

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



IDENTIFICACION DE POSIBLE SEÑAL RELACIONADA AL USO DE
EFAVIRENZ ASOCIADO A INFARTO DE MIOCARDIO HACIENDO USO DE
VIGIBASE

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO EN
MODALIDAD DIPLOMADO DE ESPECIALIZACION

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO(A) EN QUIMICA Y FARMACIA

PRESENTADO POR:
MARJORIE DANIELA GUEVARA GUTIERREZ
ROMILIA ISABEL ORTIZ DE VASQUEZ

ABRIL DE 2023
SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

TRIBUNAL EVALUADOR

Lic. Alexis Antonio Guadrón Meléndez

Licda. Zoila Verónica Sagastume de Henríquez

TUTOR

PhD. David Francisco Torres Romero

INDICE

RESUMEN

CAPITULO I

1.0 INTRODUCCIÓN xiii

CAPITULO II

2.0 OBJETIVOS 16

CAPITULO III

3.0 MARCO TEÓRICO..... 19

3.1 Reacción adversa a medicamentos (RAM) 19

3.2 Sistemas de notificaciones espontáneas de eventos adversos..... 19

3.3 Señales en farmacovigilancia 19

3.4 Generación de señales 20

3.5 Identificación de señales 20

3.5.1 Plausibilidad farmacológica 21

3.5.2 Efecto farmacológico conocido 21

3.5.3 Evento comúnmente relacionado con el medicamento 21

3.5.4 Análisis a través de minería de datos con resultado positivo 22

3.6 Administración de señales..... 22

3.6.1 Detección de la señal 22

3.6.2 Validación de la señal..... 22

3.6.3 Análisis y priorización de la señal 23

3.6.4 Evaluación de la señal..... 23

3.6.5 Recomendación para la acción 23

3.6.6 Intercambio de información	23
3.7 Métodos de identificación de señales.....	24
3.8 Vigibase	24
3.9 Minería de datos.....	24
3.10 Razón de Notificación Proporcional (PRR).....	25
3.11 Odds Ratio de Notificación (ROR)	26
3.12 Riesgo relativo (RR).....	27
3.13 Terapia antirretroviral (TAR)	28
3.14 Adherencia a la Terapia Antirretroviral (TAR).....	29
3.15 Fármacos antirretrovirales	29
3.16 Efavirenz.....	29
3.16.1 Forma farmacéutica.....	30
3.16.2 Dosis.....	30
3.16.3 Indicaciones.....	30
3.16.4 Absorción.....	30
3.16.5 Distribución	31
3.16.6 Metabolismo	31
3.16.7 Eliminación	31
3.16.8 Contraindicaciones	31
3.16.9 Reacciones adversas de efavirenz	32
3.17 Infarto de miocardio (IM).....	32
CAPITULO IV	
4.0 DISEÑO METODOLOGICO	35
4.1 Tipo de estudio.....	35

Observacional, transversal y retrospectivo.....	35
4.2 Investigación bibliográfica	35
4.3 Investigación de campo.....	36
4.4 Estudio de desproporción.....	36
4.4.1 Razón de notificación proporcional (PRR).....	36
4.4.2 Odds Ratio de Notificación (ROR).....	36
4.5 Riesgo relativo (RR)	37
CAPITULO V	
5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	39
5.1 Análisis de variables la población en estudio	39
5.1.1 Espectro etario.....	39
5.1.2 Sexo biológico	40
5.1.3 Origen geográfico	41
5.1.4. Gravedad de casos de infarto de miocardio por uso de efavirenz	42
5.2 Resultados y discusión del binomio efavirenz-infarto de miocardio	43
5.3.1 Reacción adversa a medicamentos (RAM)	43
5.1.4.1. Plausibilidad farmacológica.....	44
5.1.4.2. Efecto farmacológico conocido	45
5.1.4.3. Evento comúnmente relacionado con el medicamento.....	45
5.3.2 Administración de señales.....	45
5.3.2.1 Detección de la señal	46
5.3.3 Métodos de identificación de señales.....	46
5.3.4 VigiBase	46
5.3.5 Minería de datos.....	47

5.3.5.1 Razón de notificación proporcional (PRR).....	47
5.3.5.2 Odds Ratio de Notificación (ROR).....	50
5.3.6 Riesgo relativo (RR)	51
5.3.7 Validación de la señal.....	52
5.3.8 Análisis y priorización de la señal.....	52
5.3.9 Evaluación de la señal.....	53
5.3.10 Recomendación para la acción	53
5.3.11 Intercambio de información	54
CAPITULO VI	
6.0 CONCLUSIONES.....	56
CAPITULO VII	
7.0 RECOMENDACIONES	59
BIBLIOGRAFÍA	
ANEXOS	

INDICE DE FIGURAS

FIGURAS N°	Pág. N°
1. Porcentaje de notificación de posible causa de infarto de miocardio en población según espectro etario.	39
2. Porcentaje de notificación de acuerdo a sexo del paciente	40
3. Origen geográfico de la población en estudio	41
4. Porcentaje de notificación según gravedad de condición médica del binomio efavirenz-infarto de miocardio	42
5. Criterios de gravedad en casos de infartos de miocardio en asociación con efavirenz	43

INDICE DE TABLAS

TABLA N°	Pág. N°
1. Tabla 2x2 para el cálculo de la razón de notificación proporcional (PRR) y la razón de probabilidades (ROR).	27
2. Número de notificaciones obtenidas de VigiBase	47
3. Tabla de doble entrada para cálculo de PRR	48

INDICE DE ANEXOS

ANEXOS N°

1. Identificación de señales en farmacovigilancia
2. Regímenes de TAR de primera línea para adultos

RESUMEN

La farmacovigilancia contribuye a un mayor entendimiento del comportamiento post comercialización de los medicamentos y detectar problemas de seguridad en relación al riesgo / beneficio de su uso. Los informes de seguridad de casos individuales contenidos en los sistemas de notificación, se pueden extrapolar para la detección de señales.

Haciendo uso de métodos estadísticos, como la determinación de la proporción heterogénea de un conjunto de notificaciones para un fármaco – evento adverso, es posible identificar si existe una relación de causalidad.

A partir de la plataforma VigiBase, se recolectaron 95 notificaciones de efavirenz asociado al evento adverso infarto de miocardio, para el periodo de notificación de enero de 2000 a noviembre de 2022. Junto con ello, se analizaron independientemente las variables relacionadas: sexo, espectro etario y origen geográfico de la población en estudio.

Como método de desproporcionalidad de minería de datos se utilizó y determinó la razón de notificación proporcional (PRR) y el índice de probabilidad de informes (ROR) con sus respectivos intervalos de confianza ($IC_{95\%}$) y el riesgo relativo (RR) del conjunto de notificaciones, que permitieron cuantificar la desproporción entre las notificaciones asociadas a efavirenz-infarto de miocardio, dando como resultado un valor de 0.7, indicando que la proporción de notificación del binomio es menor de la esperada en relación con la proporción existente entre efavirenz y otros medicamentos. Por lo anterior, no se encuentra asociación causal entre el uso de efavirenz y el infarto de miocardio, en la terapia antirretroviral combinada que incluya efavirenz. Sin embargo, la tasa de notificación respecto al tiempo podría cambiar y modificar el resultado obtenido en el presente trabajo. Como medida para disminuir la subnotificación se recomienda fomentar la práctica de notificación de reportes de seguridad de medicamentos en los programas de VIH.

CAPITULO I
INTRODUCCIÓN

1.0 INTRODUCCIÓN

El presente trabajo pretende la identificación y detección de una posible señal de farmacovigilancia de la reacción adversa, infarto de miocardio, no descrita en el prospecto de la literatura del medicamento antirretroviral efavirenz. Este fármaco es de uso intrahospitalario en establecimientos de salud de El Salvador. Como parte de la investigación inicial, se utilizaron como referencia publicaciones especializadas en farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), del Ministerio de Salud de El Salvador (MINSAL) y artículos científicos.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se refieren al efecto no deseado atribuible a la administración de un medicamento y pueden estar asociadas con la farmacología del medicamento, mediadas por otros mecanismos o pueden ser completamente inesperadas, y constituyen una importante causa de morbimortalidad y aumento de los costos sanitarios.

Los medicamentos antirretrovirales están asociados a reacciones adversas con importantes problemas de seguridad, incluidas RAM graves, con efectos adversos a corto y largo plazo. Los principales efectos adversos incluyen alteración en la distribución de la grasa corporal, anemia, hipersensibilidad, pancreatitis, estructura ósea alterada, trastornos mentales, hepáticos y cutáneos, entre otros. Aunque se desconoce el resultado de estos efectos adversos a largo plazo, es posible identificar algunos factores de riesgo, para ciertas reacciones adversas en ensayos clínicos, pero estos ensayos no están diseñados para examinar problemas de seguridad y se ven limitados debido al número reducido de participantes.

El antirretroviral en estudio denominado efavirenz, es un inhibidor selectivo de la transcriptasa inversa no análogo a los nucleósidos (ITINAN) y se emplea en la terapia antirretroviral (TAR), como alternativa de primera línea parte del esquema terapéutico en dosis fijas y combinadas con 2 o 3 antirretrovirales adicionales

para el tratamiento de VIH tipo I, y se encuentra incluido en el TAR del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) de El Salvador.

Los efectos adversos más comunes de efavirenz descritos en la literatura científica son los trastornos psiquiátricos en su mayoría, pero también se pueden llegar a presentar: erupciones cutáneas, mareos, ginecomastia, trastornos del sistema nervioso central, alteraciones metabólicas, entre otras.

Por lo anterior, se ha seleccionado el evento adverso: infarto de miocardio, ya que en la literatura técnica de efavirenz no se encuentra descrito entre los efectos adversos y la gravedad que implica el evento adverso en la salud de los pacientes, conformando así el binomio de estudio. Por lo mismo, el presente trabajo, parte de la identificación de señales, discusión y presentando teóricamente el infarto de miocardio en posible asociación con efavirenz, como un evento adverso nuevo, y de ello, la oportunidad de generar nuevo conocimiento sobre efavirenz.

