



DIRECCIÓN NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Dirección Postal: Inst. "Pedro Kouri". Apartado Postal 601 Marianao 13. La Habana, Cuba
e-mail: ciipk@ipk.sld.cu

ISSN- 2490626

ACOGIDA A LA TARIFA DE IMPRESOS PERIÓDICOS INSCRIPTOS EN LA ADMI DE CORREOS No. 831 151 22 1

Índice

Monitoreo terapéutico de fármacos antirretrovirales en VIH y su utilidad.....	33
Bolivia informa su primer caso de Fiebre Amarilla.....	37
Fiebre Amarilla - Brasil: (04) (mg/sp/es) epidemia, casos, muertes, actualización.....	38
Tablas:.....	39

MONITOREO TERAPÉUTICO DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES EN VIH Y SU UTILIDAD.

Autores: Lizette Gil del Valle, Carlos Luis Rabeiro Martínez, Rosario Gravier Hernández, Yusimit Bermúdez Alfonso.

Dpto. Investigaciones Farmacológicas, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana, Cuba.

Introducción

La terapia antirretroviral (TAR) utilizada en el tratamiento de la infección VIH/sida a nivel mundial se ha ido complejizando cada vez más.

Los diversos esquemas terapéuticos; las toxicidades asociadas; las interacciones medicamentosas y con los alimentos, determinan especificidades para seleccionar la combinación adecuada y pueden afectar la adherencia. Puesto que los especialistas no siempre cuentan con una metodología apropiada para monitorear la adherencia o las interacciones medicamentosas, el monitoreo terapéutico de fármacos podría

ser útil en el perfeccionamiento del tratamiento para esta patología ^{1,2}.

El monitoreo terapéutico de fármacos (MTF) es una herramienta que consiste en la determinación de las concentraciones plasmáticas de los mismos, y de ser necesario conlleva un posterior ajuste de los esquemas de dosificación o cambio de fármaco.

Con esta individualización de los esquemas se logra su optimización, retardando la aparición de resistencia viral y el desarrollo de manifestaciones adversas asociadas a la sobredosificación.

Esto permitiría prolongar la vida útil de cada esquema, evaluar la adherencia de una forma más objetiva e influir en la calidad de vida de los pacientes^{3,4}.

Cuando TAR se toma estrictamente como ha sido indicado, y de forma constante, los beneficios del mismo se traducen en disminución de la carga viral, en aumento del número de linfocitos T CD4+, y disminución notable de la probabilidad de progresión a sida y muerte. Sin embargo, no todos los pacientes logran obtener el máximo beneficio con la TAR, debido a la aparición de fallos en la terapia. El fallo se clasifica en virológico, inmunológico o clínico, y su frecuencia puede estar en el rango entre 20-50 % de los pacientes, al año de iniciado el tratamiento⁵.

Gran cantidad de factores pueden incidir: las características del sujeto; una inadecuada adherencia al tratamiento; factores farmacocinéticos; actividad sub-óptima de los fármacos que conforman el esquema; entre otras que pueden condicionar que el organismo se exponga a niveles inadecuados de los antirretrovirales (ARV)⁶.

Monitoreo terapéutico de fármacos antirretrovirales

El MTF describe la farmacocinética (análisis de las concentraciones de los fármacos in vivo) y trata de explicar la relación con las propiedades farmacodinámicas. Es decir, la relación existente entre la concentración plasmática del fármaco, y la respuesta virológica. Si se encuentran tales relaciones es posible mejorar la efectividad de un fármaco modificando la concentración y prevenir también las toxicidades asociadas⁷.

El MTF es un método más objetivo de evaluación de la adherencia a la TAR aunque tiene sus limitaciones como que requiere técnicas de laboratorio caras y complejas, no aplicables a la rutina en la mayoría de los centros asistenciales.

Los métodos para valorar la adherencia tienen sus fortalezas y debilidades. Por este motivo tiene vigencia la recomendación de combinar varios de ellos para obtener información de la situación real con la mayor exactitud posible^{8,9}.

