muñoz C, Guerrero-Navarro N, Lorenzo-Martin S. importancia de la notificación espontanea de reacciones adversas asociadas a fármacos antirretrovirales. Enf Clin [Internet]. 2017 [citado 02 de junio de 2018]; 27(2): 138-39. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.enfcli.2016.09.003>
- 16 Rodríguez-Roque GJ. Respuesta clínica e inmunoviológica a la terapia antirretroviral combinada al año en una cohorte de pacientes con diagnóstico de VIH atendidos en el hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez en el periodo enero-diciembre 2015. [tesis en Internet]. 2017 [citado 06 de abril de 2018]; Disponible en: <http://repositorio.unan.edu.ni/4304/1/96901.pdf>
- 17 Ministerio de Salud Pública. Plan estratégico nacional para la prevención y el control de las ITS y el VIH/SIDA, 2014-2018[Internet]. 2014 [citado 09 de abril de 2018]; Disponible en: <http://www.sld.cu/sida/files/2014/03/pen-primeraparte.pdf>
- 18 Jiménez-Guerrero L, Núñez-Núñez M, Castañeda-Macías I, Sandoval-Fernández-del-Castillo S. Interacciones potenciales en una cohorte de pacientes VIH positivos de edad avanzada. Farm Hops [Internet], 2018 [citado 02 de junio de 2018]; DOI: 10.7399/fh.10921
- 19 Alfonso I, Alonso L, Calvo DM, Cruz MA, Furones JA, García AJ et al. Formulario Nacional de Medicamentos, 4 ed. Cuba: Ecimed; 2014. 195- 213 p
- 20 Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Aciclovir Aristo 50 mg/g crema EFG [Internet]. 2014. [citado 11 de enero de 2018]; Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
- 21 Frometa-Báez M, Alfonso-Orta I, Martínez-Rodríguez A. Reacciones adversas a los antirretrovirales en pacientes VIH/SIDA. Instituto Pedro Kouri, 2015. Rev Cub Tecnol Salud [Internet]. 2016 [citado 02 de junio de 2018]; 8(1):12-19. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubtecsal/cts-2017/cts171c.pdf>
- 22 Jimenez-López G, Garcia-Fariña A, Gálvez-González AM, Alfonso-Orta I, Lara-Bastanzuri MC, Calvo-Barbado DM. Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un periodo de diez años. Rev Cuban Salud Pub [Internet]. 2014 [citado 02 de junio de 2018]; 40(4): 263-75. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rcsp/2014.v40n4/263-275/es>
- 23 Serrano-López-de-las-Hazas JI. Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. Farm Hosp [Internet]. 2011 [citado 03 de junio de 2018]; 35(1):36-43. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-interacciones-farmacologicas-los-nuevos-antirretrovirales-S1130634310002308>

24 Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enf Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2015 [citado 03 de junio de 2018]; 33(7):e15-e30. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.02.020>

25 Gilead S. Gilead Submits New Drug Application to U.S. FDA for Once-Daily, Single-Tablet “Quad” HIV Regimen. [Comunicado de prensa en Internet]. 27 de noviembre de 2011. [citado 21 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.gilead.com/news/press-releases/2011/10/gilead-submits-new-drug-application-to-us-fda-for-oncedaily--singletablet-quad-hiv-regimen>

26 Zhao Y, Wu Z, Mcgoogan JC, Shi CX, Li A et al. Immediate antiretroviral therapy decreases mortality among patients with high CD4 counts in China: a nationwide, retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 [citado 02 de abril de 2018]; XX (00):1-8. DOI: [doi.org/10.1093/cid/cix878](https://doi.org/10.1093/cid/cix878)

27 Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. tratamiento del VIH: conceptos básicos [Internet]. infoSIDA; 2018 [citado 27 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/>