Adicionalmente, los pacientes con VIH desarrollan en una tasa más alta enfermedades cardiovasculares (ECV), siendo una condición médica que predispone a los pacientes al evento adverso de estudio, infarto de miocardio, y supone un 54,5% de la mortalidad cardiovascular (CV), viéndose reflejado en el número de notificaciones cercano a la centena del binomio en estudio.

Como parte del proceso de identificación de una posible señal, es imperativo recolectar información de los sujetos en estudio, para un posterior análisis de las características principales de la población, por ello en un primer momento, se analizaron independientemente las variables relacionadas: sexo, espectro etario y origen geográfico de la población en estudio.

Como herramienta para obtener el total de notificaciones del binomio de estudio, infarto de miocardio en posible asociación con efavirenz, se hizo uso de la base de notificaciones del Uppsala Monitoring Center (UMC), Vigibase.

Los 28,307 casos reportados de efavirenz desde el 1 de enero de 2000 al 15 de noviembre de 2022 fueron evaluados y analizados, pasando por diferentes filtros que posee el programa Vigibase, a partir de ello se recolectaron 95 notificaciones de efavirenz asociado a infarto de miocardio. Posteriormente, se aplicaron cálculos de epidemiología estadística como la razón de notificación proporcional (PRR) e índice de probabilidad de informes (ROR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC_{95%}) y el riesgo relativo (RR), siendo métodos matemáticos analíticos que permiten ajustar variables, para la posible detección de señales y finalmente se evaluó si el medicamento efavirenz presenta una posible asociación con el evento adverso, infarto de miocardio, en el tratamiento de pacientes con VIH.

El proceso de identificación de la señal del binomio en estudio, se realizó en la facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, durante el curso de especialización en farmacovigilancia edición 2022.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL:

Identificar una posible señal relacionada al uso de efavirenz asociado a infarto de miocardio haciendo uso de VigiBase.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

2.2.1. Revisar literatura científica que facilite la detección de posibles señales relacionadas a la asociación entre el uso de efavirenz y el efecto adverso infarto de miocardio.

2.2.2. Extraer de la base de datos VigiBase notificaciones reportadas del producto de una posible asociación de efavirenz y el efecto adverso infarto de miocardio, las variables grupo etario, sexo y origen geográfico de la población en estudio.

2.2.3. Aplicar métodos de desproporcionalidad para establecer la posible asociación causal entre uso de efavirenz y el efecto adverso infarto de miocardio durante el período de notificación de 2000 a 2022.

2.2.4. Enlistar los resultados más importantes de la priorización de la posible señal asociada, de acuerdo con su análisis respectivo.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 Reacción adversa a medicamentos (RAM)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una reacción adversa a medicamentos es “cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico, tratamiento de enfermedades o para modificar funciones fisiológicas”. Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. ⁽¹⁾ En la presente investigación, se pretende estimar el grado de asociación de la posible nueva reacción adversa, infarto de miocardio, con el uso del medicamento efavirenz en el tratamiento de terapia combinada para pacientes con VIH.

3.2 Sistemas de notificaciones espontáneas de eventos adversos

Son la fuente más común de reporte de eventos adversos y recoge información sobre todos los fármacos que se utilizan en la población. El reporte voluntario constituye excelente fuente de información promovida por la OMS para el reporte de situaciones clínicas desfavorables, especialmente de medicamentos que acaban de salir al mercado o que sus mecanismos de acción no se conocen. La principal ventaja del reporte voluntario es que permite vigilar todos los medicamentos en toda la población al mismo tiempo, por lo que recoge señales que escapan a otros métodos. ⁽²⁾

3.3 Señales en farmacovigilancia

Según la definición del Uppsala Monitoring Centre (UMC), una señal se refiere a la información sobre un efecto secundario nuevo o conocido que puede ser causado por un medicamento y, por lo general, se genera a partir de más de un solo informe de un efecto secundario sospechado. Es importante tener en cuenta que una señal no indica una relación causal directa entre un efecto secundario y

un medicamento, sino que es esencialmente solo una hipótesis que, junto con datos y argumentos, justifica la necesidad de una evaluación adicional. ⁽³⁾

Así mismo, es importante que existan datos suficientes para evaluar la relación del fármaco con el evento, así las señales más fuertes radicarán en varias notificaciones como relaciones “definitivas” o “probables”. Generalmente para generar o reportar una señal se requiere de más de un reporte, todo esto depende en gran medida de la gravedad del evento y la calidad de la información (datos de la notificación). ⁽⁴⁾

En este estudio, abordamos un efecto adverso cardiovascular importante, que no se ha descrito previamente en la ficha técnica de efavirenz. Este hallazgo aporta un valor añadido al estudio y es relevante para pacientes con VIH que reciben efavirenz como parte de su terapia antirretroviral combinada, ver Anexo N°2.

3.4 Generación de señales

Las fuentes de información utilizadas para la identificación de nuevas señales en farmacovigilancia contienen toda la información científica respecto al uso de los medicamentos, reacciones adversas, calidad del medicamento, datos de farmacovigilancia y farmacoepidemiología, reportes clínicos, entre otros. Las señales pueden surgir de una amplia base de tipos de estudios incluyendo estudios clínicos y no clínicos, revisiones sistemáticas, estudios de calidad, ensayos y meta-análisis, por medio de estas fuentes se puede hacer seguimiento a ciertas poblaciones en donde los pacientes que puedan experimentar reacciones adversas de medicamentos específicos. ^{(5) (6)}

3.5 Identificación de señales

Las notificaciones con una relación “definitiva” o “probable” se denominan “casos índices”, los casos con una relación posible proporcionan solamente evidencia de respaldo, su única excepción de notificación probable es la muerte no

esperada de un grupo, por lo que requerirán de una reevaluación. La identificación de las señales en “tiempo real” en procesos de evaluación clínica, evaluación rutinaria y revisión regular de los eventos dentro de la información de datos de un fármaco, aportara la mayoría de las señales. (7)

La determinación que se presenta dentro de la relación entre evento adverso y medicamento para la identificación de una señal puede llegar a ser un proceso bastante complejo y multifactorial, los factores que se deben tener en cuenta son los siguientes: (2)

3.5.1 Plausibilidad farmacológica

Se evalúa si el conocimiento previo conocido en los estudios preclínicos y clínicos experimentales explica el motivo por el cual una causa produce un efecto a la salud.

3.5.2 Efecto farmacológico conocido

Se evalúa si el medicamento pertenece a una clase terapéutica anteriormente conocida la cual esté relacionada con la aparición de reacciones adversas equivalentes a las descritas en el evento.

3.5.3 Evento comúnmente relacionado con el medicamento

- Eventos con características similares reportados durante la utilización del mismo medicamento.
- Registro de información que reporten que el evento adverso desaparece al suspender la medicación, que el evento adverso reaparece al reiniciar el tratamiento, que la sintomatología puede llegar a empeorar a medida que transcurra el tiempo de exposición, etc.

3.5.4 Análisis a través de minería de datos con resultado positivo

Se describe el uso de diferentes herramientas estadísticas las cuales permiten establecer una posible señal a partir de la recopilación de reportes de eventos adversos, estos datos se comparan contra un patrón estándar que permite conocer la verdadera relación que puede llegar a haber entre el medicamento y la reacción adversa. ⁽²⁾

3.6 Administración de señales

Las señales generadas por reportes espontáneos son identificadas por monitoreo continuo de los programas de Farmacovigilancia, que tienen como objetivo realizar vigilancia a los medicamentos inmediatamente después que estos sean comercializados y de esta manera establecer la seguridad de estos. El proceso de administración de una señal resguarda todos los datos desde la detección de la señal hasta la recomendación de la acción, esto se lleva a cabo de la siguiente manera. ⁽⁵⁾

3.6.1 Detección de la señal

Se realiza teniendo en cuenta la revisión de los informes de seguridad de casos individuales, a partir de análisis estadísticos en diferentes bases de datos. Independientemente del método empleado para la detección de señales.

3.6.2 Validación de la señal

Es el proceso de evaluación de los datos de apoyo a la señal detectada, tiene como objetivo principal verificar que la documentación disponible contenga suficientes pruebas que demuestren la existencia de una asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida.

3.6.3 Análisis y priorización de la señal

Es de vital importancia identificar rápidamente las señales que son validadas debido a que esto genera gran impacto en la salud pública y puede llegar a afectar el perfil de riesgo-beneficio del medicamento en los pacientes tratados. Estas señales deben ser priorizadas y tratadas con atención especial. ⁽⁵⁾

3.6.4 Evaluación de la señal

Su objetivo principal es valorar de una forma completa una señal validada, para poder identificar la necesidad de recolección de datos adicionales, o para cualquier acción reguladora. Se compone de información acerca de la disposición de datos farmacológicos, clínicos y no clínicos etc. La búsqueda de información para evaluar la señal puede precisar ser extendida a otros medicamentos del mismo tipo, a otros términos unidos a una enfermedad compleja, a una etapa previa de una reacción, o a complicaciones clínicas de la reacción adversa de interés. ⁽⁵⁾

3.6.5 Recomendación para la acción

La recomendación para la acción normalmente tiene lugar en una secuencia lógica, después de la evaluación de señales, teniendo en cuenta la extensión de la información. ⁽⁵⁾

3.6.6 Intercambio de información

La información sobre las señales validadas, temas de seguridad emergentes y resultados de las evaluaciones de la señal deben ser intercambiadas entre las autoridades competentes y los titulares de autorizaciones de comercialización. Deben comunicarse las señales que puedan llegar a tener implicaciones para la salud pública y comunicar el perfil de riesgo-beneficio de un medicamento y así finalmente incluir las propuestas de acción. Esta información deberá comunicarse

al público, incluyendo profesionales sanitarios, pacientes y titulares de autorizaciones de comercialización. ⁽⁵⁾

3.7 Métodos de identificación de señales

Existen diferentes métodos tanto cualitativos como cuantitativos que permiten la identificación de posibles señales de farmacovigilancia, siendo los cuantitativos aquellos que buscan detectar la desproporción estadística de un tipo de evento asociado a un medicamento respecto a un conjunto de datos obtenidos de una base de datos de notificaciones de sospechas de eventos adversos. ⁽⁷⁾