En general, para que un fármaco pueda ser monitoreado, debe presentar una serie de

características, entre las cuales deben destacarse¹⁰:

- Amplia variabilidad farmacocinética interindividual: frente a la administración de una misma dosis del fármaco a distintos individuos, se obtienen niveles de concentraciones plasmáticas muy variables.
- Correlación entre la concentración plasmática alcanzada y el efecto alcanzado.
- Intervalos terapéuticos establecidos.
- Disponibilidad de métodos analíticos adecuados para la determinación de su concentración en plasma.

Cuando los únicos parámetros utilizados para el seguimiento del tratamiento son la carga viral y el conteo de linfocitos TCD4+, no es posible prevenir la aparición de resistencia viral, ya que una vez que se observa el aumento de viremia, es muy probable que la resistencia ya se haya desarrollado. Por el contrario el monitoreo de las concentraciones plasmáticas en los inicios de los esquemas de tratamiento permitiría evidenciar en etapas más tempranas la exposición a concentraciones inadecuadas¹⁰.

Los medicamentos ARV cumplen con los criterios para monitorización de fármacos, principalmente debido a que presentan una importante variabilidad interindividual, llegando incluso hasta una variación de 10 veces en algunos fármacos. Esta variabilidad puede observarse en diversos parámetros farmacocinéticos, como la concentración mínima (C_{min}), la concentración máxima (C_{máx}), y el área bajo la curva de concentración plasmática en el tiempo (AUC por sus siglas en inglés), que refleja la exposición del organismo al fármaco. Para el caso específico de los ARV, esta importante variabilidad puede ser explicada, en parte, por las diferentes actividades de las isoformas del Citocromo P450, la variabilidad genética de las proteínas transportadoras (como la glicoproteína-P), o por interacciones con fármacos o alimentos⁹.

En cuanto a los intervalos terapéuticos, si bien no se encuentran definidos para la totalidad de los medicamentos ARV, (en especial los límites superiores), se cuenta en la actualidad con evidencia de los niveles mínimos que se deberían alcanzar para inhibir la replicación viral¹⁰.

ARV como candidatos potenciales para la MTF

Los ARV se administran habitualmente en dosis fijas estándar, sin ajuste de dosis para los factores que pueden afectar las concentraciones de los fármacos en individuos específicos como sexo, esquema dietético, polimorfismos genéticos o farmacocinética alterada (es decir, liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos)¹⁰.

Hay diversas situaciones en las cuales las guías internacionales recomiendan la aplicación de esta práctica^{11,12}.

- La alteración de la funcionalidad hepática puede modificar la farmacocinética de estos fármacos.
- Como consecuencia del embarazo se producen cambios en las características farmacocinéticas que pueden conducir a la obtención de niveles plasmáticos subterapéuticos.
- En pacientes con larga historia de tratamiento, que pueden tener cepas virales con susceptibilidad disminuida a los ARV. La limitación de la aplicación del MTF en esta población, es la falta de niveles plasmáticos de referencia para cepas resistentes.
- El MTF podría ser de particular utilidad en el tratamiento de los niños con infección por VIH, ya que la farmacocinética de muchos de los ARV difiere de la de los adultos, a la vez que puede variar en el tiempo debido a cambios originados por la maduración de los

órganos involucrados en la absorción y metabolismo de los medicamentos. Aunque la biodisponibilidad de los ARV en pacientes pediátricos en general es adecuada, pueden observarse algunos problemas en la dosificación de las mismas, debido a la alta variabilidad farmacocinética que presenta este grupo de fármacos. Los cambios en la actividad enzimática hepática y la maduración de la función renal pueden influenciar la eliminación de fármacos en los niños.

- Método para detectar fallas en la adherencia al tratamiento ARV o alteraciones fenotípicas relacionadas con la genética, tanto en niños como en adultos.

Se estima que aproximadamente el 35% de los pacientes tratados presentan niveles subóptimos de estos en plasma, de los cuales aproximadamente un 30% presentarán falla virológica por lo que para la optimización de la dosis resulta crucial el MTF.

Métodos de determinación analítica que pueden emplearse en MTF

La selección del método analítico depende de la sensibilidad y de la especificidad del mismo, así como de las posibilidades del laboratorio y la experiencia del analista. Es necesario señalar que los métodos descritos en monografías de farmacopeas u otros textos oficiales se consideran validados aunque debe aclararse que ellos se refieren solamente a métodos generales y a materias primas^{1,2,13}.