3.8 VigiBase

Es la única base de datos mundial de notificaciones de la OMS de posibles efectos secundarios de medicamentos e informes de sospechas de efectos adversos y se actualiza continuamente con los informes entrantes. Con herramientas de control de calidad y gestión de datos que permiten la entrada, recuperación y análisis de datos estructurados en diferentes niveles de precisión y agregación, que son vitales para permitir un análisis efectivo y preciso. ⁽⁸⁾

Con millones de informes de eventos adversos en VigiBase, la detección de señales en UMC se basa en una combinación de metodología de extracción de datos computarizada y evaluación clínica de informes. Paralelamente, la selección cualitativa de la literatura científica proporciona información adicional para realizar búsquedas más específicas en VigiLyze, que es una herramienta de detección y gestión de señales, y determinar si es necesaria una investigación adicional sobre posibles señales de seguridad. ⁽⁸⁾

3.9 Minería de datos

La minería de datos utiliza algoritmos estadísticos para comparar la frecuencia observada del binomio fármaco y evento, con una frecuencia esperada del binomio fármaco-evento. Los algoritmos de minería de datos se están utilizando

como una herramienta de generación de hipótesis para farmacovigilancia en agencias reguladoras como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU., así como entre las compañías farmacéuticas más grandes. ⁽⁹⁾

Actualmente, se utilizan dos clases principales de algoritmos estadísticos, frecuentista y bayesiano, para la minería espontánea de datos de informes de eventos adversos de medicamentos. Los algoritmos frecuentistas se utilizan en los análisis de desproporcionalidad e incluyen el índice de informe proporcional (PRR) y el Odds Ratio de Notificación (ROR), que se calculan como un riesgo y razón de probabilidad, respectivamente. Los algoritmos basados en bayesiano incluyen el reductor gamma Poisson de varios artículos (MGPS) y red neuronal de propagación de confianza bayesiana (BCPNN). Estas herramientas permiten configurar una señal a partir del consolidado de reportes de eventos adversos y continuar con su estudio. Además, permiten sustentar la formulación de estudios farmacoepidemiológicos, que hacen posible comprobar la señal y tomar decisiones respecto al uso del medicamento. ⁽²⁾⁽⁹⁾

La ventaja de la minería de datos es que, en teoría, puede alertar al personal de farmacovigilancia de un problema no reconocido antes de que lo detectaría mediante la revisión clínica de informes de casos, particularmente con relaciones inusuales fármaco-evento y fármaco-fármaco-evento. Una desventaja de la minería de datos es el riesgo potencial invertir recursos sustanciales investigando las alertas y que luego se determine que no está relacionado con el fármaco de estudio. ⁽⁹⁾

3.10 Razón de Notificación Proporcional (PRR)

Consiste en medir la proporción de notificaciones en la base de datos que contienen una combinación particular de un medicamento sospechoso y una reacción adversa a medicamentos de interés y comparar esta proporción con la de las notificaciones con la misma reacción adversa a medicamentos, pero con el resto de los medicamentos contenidos en la misma base de datos. Si la PRR

para una combinación de medicamento sospechoso y una reacción adversa es significativamente alta, puede representar una señal. ⁽⁷⁾

Para calcular la razón de notificación proporcional (PRR) se utiliza la siguiente expresión: ⁽¹⁰⁾

$$PRR = \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)} \quad (1)$$

Donde:

- El valor a representa el número de reacciones adversas de interés que se han notificado y que se atribuyen al medicamento de interés.
- El valor b representa el número de reacciones adversas distintas a las de interés que se han notificado y que se atribuyen al medicamento de interés.
- El valor c representa el número de reacciones adversas de interés que se han notificado, pero están asociadas con otros medicamentos distintos al de interés.
- El valor d representa el número de reacciones adversas distintas a las de interés que se han notificado y que están relacionadas con otros medicamentos distintos al de interés. ⁽¹¹⁾

3.11 Odds Ratio de Notificación (ROR)

Es una medida de desproporcionalidad y se describe como la razón entre las posibilidades de que una notificación cualquiera contenga una reacción RAM determinada y de que no la contenga es la misma independientemente de que contenga o no el fármaco determinado. Si el valor del ROR es superior a la unidad y el límite inferior del intervalo de confianza al 95% (IC95%) es superior a la unidad, significa que la probabilidad de que una notificación contenga un fármaco y una RAM determinados es mayor de la esperada en base al número de notificaciones de la reacción determinada con otros fármacos. Para poder llevar a cabo este cálculo se utilizan tablas de contención o tablas de 2 x 2. ^{(7) (11) (12)}

Para calcular el Odds Ratio de Notificación (ROR) se utiliza la siguiente expresión: ⁽¹³⁾

$$ROR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a.d}{b.c} \quad (2)$$

Si el valor del ROR es estadísticamente igual a 1, no hay relación entre el medicamento y la enfermedad. Si valor de ROR es mayor que 1, el medicamento aumenta la probabilidad de padecer la enfermedad. Y, si el valor de ROR es menor que 1, el medicamento disminuye la probabilidad de padecer la enfermedad. Cuanto más grande el ROR, más fuerte es la asociación del factor con la enfermedad. ⁽¹⁴⁾

Tabla N°1. Tabla 2x2 para el cálculo del Odds Ratio de Notificación (ROR). ⁽¹⁵⁾

	Reportes del evento adverso de interés	Reportes de otros eventos adversos
Reportes del medicamento de interés	a	b
Reportes de otros medicamentos	c	d

3.12 Riesgo relativo (RR)

El riesgo relativo (RR) es la razón entre dos riesgos; en epidemiología es el cociente entre el riesgo de los individuos expuestos al factor y los no expuestos; en terapéutica es el cociente entre el riesgo de los individuos del grupo control, y el riesgo en el grupo terapéutico. El valor del riesgo relativo, por sí mismo, sin conocer los riesgos en presencia y ausencia del factor de referencia, no puede ser correctamente interpretado. Generalmente se utiliza esta medida para comparar las incidencias de una determinada enfermedad en los individuos expuestos; en los no expuestos a un determinado factor de riesgo. ^{(14) (16)}

La expresión matemática del riesgo relativo (RR) es la siguiente: ⁽¹⁷⁾

$$RR = \frac{R_1}{R_0} \quad (3)$$

Donde:

- El valor R_1 representa el riesgo en expuestos.
- El valor del R_0 representa el riesgo en no expuestos.

Expresión matemática del riesgo relativo (RR) desarrollada: ⁽¹⁷⁾

$$RR = \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)} \quad (4)$$

El RR tiene el beneficio de ser una proporción de riesgos, lo que significa que puede aplicarse a poblaciones con diferente prevalencia de enfermedades. El RR no especifica el riesgo absoluto de que ocurra el evento.

Un $RR = 1$ significa que el riesgo de que ocurra el evento o desenlace de interés es idéntico en el grupo de expuestos y no expuestos. Un $RR < 1$ significa que el riesgo es menor en la muestra expuesta y un $RR > 1$ significa que el riesgo es mayor en el grupo de expuestos. ⁽¹⁷⁾

3.13 Terapia antirretroviral (TAR)

La terapia antirretroviral es la única alternativa de tratamiento de la infección por VIH, de hecho, retrasa la replicación viral en los diferentes niveles de esta. El mecanismo de acción de la terapia antirretroviral actúa a nivel molecular y genético viral, pasando la enfermedad de una categoría aguda a una enfermedad crónica transmisible. ⁽¹⁸⁾

El TAR de primera línea para adultos debe constar de dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) más un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) o un inhibidor de la integrasa (INSTE), ver Anexo N° 2. ⁽¹⁹⁾

3.14 Adherencia a la Terapia Antirretroviral (TAR)

Es la retención de personas con VIH a la terapia antirretroviral, logrando la supresión viral deseada. Aunque el tratamiento antirretroviral produce supresión de la replicación del virus se asocia con toxicidad variable que puede incluir alteraciones lipídicas, insulinoresistencia, inflamación, disfunción plaquetaria e injuria vascular. ^{(20) (21)}

3.15 Fármacos antirretrovirales

Actualmente existen más de 20 medicamentos antirretrovirales aprobados para el uso en pacientes VIH positivos. Los antirretrovirales son drogas que actúan a varios niveles de la acción viral con la célula huésped, a nivel de la enzima transcriptasa reversa, a nivel de la enzima proteasa y a nivel de la fusión del VIH a la célula huésped. ⁽²²⁾

3.16 Efavirenz

Es antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) utilizado en combinación con un antirretroviral inhibidor de la integrasa (INSTE), como primera línea alternativa en los regímenes del tratamiento antirretroviral (TAR). Es utilizado generalmente en entornos con recursos limitados y dosis reducidas, dado que mejora la tolerabilidad sin aumentar los costos. ⁽¹⁹⁾

Tuvo un impacto anticipado en la salud pública porque fue el primer fármaco en indicarse una vez al día contra el VIH. Tiene una buena actividad inhibidora contra la propagación replicativa del VIH-1 de tipo salvaje en cultivos de células monocitoides y linfoides primarias [concentración que produce una inhibición del 95 % ($IC_{95\%}$) = 1,5 a 3,0 nmol/L]. ^{(23) (24)}

3.16.1 Forma farmacéutica

- Los comprimidos de efavirenz están recubiertos con película de color amarillo, biconvexos, con borde biselado, ovalados, con la marca “L” en una cara y “11” en la otra. El tamaño es 20,1 mm x 9,6 mm. ⁽²⁵⁾
- Las cápsulas de efavirenz son de gelatina dura de color amarillo / blanco de tamaño '2 / 4' impresas con una 'D' en la tapa amarilla y '36 / 71 / 72' en el cuerpo blanco con tinta comestible negra llenas de polvo de color blanco a blanquecino. ⁽²⁶⁾

3.16.2 Dosis

La dosis recomendada de efavirenz en combinación con Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) con o sin inhibidores de la proteasa (IP) es de 600 mg por vía oral, una vez al día.

Los comprimidos recubiertos con película de efavirenz no son adecuados para niños que pesen menos de 40 kg. Para estos pacientes están disponibles las cápsulas duras de efavirenz. ⁽²⁵⁾

3.16.3 Indicaciones

Efavirenz en combinación con otros agentes antirretrovirales está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 para adultos y pacientes pediátricos de al menos 3 meses de edad y debe contar con un peso de al menos 3,5 kg. ⁽⁵⁾

3.16.4 Absorción

Se alcanzaron concentraciones plasmáticas pico de 1,6 a 9,1 µM a las 5 horas de la administración de dosis orales únicas de 100 mg a 1.600 mg a voluntarios no infectados. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas pico (3-5 horas) no cambia tras la administración de dosis múltiples. ⁽²⁵⁾

3.16.5 Distribución

Presenta un alto porcentaje de fijación a las proteínas plasmáticas humanas (99,5% - 99,75%), en especial a la albúmina. En pacientes infectados por VIH-1 (n = 9) que recibieron entre 200 mg y 600 mg de efavirenz una vez al día durante un mínimo de un mes, las concentraciones del medicamento en el líquido cefalorraquídeo estuvieron comprendidas entre el 0,26% y el 1,19% (media 0,69%) de la concentración plasmática correspondiente. ⁽²⁵⁾

3.16.6 Metabolismo

Estudios realizados en seres humanos e in vitro con microsomas hepáticos humanos han demostrado que el efavirenz es principalmente metabolizado por el sistema citocromo P450 a metabolitos hidroxilados con glucuronidación posterior de estos metabolitos hidroxilados y este tipo de metabolitos son inactivos frente al VIH-1. Los estudios in vitro sugieren que CYP3A y CYP2B6 son las principales isoenzimas responsables del metabolismo del efavirenz. ⁽⁵⁾

3.16.7 Eliminación

Posee una vida media terminal relativamente larga, de al menos 52 horas después de la administración de dosis únicas y de 40 – 55 horas tras dosis múltiples. Aproximadamente un 14% - 34% de una dosis de efavirenz marcada radiactivamente se recupera en la orina, y menos de un 1% se excreta en la orina como efavirenz sin alterar. ⁽²⁵⁾

3.16.8 Contraindicaciones

Las cápsulas de efavirenz están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa previamente demostrada (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o erupciones cutáneas tóxicas) a cualquiera de los componentes de este producto. La coadministración de efavirenz con elbasvir y grazoprevir está contraindicada. ⁽²⁶⁾

3.16.9 Reacciones adversas de efavirenz

Los efectos secundarios más frecuentes del efavirenz se relacionan con la disfunción del sistema nervioso central que provoca, entre los síntomas más comunes que se pueden presentar: mareos, trastornos del sueño, pesadillas con alucinaciones, amnesia, confusión, trastornos cutáneos, entre otros. Estos efectos secundarios tienden a desaparecer o disminuir a las pocas semanas de iniciarse el tratamiento. ⁽⁵⁾ ⁽²²⁾

Se han informado casos de síndrome de hipersensibilidad asociados a efavirenz, manifestando erupciones maculopapulares, dolor abdominal e ictericia. ⁽²⁷⁾

Así mismo, se ha comunicado la relación entre efavirenz y la carencia de vitamina D, ya que aumenta en 1,98 veces la probabilidad (Odds) de tener insuficiencia de vitamina D. ⁽²⁸⁾

Otros efectos secundarios asociados a efavirenz, es la toxicidad hepática y en general las alteraciones metabólicas, sobre todo cambios en el perfil lipídico, entre ellas incluyen: hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina asociada o no a diabetes mellitus, hiperlactacidemia y acidosis láctica, entre otros. ⁽²⁹⁾

3.17 Infarto de miocardio (IM)

Se define, por patología, como la muerte de las células miocárdicas debido a una isquemia prolongada y puede ser la primera manifestación de enfermedad arterial coronaria, o puede ocurrir repetidamente en pacientes con enfermedades establecidas. Es la principal causa de muerte en países desarrollados y la tercera causa de muerte en países en vía de desarrollo, después del VIH e infecciones respiratorias. ⁽³⁰⁾ ⁽³¹⁾

Algunos factores de riesgo de sufrir un infarto de miocardio son: cardiopatía isquémica previa, hipertensión arterial esencial, dislipemias, diabetes mellitus, tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, obesidad / sobrepeso, entre otros. ⁽³²⁾

Entre los factores de riesgo de sufrir un infarto de miocardio, las alteraciones en los niveles de lípidos en sangre o dislipemias, son aspectos que serán retomados para el presente estudio de identificación de señales. En la literatura científica, se ha descrito previamente este tipo de perfil de lípidos plasmáticos en pacientes tratados con antirretrovirales inhibidores de la proteasa, aunque, en una evaluación de la terapia combinada una vez al día con emtricitabina, didanosina y efavirenz, se notó que pocos pacientes tuvieron un aumento moderado en su nivel de triglicéridos mientras recibían un régimen que contenía efavirenz. ⁽³³⁾

Sin embargo, en un estudio sobre la hiperlipidemia asociada a efavirenz, se observó que una proporción sustancial de pacientes permanecieron hipercolesterolémicos después de cambiar su tratamiento de un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa al tratamiento con efavirenz. Los eventos cronológicos de los casos registrados, promueven un papel de efavirenz en el desarrollo de la dislipidemia severa de los pacientes. ⁽³³⁾

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

El presente trabajo es un estudio analítico, cuantitativo, observacional, transversal y retrospectivo, a partir de reportes de efavirenz monoterapia en posible asociación con el evento adverso, infarto de miocardio; haciendo uso de la plataforma VigiBase durante el periodo 2000 - 2022.

Además, se analizaron de forma independientemente las variables relacionadas a: espectro etario, sexo y origen geográfico de la población en estudio.

Cabe mencionar, que el acceso a la plataforma fue gracias a un intercambio entre la Facultad de Química y Farmacia y la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), mediante el curso de especialización en farmacovigilancia.

4.1 Tipo de estudio

Observacional, transversal y retrospectivo.

El presente trabajo se realizó a partir de notificaciones únicas, reportadas a la plataforma VigiBase, en relación al antirretroviral efavirenz monoterapia, en posible asociación con el evento adverso, infarto de miocardio, en el período comprendido de enero del año 2000 hasta noviembre de 2022.

4.2 Investigación bibliográfica

- Google Académico
- Centro Nacional de Farmacovigilancia
- Dirección Nacional de Medicamentos
- Science direct – Elsevier
- Organización Panamericana de la Salud
- Drug Bank
- Scientific Electronic Library online (SciELO)
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- Springer Link

4.3 Investigación de campo

Se hará uso de la base de notificaciones del Uppsala Monitoring Center (UMC)– Vigibase.

- Universo: Total de reportes de reacciones adversas relacionadas al uso de efavirenz monoterapia.
- Muestra: Total de casos reportados de infarto de miocardio asociado al uso de efavirenz monoterapia, desde el 01 de enero de 2000 al 15 de noviembre de 2022 correspondiente a un total de 95 casos.
- Las notificaciones fueron obtenidas por medio de la plataforma VigiBase

4.4 Estudio de desproporción

Para cuantificar la desproporción de las notificaciones y analizar la posible presencia de una señal relacionada con el uso de efavirenz con el evento infarto de miocardio. A partir de los datos obtenidos del centro de notificaciones del Uppsala Monitoring Centre (UMC), se aplicaron 3 modelos matemáticos de epidemiología estadística.

4.4.1 Razón de notificación proporcional (PRR)

Para la aplicación del cálculo del PRR, se debe construir una tabla de doble entrada a partir de la extrapolación de los datos obtenidos de las notificaciones de efavirenz. El cálculo se aplica a todos los informes de la base de datos o a un subconjunto seleccionado. Adicionalmente, se expresará como una estimación puntual con intervalos de confianza (IC) del 95%.

4.4.2 Odds Ratio de Notificación (ROR)

Para la aplicación del cálculo del ROR, se debe construir una tabla de contención 2x2 a partir de la extrapolación de los datos obtenidos anteriormente de las notificaciones de efavirenz, ver tabla N°3.

El cálculo se aplica a todos los informes de la base de datos o a un subconjunto seleccionado. Adicionalmente, se expresará como una estimación puntual con intervalos de confianza (IC) del 95%.

4.5 Riesgo relativo (RR)

El riesgo relativo (RR) es una medida de efecto que permite establecer en términos relativos, la relación que existe entre la probabilidad de que ocurra un evento en el grupo expuesto y la probabilidad de que el mismo evento ocurra en el grupo no expuesto. (17)

A partir de las notificaciones obtenidas de la plataforma VigiBase, el RR nos permitirá conocer la probabilidad que existe de desarrollar un infarto de miocardio (evento adverso de interés) entre pacientes que utilizan efavirenz (grupo expuesto) en comparación con los pacientes que no lo utilizan (grupo no expuesto).

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En base a la revisión de la información en la plataforma VigiBase, durante el periodo comprendido entre 1 de enero de 2000 y el 15 de noviembre de 2022, se determinaron 95 reportes del binomio en estudio efavirenz -infarto de miocardio.

5.1 Análisis de variables la población en estudio

A continuación, se presenta información trascendental sobre la población que reportó el evento adverso de infarto de miocardio mientras usaba efavirenz monoterapia, como parte del proceso de identificación de posibles señales.

5.1.1 Espectro etario

Los pacientes en el rango de edad de 45 a 64 años tienen una tasa significativamente mayor de notificación de efavirenz como posible causa de infarto de miocardio, con un 42.1%, en comparación con los pacientes en el rango etario de 18 a 44 años con una tasa de notificación del 40.0%. Sin embargo, las notificaciones de pacientes en edad de 65 a 74 años son escasas, representado solo el 1.1% del total. Aún menos representativo, es el porcentaje de notificaciones de edades desconocidas, con un valor de 13.7%. En resumen, la mayoría de notificaciones fueron realizadas por pacientes adultos en su mayoría en edad productiva.