Como métodos de medición tenemos básicamente la espectrofotometría, la fluorimetría, la polarografía, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC; por sus siglas en inglés), la cromatografía gaseosa, y los métodos inmunoenzimáticos (ej. ELISA, Radioinmunoensayo)¹⁴.

Aplicaciones del MTF en IPK

En el IPK durante el 2016 se ejecutó un proyecto asociado a programa MINSAP titulado Monitoreo Terapéutico de Fármacos (MTF) antirretrovirales en pacientes VIH/sida, Código 151069. En el que se han evaluado 100 pacientes VIH cubanos tratados con nevirapina/zidovudina y lamivudina. Los resultados han sido procesados de acuerdo a los intervalos terapéuticos efectivos, siendo de utilidad para el médico que realiza el seguimiento de los pacientes.

El MTF también ha sido empleado como herramienta para la selección de los pacientes en algunos estudios relacionados con el metabolismo redox. En estos estudios era necesario garantizar la adherencia a la TAR para poder establecer una relación entre estos fármacos y el comportamiento del metabolismo redox de los pacientes, o sea que las modificaciones en este último estuvieran dadas solamente por el uso de la terapia¹⁵.

Conclusiones

Los médicos encuentran con determinada frecuencia pacientes que a pesar de consumir TAR presentan un aumento notable en su carga viral y una disminución de los linfocitos T CD4+ o alguna otra irregularidad en cuanto a los marcadores de progresión, con criterios para cambio de tratamiento, sospechando que el tratamiento no es efectivo. Es este, uno de los momentos en que se hace necesario el MTF para saber si realmente en el sitio de acción la concentración de ARV es la adecuada y así tomar medidas ante esta situación, pudiéndose evitar un cambio innecesario de tratamiento y prolongando la vida útil del mismo.

La concentración del fármaco debe permanecer dentro del rango terapéutico para incrementar la probabilidad de obtener una respuesta contra el VIH (efectividad),

no generar resistencia y no causar toxicidad. El resultado del MTF puede alertar a cambio de dosis o cambio de esquema, siempre que se consideren: interacciones con otros medicamentos, presencia de mutaciones que confieran resistencia, manejo de toxicidades, limitadas opciones de cambios de tratamiento posteriores para pacientes con larga historia de tratamiento. El MTF puede resultar una herramienta extremadamente importante para el manejo clínico, solo si es utilizado como parte de un diagnóstico clínico integrado.

Referencias bibliográficas

1. Koal T, Burhenne H, Romling R, Svoboda M, Resch K, Kaever V. Quantification of antiretroviral drugs in dried blood spot samples by means of liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2005; 19: 2995–3001.
2. Lifson A, Krantz E, Grambsch P, et al. Clinical, demographic and laboratory parameters at HAART initiation associated with decreased post-HAART survival in a U.S. military prospective HIV cohort. *AIDS Res Ther* 2012; 9(4).
3. López S. Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. *Farm Hosp* 2011; 35(1): 36-43.
4. López-Aldeguera J, Aguirrebengoab K, Arribasc J, Estéd J, Kindeláne J. Nuevas dianas y nuevos fármacos en el tratamiento de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(2): 25-32.
5. Lozanoa F, Domingob P. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29(6): 455-65.
6. Maciá M, García G, Marsal F, Pedrola P. Toxicogenética del tratamiento antirretroviral (I): lipodistrofia, alteraciones metabólicas y arteriosclerosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(6): 18-23.