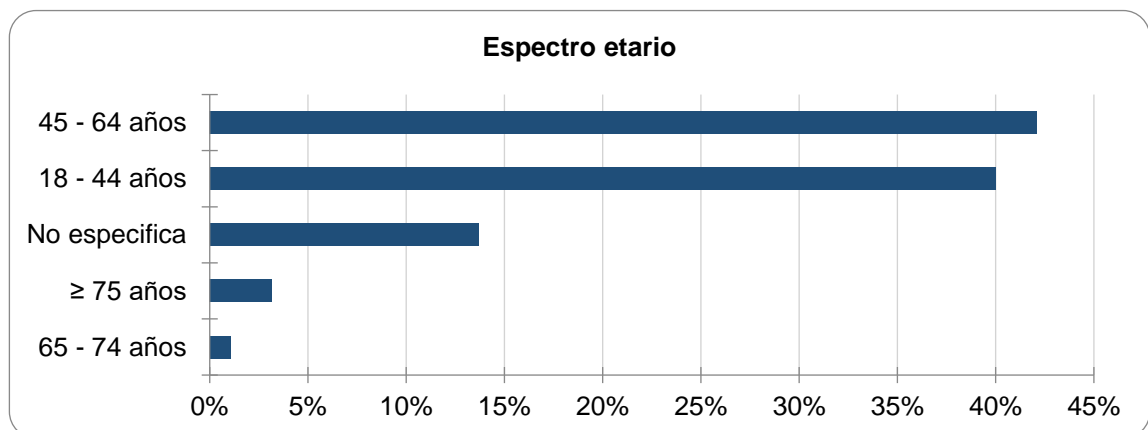


Figura N°1. Porcentaje de notificación de posible causa de infarto de miocardio en población según espectro etario. Elaboración propia.

5.1.2 Sexo biológico

Los pacientes del sexo masculino tienen una tasa significativamente mayor de notificación de efavirenz como posible causa de infarto de miocardio, con un 81.1%, mientras que el sexo femenino tiene una tasa mucho menor, del 12.6%. En comparación, el sexo no especificado que tiene una tasa aún más baja de notificación, con solo el 6.3%.

La tasa de notificación correspondiente al sexo masculino es coherente con lo que señala el Informe Nacional de la Situación del VIH en El Salvador ⁽³⁴⁾, que indica que la tasa de notificación de casos en el sexo masculino es aproximadamente tres veces mayor que la tasa en el sexo femenino.

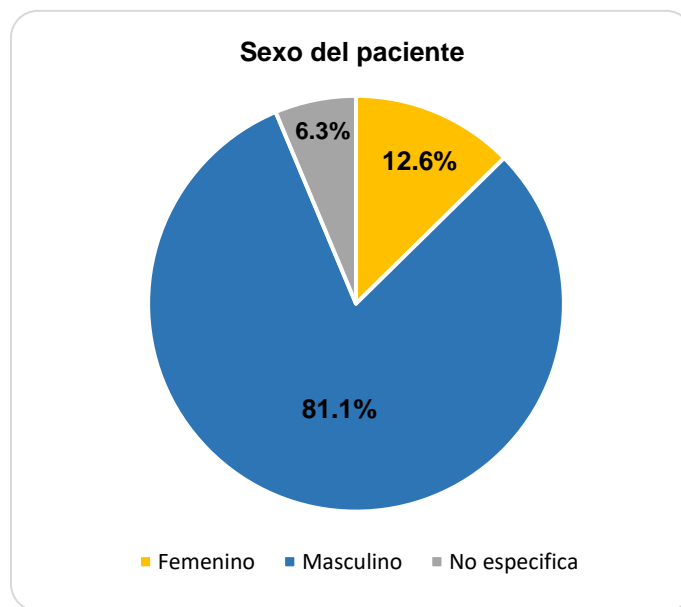


Figura N°2. Porcentaje de notificación de acuerdo a sexo del paciente.
Elaboración propia.

5.1.3 Origen geográfico

Los países con las tasas más altas de notificación de efavirenz como posible causa de infarto de miocardio en la plataforma VigiBase son Francia, Estados Unidos, Alemania y Reino Unido, con un total de 27, 27, 9 y 7 notificaciones respectivamente. Estos países representan el 73.7% del total de notificaciones del binomio en estudio, pero según el dato total de notificaciones de efavirenz existen más países notificadores del medicamento.

Sin embargo, sabe que los países del continente africano tienen las tasas más altas contagio de VIH, esto no se ve reflejado en la Figura N°3, debido a que los países en vía de desarrollo no poseen los mismos recursos, alcances y cultura de notificación en cuanto a seguridad de medicamentos, lo que podría limitar los reportes.

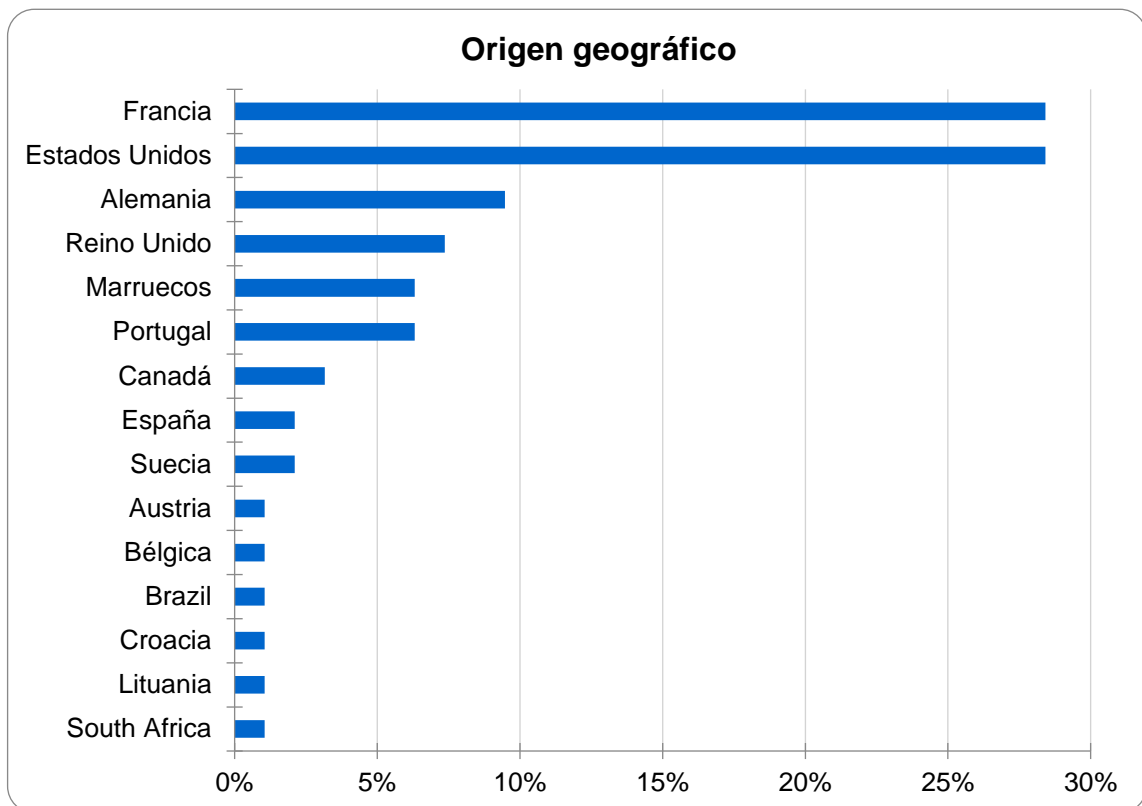


Figura N°3. Origen geográfico de la población en estudio. Elaboración propia.

5.1.4. Gravedad de casos de infarto de miocardio por uso de efavirenz

En la plataforma VigiBase, durante el periodo comprendido entre 1 de enero de 2000 y el 15 de noviembre de 2022, se registraron 95 reportes del binomio en estudio efavirenz-infarto de miocardio, de los cuales el 67.4% corresponden a casos que sufrieron una condición médica grave, según se muestra en la Figura N°4. Entre las notificaciones, el 30.5% no especifica la gravedad de la condición médica, mientras que el 2.1% indica que le paciente no sufrió un evento adverso grave.

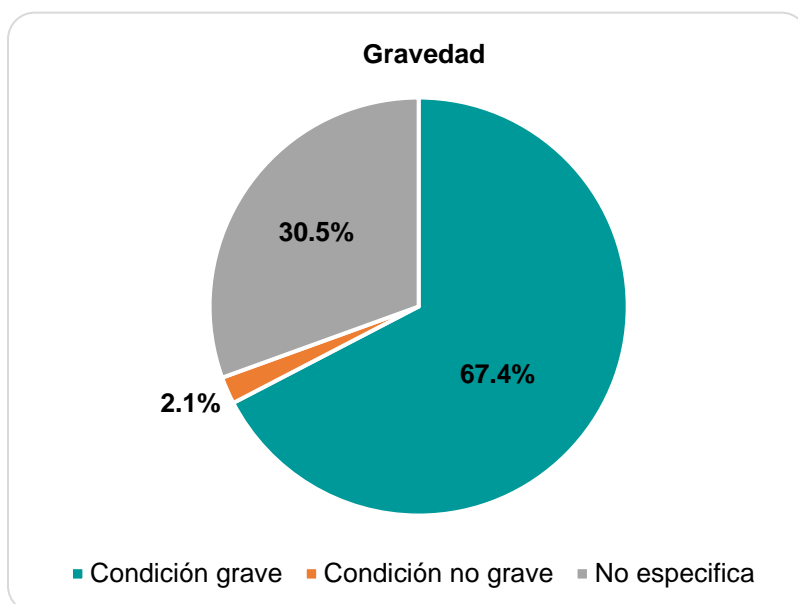


Figura N°4. Porcentaje de notificación según gravedad de condición médica del binomio efavirenz-infarto de miocardio. Elaboración propia.

En la Figura N°5, se puede observar que la prolongación en el tiempo de hospitalización, es el criterio de gravedad que tiene la tasa más de notificación con un valor de 40.0%. Le sigue los reportes que mencionan otras condiciones médicas graves con un 22.1% y los reportes que indican haber recibido atención médica en la Unidad de Cuidados Intensivos con un 21.1%.

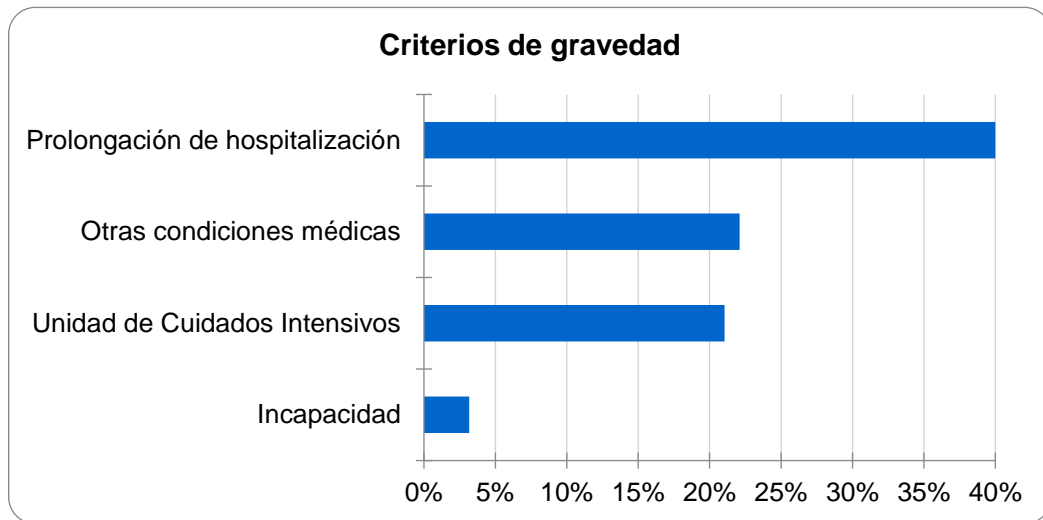


Figura N°5. Criterios de gravedad en casos de infartos de miocardio en asociación con efavirenz. Elaboración propia.

5.2 Resultados y discusión del binomio efavirenz-infarto de miocardio

5.2.1 Reacción adversa a medicamentos (RAM)

Inicialmente, se seleccionó el medicamento efavirenz por ser un antirretroviral de uso en la red de salud pública de El Salvador como parte de tratamiento antirretroviral combinado de la guía clínica para la atención integral en salud de las personas con VIH de MINSAL. Posteriormente, entre las RAM notificadas correspondientes a efavirenz monoterapia, se seleccionó el evento adverso, infarto de miocardio con 95 notificaciones, principalmente por no estar descrito en la literatura técnica del medicamento y ser una condición médica grave con una mortalidad comprobada. De ello, se pretende proporcionar nueva información sobre un posible efecto secundario desconocido de efavirenz.

Sin embargo, efavirenz ha sido asociado con hiperlipidemia en algunos pacientes con VIH, y aunque se sabe que los niveles anormales de lípidos están asociados con un mayor riesgo de infarto de miocardio, la asociación entre el uso de efavirenz y la enfermedad cardiovascular no está clara. ⁽³⁵⁾

Ahora bien, como parte del proceso de identificación de señales en farmacovigilancia, es imperativo esclarecer que la literatura científica actual no expone una relación causal definida entre efavirenz y el evento adverso, infarto de miocardio.

La identificación de una señal es un proceso multifactorial y complejo, ver Anexo N°1, por ello a continuación, se explicarán los aspectos iniciales que se consideraron para la posible identificación de la posible señal entre efavirenz-infarto de miocardio:

5.2.1.1 Plausibilidad farmacológica

Los efectos secundarios más comunes reportados en estudios clínicos (en un porcentaje mayor al 5%), en pacientes tratados con efavirenz, junto a zidovudina/lamivudina o indinavir incluyen: erupción cutánea, mareos, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, insomnio, vómitos. ⁽²⁶⁾

Sin embargo, los estudios clínicos se realizan en condiciones controladas y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica, como es el caso del evento adverso infarto de miocardio, que no está valorado entre efectos adversos de efavirenz en estudios clínicos, pero si se encuentra presente entre los eventos adversos notificados de efavirenz en Vigibase. ⁽²⁶⁾

No obstante, existe una correlación entre los niveles plasmáticos de efavirenz y niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos, siendo factores de alto riesgo en complicaciones cardiovasculares a largo plazo del tratamiento antirretroviral basado en efavirenz. La patogenia de estos efectos metabólicos no está clara, aunque se ha sugerido que efavirenz puede contribuir a la toxicidad mitocondrial causada por inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de timidina análogos de nucleósidos (INTI). ⁽²⁹⁾⁽³⁶⁾

5.2.1.2 Efecto farmacológico conocido

A partir de los informes voluntarios a la plataforma VigiBase, se identificaron entre los efectos secundarios más frecuentes de efavirenz: trastornos de la piel, tejido subcutáneo, sistema nervioso central y trastornos psiquiátricos, entre otros.

Por su parte, la literatura científica señala entre las reacciones adversas más notables de efavirenz: erupciones cutáneas y síntomas del sistema nervioso (37), lo cual confirma la veracidad de los eventos adversos notificados más frecuentes.

Con respecto al infarto de miocardio, la tasa de notificación es menor y no se encuentra descrito como evento adverso conocido en las fichas técnicas de efavirenz. En la literatura científica, no se encuentran estudios de causalidad con el infarto de miocardio, sin embargo, se ha sugerido fuertemente que efavirenz podría tener un impacto significativo en el perfil de lípidos plasmáticos de pacientes con VIH. (33)

5.2.1.3 Evento comúnmente relacionado con el medicamento

En la literatura científica se menciona que los eventos adversos relacionados a efavirenz generalmente comienzan poco después del inicio de la terapia y se resuelven después de las primeras 2 a 4 semanas (26), pero el infarto de miocardio no es un evento adverso conocido de efavirenz, por ello, la relación causal del binomio aún es incierta.

5.2.2 Administración de señales

Como fuente de recolección de datos, se seleccionó el repositorio de datos de seguridad de medicamentos más grande del mundo, VigiBase, una herramienta utilizada por agencias reguladoras en farmacovigilancia, que recopila información de casos de seguridad de medicamentos posteriores a la comercialización y permite la detección de señales estadísticamente.

Es por ello, que los reportes de seguridad de efavirenz constituyen una manera de examinar y establecer la seguridad del medicamento, con información actualizada y verídica.

5.2.2.1 Detección de la señal

Como método para la detección de una posible señal, se utilizaron los informes de seguridad de casos individuales (ICSR) de efavirenz, como muestra para el estudio de desproporcionalidad, por una posible asociación con infarto de miocardio.

5.2.3 Métodos de identificación de señales

Existen diferentes métodos que permiten la identificación de posibles señales de farmacovigilancia, para el presente trabajo se aplicó un método cuantitativo por estudios de desproporción estadística, del evento adverso infarto de miocardio asociado al uso de efavirenz, respecto al conjunto de datos de VigiBase.

5.2.4 VigiBase

A partir de los informes de seguridad de casos individuales (ICSR) obtenidos en VigiBase, se pretende aportar nueva información de seguridad de efavirenz monoterapia de la posible asociación con infarto de miocardio, que no se encuentra descrito entre los eventos adversos asociados a efavirenz, pero es un evento adverso cardiovascular grave que involucra altos riesgos en el procedimiento clínico de recuperación, como se pudo observar la Figura N°5.

Es por ello, que el presente trabajo pretende aportar nueva información de seguridad de efavirenz, que es vital para en la calidad de vida en los pacientes con VIH que lo utilizan como parte del tratamiento antirretroviral combinado.

Tabla N°2. Número de notificaciones obtenidas de VigiBase. Elaboración propia.

Tipo	Notificaciones
Efavirenz – Infarto de miocardio	95
Efavirenz	28,402
Infarto de miocardio	158,395
Dato global	31,077,986

5.2.5 Minería de datos

Las herramientas estadísticas de desproporcionalidad son la estrategia de minería de datos que se llevó a cabo en el presente estudio, entre ellas: la razón de notificación proporcional (PRR), Odds Ratio de Notificación (ROR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}) y el riesgo relativo (RR). Estas herramientas permiten sustentar estudios farmacoepidemiológicos, que hacen posible comprobar una señal y tomar decisiones respecto al uso de medicamentos. ⁽²⁾

5.3.5.1 Razón de notificación proporcional (PRR)

El cálculo para la determinación de la razón de notificación proporcional (PRR) se da por la siguiente fórmula:

$$PRR = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

Donde:

a = Notificaciones de efavirenz en asociación con infarto de miocardio

b = Notificaciones de efavirenz con reacciones adversas diferentes a infarto de miocardio

c = Notificaciones de infarto de miocardio asociado con otros medicamentos distintos efavirenz.

d = Notificaciones de reacciones adversas distintas a infarto de miocardio y que están relacionadas con otros medicamentos distintos efavirenz.

Sustituyendo con los valores con las notificaciones respectivas:

$$a = 95$$

$$b = (28,402 - 95) = 28,307$$

$$c = (158,395 - 95) = 158,300$$

$$d = (31,077,986 - 95 - 28,307 - 158,300) = 30,891,284$$

Si colocamos las cifras correspondientes en una tabla de doble entrada, tenemos:

Tabla N°3. Tabla de doble entrada para cálculo de PRR y ROR. Elaboración propia.

Notificaciones	Infarto de miocardio	RAM excepto infarto de miocardio	Total
Efavirenz	a = 95	b = 28,307	28,402 casos
Resto de medicamentos	c = 158,300	d = 30,891,284	31,049,584 casos
Total	158,395 casos	30,919,591 casos	31,077,986 casos

El valor de razón de notificación proporcional (PRR) se calcula:

$$PRR = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)} = \frac{95 / (95 + 28,307)}{158,300 / (158,300 + 30,891,284)} = \frac{3.3448 \times 10^{-3}}{5.0983 \times 10^{-3}}$$

$$PRR = 0.66$$

El cálculo del intervalo de confianza (IC_{95%}) para la razón de notificación proporcional (PRR) se da por la siguiente fórmula:

$$IC_{95\%} = e^{\ln(PRR)} \pm \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{(a + b)} + \frac{1}{c} + \frac{1}{(c + d)}} \quad (5)$$

El valor del intervalo de confianza al 95% (IC_{95%}) de la razón de notificación proporcional (PRR) se calcula:

$$IC_{95\%} = e^{\ln(0.66)} \pm \sqrt{\frac{1}{95} + \frac{1}{(95 + 28,307)} + \frac{1}{158,300} + \frac{1}{(158,300 + 30,891,284)}}$$

Por propiedades de logaritmos:

$$IC_{95\%} = 0.66 \pm \sqrt{\frac{1}{95} + \frac{1}{(95 + 28,307)} + \frac{1}{158,300} + \frac{1}{(158,300 + 30,891,284)}}$$

$$IC_{95\%} = 0.66 \pm 0.10$$

$$IC_{95\%} = 0.56, 0.76$$

Obteniendo el valor para razón de notificación proporcional (PRR):

$$0.66 \text{ (IC}_{95\%} \text{ 0.56, 0.76)}$$

Obteniendo un valor del PRR de 0.66 y el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de probabilidades inferior a la unidad, se puede interpretar que la proporción de notificaciones entre efavirenz e infarto de miocardio, es menor de la esperada en relación con la proporción existente entre el evento adverso infarto de miocardio y los otros medicamentos de la base datos VigiBase.

5.3.5.2 Odds Ratio de Notificación (ROR)

El cálculo para la determinación de Odds Ratio de Notificación (ROR) se da por la siguiente fórmula:

$$ROR = \frac{a/b}{c/d}$$

Sustituyendo:

$$ROR = \frac{95/28,307}{158,300/30,891,284}$$

$$ROR = 0.65$$

El cálculo del intervalo de confianza ($IC_{95\%}$) para el Odds Ratio de Notificación (ROR) se da por la siguiente fórmula:

$$IC_{95\%} = e^{\ln(ROR)} \pm \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \quad (6)$$

Por propiedades de logaritmos:

$$IC_{95\%} = 0.65 \pm \sqrt{\frac{1}{95} + \frac{1}{28,307} + \frac{1}{158,300} + \frac{1}{30,891,284}}$$

$$IC_{95\%} = 0.65 \pm 0.10$$

$$IC_{95\%} = 0.55, 0.75$$

Obteniendo el valor para Odds Ratio de Notificación (ROR):

$$0.65 (IC_{95\%} 0.55, 0.75)$$

De forma similar a lo descrito con el PRR, el valor del ROR es inferior a la unidad y el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de probabilidades es menor a la unidad, con valores de 0.65 y 0.55, respectivamente. Lo que significa que la probabilidad de que una notificación del evento adverso del binomio efavirenz-infarto de miocardio, sea menor de la esperada en base al número de notificaciones asociadas al infarto de miocardio respecto a otros fármacos presentes en la plataforma VigiBase.

5.2.6 Riesgo relativo (RR)

El cálculo para la determinación del riesgo relativo se da por la siguiente fórmula:

$$RR = \frac{R_1}{R_0} = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$$

Sustituyendo:

$$RR = \frac{95 / (95 + 28,307)}{158,300 / (158,300 + 30,891,284)} = \frac{3.3448 \times 10^{-3}}{5.0983 \times 10^{-3}}$$

$$RR = 0.66$$

Los datos del estudio sugieren que el riesgo de desarrollar infarto de miocardio entre pacientes que utilizan efavirenz es 0.66 veces menor comparado con otros pacientes que no utilizan efavirenz, entre la población de donde se tomó la muestra para el estudio. Sin embargo, debido al número pequeño de notificaciones utilizadas como muestra para el estudio del binomio efavirenz-

infarto de miocardio, el resultado obtenido del riesgo relativo no es estadísticamente significativo.

5.2.7 Validación de la señal

En farmacovigilancia, la validez de una señal se puede dar preliminarmente por la literatura científica disponible de la asociación causal entre un medicamento y el evento adverso. Para el caso de efavirenz, la literatura no expone una asociación causal con el infarto de miocardio, lo que significaría que el presente estudio aporta nueva información de un aspecto de seguridad de efavirenz que no ha sido considerado anteriormente.

Sin embargo, efavirenz monoterapia si es asociado con alteraciones metabólicas, que representan riesgos cardiovasculares en pacientes con VIH, pero se han descrito de manera deficiente y solo unos pocos estudios han demostrado que efavirenz podría estar asociado con un aumento en los niveles plasmáticos de colesterol total (CT) y triglicéridos (TG). ⁽³⁵⁾ ⁽³³⁾

5.2.8 Análisis y priorización de la señal

Con el número de notificaciones de efavirenz asociadas a infarto de miocardio, se obtuvo una desproporción negativa, para la razón de notificación proporcional (PRR) y el Odds Ratio de notificación (ROR), con valores inferiores a la unidad. Sin embargo, la tasa de notificación se puede ver influenciada por varios factores que pueden detonar en la subnotificación, entre ellos están principalmente la falta de cultura de notificación y la falta de acceso a portales de notificación de farmacovigilancia.

Por ello, se considera prudente manejar los resultados con cautela, ya que, la tasa de notificación respecto al tiempo, puede cambiar y revertir el resultado obtenido en el presente trabajo.

De forma independiente al estudio, se realizó un estudio de desproporcionalidad de efavirenz como monofármaco y en combinación con otros antirretrovirales, y se demostró que no varía significativamente el valor de la desproporción.

Ahora bien, en consideración al resultado de la desproporción durante el período de notificación de 2000 a 2022, no se encuentra asociación causal entre el uso de efavirenz y el evento adverso infarto de miocardio, por consiguiente, el infarto de miocardio no representa un riesgo de seguridad actual en la terapia antirretroviral combinada que incluya efavirenz.

5.2.9 Evaluación de la señal

Aunque el resultado del estudio de desproporción sugiere que no hay un riesgo alarmante entre el uso de efavirenz y el infarto de miocardio, no exime la importancia de evaluar el evento adverso, y con un valor aproximado de 0.7 de la razón de notificación proporcional (PRR) y el Odds Ratio de notificación (ROR), es necesario promover un monitoreo constante en las terapias antirretrovirales combinadas que incluyan efavirenz, que a su vez, establecer entre sus objetivos el seguimiento y notificación de eventos adversos relacionados a los medicamentos, por parte del personal sanitario, pacientes y familiares.

5.2.10 Recomendación para la acción

En consideración a la baja tasa de notificación, y las variables que pudieron haber influenciado, es necesario implementar un medio de comunicación eficaz y seguro para los pacientes con VIH que deseen notificar sobre eventos adversos que pudiesen estar asociados a los medicamentos que utilizan.

Como parte de la investigación, nos dimos cuenta que la Unidad del Programa de ITS / VIH de MINSAL, carece un sistema de notificaciones de libre acceso, por ello, se recomienda implementar en su página web, un apartado para pacientes, personal sanitario, referente o equipo de farmacovigilancia, que les permita

notificar efectos adversos, esto sería de gran importancia para incrementar la información sobre aspectos de seguridad de los antirretrovirales utilizados en la terapia combinada en El Salvador.

5.2.11 Intercambio de información

Preliminarmente, el perfil de riesgo - beneficio entre efavirenz y el infarto de miocardio, en base a los resultados de desproporción y la investigación bibliográfica, nos permiten sugerir que el riesgo de sufrir un infarto de miocardio por uso de efavirenz no es alarmante, ni una condición médica frecuente.

Sin embargo, se hizo evidente la afluencia en la tasa de notificaciones, por ello, es necesario implementar en el programa de VIH de El Salvador un sistema de notificaciones, dada la cercanía con la población de interés, que permita a los pacientes con VIH notificar los eventos adversos que los medicamentos les pudiesen estar causando, recalándoles que todos los datos de su experiencia en el uso de los medicamentos antirretrovirales es valiosa, y debe ser notificada, evaluada y comunicada, ya que puede contribuir a disminuir los riesgos asociados y mejorar los tratamientos antirretrovirales disponibles.

De implementar un programa de notificación en la Unidad de VIH de El Salvador, los reportes de seguridad deben ser administrados por la entidad reguladora pertinente, sin embargo, los casos que presenten una alarma sanitaria en riesgos asociados a la seguridad de los medicamentos, deben ser referidos al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) para su evaluación y ejecución de acciones regulatorias de ser necesario.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. El análisis de las notificaciones del binomio efavirenz- infarto de miocardio, reveló que los pacientes hombres de 45 a 64 años con una tasa de notificación de 42.1%, tienen un mayor riesgo de sufrir un evento adverso por el medicamento.
2. Los países desarrollados y con una mayor cultura de notificación en sus redes de salud, presentan un mayor porcentaje de informes en VigiBase, a pesar de que el uso de antirretrovirales es más alto en países del continente africano, por la alta tasa de contagios por VIH. Sin embargo, VigiBase reporta a la fecha 31,077,986 casos asociados a medicamentos.
3. Los estudios de farmacovigilancia en detección de señales, mediante los 95 casos reportados para el binomio de estudio, son una medida de seguridad de alto alcance e impacto que permiten prevenir y detectar riesgos asociados a los medicamentos.
4. La identificación de señales en farmacovigilancia por estudios de desproporcionalidad a partir de bases de datos de informes de casos individuales, es un enfoque estadístico común para complementar la detección de señales de medicamentos comercializados.
5. El estudio sobre la desproporción de infartos de miocardio asociados con el uso de efavirenz, realizado desde el 1 de enero de 2000 hasta el 15 de noviembre de 2022, encontró un valor aproximado a 0.7 tanto como para el PRR y el ORR, con 0,1 de intervalo de confianza del 95%. Esto indica que la relación entre efavirenz y los infartos de miocardio es menor de lo esperado en comparación con otros medicamentos, lo que sugiere que no

hay una asociación causal entre ambos. Sin embargo, se deben manejar los resultados con precaución ya que la tasa de notificaciones podría cambiar con el tiempo y afectar los resultados obtenidos.

6. En base a los resultados del estudio de desproporción, el infarto miocárdico no representa un problema de seguridad actual en la terapia antirretroviral combinada que incluya efavirenz y está demostrado que al hacer el estudio de desproporcionalidad como monofármaco o en terapia combinada con otros antirretrovirales, no varía significativamente.
7. Efavirenz es ampliamente utilizado en terapia antirretroviral combinada en establecimientos de salud en El Salvador, y causa alteraciones metabólicas, aumentando el perfil lipídico en sangre. Por ello, se podría sugerir que este comportamiento de efavirenz, podría desencadenar un evento cardiovascular mayor, como el infarto de miocardio. Sin embargo, existe poca evidencia que pudiese ocasionar riesgos cardiovasculares, pero es un indicio preliminar importante en el comportamiento post comercialización de efavirenz.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Utilizar el método de desproporcionalidad, como herramienta de epidemiología estadística, para futuros estudios en farmacovigilancia enfocados en la identificación de señales, ya que permite brindar información valiosa sobre las RAM y la seguridad de los medicamentos.
2. Brindar atención integral en todos los hospitales a nivel nacional e implementar un programa de reporte de efectos adversos en la Unidad de VIH de El Salvador, por una de las entidades en contacto cercano con la población de interés, involucrando al personal sanitario y pacientes que utilizan antirretrovirales.
3. Referir los casos que presenten un riesgo mayor asociado a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), para su evaluación y ejecución de las respectivas acciones reguladoras.
4. Implementar la notificación de informes de seguridad de medicamentos como rigor en la práctica clínica, contribuiría a robustecer la tasa de notificación nacional e internacional y aclarar la asociación potencial entre el uso de efavirenz y el infarto de miocardio, u otras asociaciones de interés que representen problemas de seguridad de medicamentos en la salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

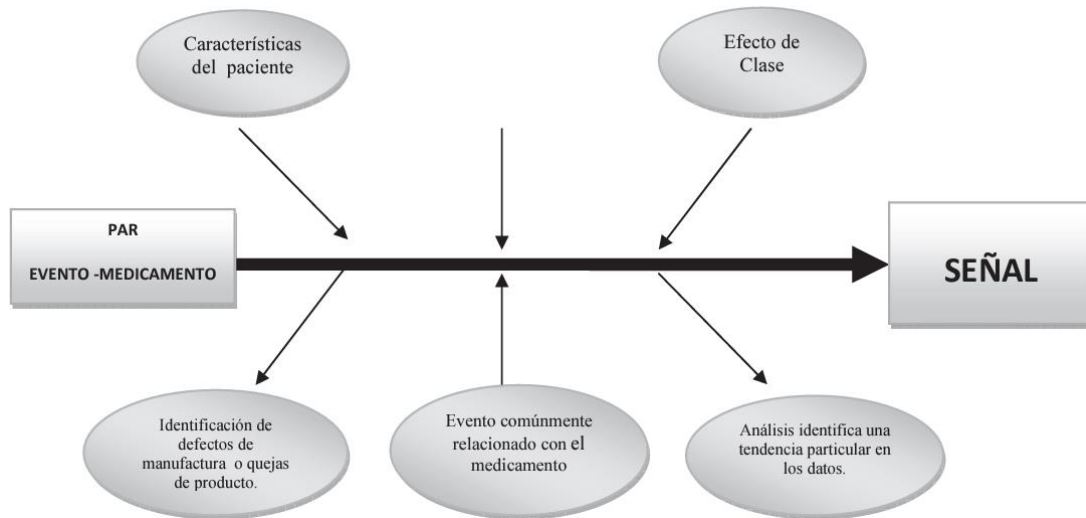
1. Sánchez Braga KL, Viena Del Águila JY. Caracterización de las RAM's en pacientes con VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral del Hospital César Garayar García. Iquitos, 2012. Univ Nac Amaz Peru [Internet]. 2013 [citado 15 de septiembre de 2022]; Disponible en: <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/3117748>
2. Berbessi JC, Chaves M, Maldonado CE. Manual de farmacovigilancia. Segunda edición. Bogotá, Colombia: Avanzar; 2011.
3. Centre UM. What is a signal? [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://who-umc.org/signal-work/what-is-a-signal/>
4. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 7 de octubre de 2000;356(9237):1255-9.
5. Garzón Ardila CJ, Romero Aperador ER. Evaluación de señales en farmacovigilancia: efavirenz y pesadillas. 2017 [citado 15 de septiembre de 2022]; Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/855>
6. European Medicines Agency (EMA). Good pharmacovigilance practices [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 15 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
7. Madurga M, Jiménez G. Señales en farmacovigilancia. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. :24.
8. Centre UM. About VigiBase [Internet]. [citado 10 de enero de 2023]. Disponible en: <https://who-umc.org/vigibase/>
9. Deshpande G, Gogolak V, Smith SW. Data Mining in Drug Safety. *Pharm Med*. 1 de febrero de 2010;24(1):37-43.
10. Saldaña A, Rodríguez M, Roldán J, Lobos C, González C, Avendaño M, et al. Farmacovigilancia de vacunas y su aplicación en Chile. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de mayo de 2020;31(3):240-55.

11. Ríos-Quintana R, Estrada-Hernández LO. Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroides no selectivos consumidos por la población mexicana. *Med Interna México*. 25 de abril de 2018;34(2):173-87.
12. van Hunsel F, van Puijenbroek E, de Jong- van den Berg L, van Grootheest K. Media attention and the influence on the reporting odds ratio in disproportionality analysis: an example of patient reporting of statins. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(1):26-32.
13. Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R, Poluzzi E. Triptans and serious adverse vascular events: Data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. *Cephalalgia*. 1 de enero de 2014;34(1):5-13.
14. Cáceres RÁ. Estadística aplicada a las ciencias de la salud. Ediciones Díaz de Santos; 2007. 1033 p.
15. Tenny S, Hoffman MR. Odds Ratio. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 15 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431098/>
16. Altimiras J, Bautista J, Puigventós F. 2.9. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. *Farm Hosp*. :34.
17. Mendivelso F, Rodríguez M. Riesgo relativo. *Rev Médica Sanitas*. 1 de abril de 2019;22(2):72-5.
18. Rodríguez VL, Hernández YT, López GE, Martínez AIG, Henández AR. Algunas consideraciones de la Terapia antirretroviral y estomatología. *Gac Médica Espirituana*. 10 de abril de 2012;10(3):14.
19. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach [Internet]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 [citado 23 de enero de 2023]. 429 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/208825>
20. Risso GD. Enfermedad cardiovascular en sujetos con VIH / SIDA. *Rev Fed Arg Cardiol*. 7 de diciembre de 2012;41(4):235-48.

21. Comisión Nacional con el SIDA (CONASID). Plan Estratégico Nacional Multisectorial de VIH e ITS 2016-2020. 2016. :101.
22. Kenedi CA, Goforth HW. A Systematic Review of the Psychiatric Side-Effects of Efavirenz. *AIDS Behav.* 1 de noviembre de 2011;15(8):1803-18.
23. Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Décosterd LA, Fellay J, Telenti A, et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(1):20-30.
24. Adkins JC, Noble S. Efavirenz. *Drugs.* 1 de diciembre de 1998;56(6):1055-64.
25. FICHA TECNICA EFAVIRENZ SANDOZ 600 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [citado 17 de octubre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77828/FT_77828.html#5-propiedades-farmacol-gicas
26. DailyMed - EFAVIRENZ capsule [Internet]. [citado 11 de enero de 2023]. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=4c57ad7f-321a-46c8-851a-c895466eb8e1>
27. Bossi P, Colin D, Bricaire F, Caumes E. Hypersensitivity Syndrome Associated with Efavirenz Therapy. *Clin Infect Dis.* 1 de enero de 2000;30(1):227-8.
28. Cervero Jiménez M. Prevalencia de deficiencia de vitamina D y de los factores de riesgo asociados en una cohorte española de adultos infectados por VIH. Efecto del tratamiento antirretroviral. 2011 [citado 15 de septiembre de 2022]; Disponible en: <https://ebuah.uah.es/dspace/handle/10017/14161>
29. Aragonès Eroles AM, Schoenenberger Arnaiz JA, Cano Marrón SM, Puig Ganau T, Morales Portillo A, Manonelles Fernández A, et al. Relación entre niveles plasmáticos de efavirenz y alteraciones lipémicas. *Rev OFIL.* marzo de 2021;31(1):64-9.
30. Esteva Espinosa E. Infarto agudo de miocardio. Clínica y tratamiento. *Offarm.* 1 de marzo de 2009;28(3):34-9.

31. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 27 de noviembre de 2007;50(22):2173-95.
32. Castiella J, Valdearcos S, Luisa Alquezar M. Análisis de las causas que motivan una excesiva demora prehospitalaria de pacientes con infarto agudo de miocardio en la provincia de Teruel. *Rev Esp Cardiol*. 1 de enero de 1997;50(12):860-9.
33. Bonnet F, Bonarek M, de Witte S, Beylot J, Morlat P. Efavirenz-Associated Severe Hyperlipidemia. *Clin Infect Dis*. 15 de septiembre de 2002;35(6):776-7.
34. Unidad del Programa de ITS/VIH [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 13 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.salud.gob.sv/programas/unidad-del-programa-de-its-vih/>
35. Rosenblatt L, Farr AM, Johnston SS, Nkhoma ET. Risk of Cardiovascular Events Among Patients Initiating Efavirenz-Containing Versus Efavirenz-Free Antiretroviral Regimens. *Open Forum Infect Dis*. 1 de abril de 2016;3(2):ofw061.
36. Sinxadi PZ, McIlleron HM, Dave JA, Smith PJ, Levitt NS, Haas DW, et al. Plasma Efavirenz Concentrations Are Associated With Lipid and Glucose Concentrations. *Medicine (Baltimore)*. 15 de enero de 2016;95(2):e2385.
37. Efavirenz 600 mg comprimidos recubiertos con película - Resumen de las características del producto (SmPC) - (emc) [Internet]. [citado 23 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.medicines.org.uk/emc/product/13538/smpc#UNDESIRABLE_EFFECTS

ANEXOS



Anexo N°1. Identificación de señales en farmacovigilancia (2)

Régimen preferido	TDF + 3TC (or FTC) + EFV
Régimen alternativo	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + DTG ^a TDF + 3TC (or FTC) + EFV ₄₀₀ ^b TDF + 3TC (or FTC) +NVP
Circunstancias especiales	Regímenes que contienen ABC e IP potenciados

^a Los datos de seguridad y eficacia de DTG para mujeres embarazadas y lactantes y la coinfección de TB aún están pendientes.

^b Los datos de eficacia de EFV a una dosis menor de 400 mg/día en el caso de mujeres embarazadas y lactantes y la coinfección de TB son aún pendiente.

^c Las circunstancias especiales pueden incluir situaciones en las que los regímenes preferidos o alternativos pueden no estar disponibles o no ser adecuados porque de toxicidades significativas, interacciones anticipadas de fármaco a fármaco, problemas de gestión de adquisición y suministro de fármacos, o para otras razones.

^d Debe suspenderse el uso de estavudina (d4T) como opción en el tratamiento de primera línea.

3TC lamivudina, ABC abacavir, AZT zidovudina, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabina, NVP nevirapina, PI inhibidor de la proteasa, TDF tenofovir.

Anexo N° 2. Regímenes de TAR de primera línea para adultos (19)