7. Back D, Gatti G, Fletcher C, Garaffo R, Haubrich R, Hoetelmans R. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2002; 16(1): 5-37.
8. Rubio R, Rodríguez V, Llenas J, Fiorante S, Matarranz M. Tratamiento de la infección por el VIH. Fármacos antirretrovirales. *Medicine* 2010; 10(59): 4048-60.
9. Ribera E, Tusetb M, Martín M, Cacho E. Características de los fármacos antirretrovirales. E Ribera et al / *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29(5): 362-91.
10. Miró J, Manzardo C, Zamora L, et al. Manejo clínico de la infección aguda y crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana antes del inicio del tratamiento antirretroviral. JM Miró et al / *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29(10): 759-72.
11. Sánchez V, Gutiérrez F. Toxicogenética del tratamiento antirretroviral (II):neurotoxicidad, hepatotoxicidad, acidosis láctica, daño renal y otros efectos adversos del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(6): 24-33.
12. Fletcher C. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 2002; 16(4): 551-60.
13. Pretorius E, Klinker H, Rosenkranz B. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit* 2011; 33: 265-74.
14. Mariño E, Albert V, Ferrer M, Modamio P, Lastra C. Desarrollo y validación de métodos analíticos para la cuantificación de antirretrovirales por HPLC. *Farm Hosp* 2006; 30(6): 374-8.
15. Gravier R, González I, Tarinas A, Pérez D, Hernández D, Bermúdez Y, Gil L, León OS. Antiretroviral concentration, redox indexes and progression markers in HIV-infected patient's blood samples follow-up during six month. *Oxidants and Antioxidants in Medical Science* 2014, 3(2):99-108.

BOLIVIA INFORMA SU PRIMER CASO DE FIEBRE AMARILLA.

El gobierno boliviano informó que un turista danés probó positivo para la fiebre amarilla, su primer caso en una década, luego de visitar una zona de selva en el extremo oeste del país andino sin salida al mar. El joven acudió a una clínica del municipio de Caranavi, situado en el norte de La Paz, presentando "síntomas compatibles con la enfermedad" y fue remitido a un hospital de la ciudad de La Paz donde le diagnosticaron fiebre amarilla y después trasladado a Chile para su tratamiento. Actualmente, se encuentra en buen estado de salud. Se puede prevenir con una vacuna que es efectiva al 99 % de los casos y que es obligatoria para el ingreso a países con zonas tropicales, como es el caso de Bolivia. Después de una primera estancia en un hospital boliviano, el director de Salud Nacional, Rodolfo Rocabado instó a los bolivianos a no temer un brote. *"Esta persona vino de otro lugar y no fue*

vacunada", dijo a Reuters. *"Nuestra población está cubierta porque se han realizado campañas masivas de vacunación"*. La fiebre amarilla es una enfermedad viral que se encuentra en las regiones tropicales de África y las Américas que afecta principalmente a los seres humanos y los monos y se transmite por el mismo tipo de mosquito que propaga el dengue y el virus de Zika. Brasil experimentó un brote en una zona rural a principios de este año, lo que llevó a 40 muertes confirmadas. Brasil no ha tenido un brote urbano de fiebre amarilla desde 1942. La mayoría de las personas se recuperan de la fiebre amarilla después de la primera fase de la infección, que suele incluir fiebre, dolor muscular y de espalda, dolor de cabeza, escalofríos, pérdida del apetito y náuseas o vómitos, según la Organización Mundial de la Salud.

Fuente: Reuters

FIEBRE AMARILLA - BRASIL: (04) (MG/SP/ES) EPIDEMIA, CASOS, MUERTES, ACTUALIZACIÓN.

Tomado de: <<http://www.promedmail.org>>

Brasil registró hasta ahora 65 muertos a causa de un brote de fiebre amarilla que ya suma 180 casos confirmados en poco más de dos meses, el mayor desde que comenzaron los registros hace 37 años, informó este lunes el ministerio de Salud.

Desde el pasado 1 de diciembre, se notificaron 157 fallecimientos sospechosos en varios estados del país, de los cuales 89 continúan en investigación y tres ya fueron descartados.

Este es el peor brote de fiebre amarilla registrado en Brasil desde que comenzaron las mediciones en 1980, según los datos oficiales del ministerio. Hasta ahora, los 85 casos y 40 muertes registradas en el año 2000 encabezaban el registro, mientras que 2016 se cerró con siete contagios y cinco fallecidos.

La mayoría de decesos de esta reciente crisis ocurrió en el estado de Minas Gerais (sudeste), epicentro del brote y donde 56 personas murieron a causa de la enfermedad. También en la misma región, el estado de Espíritu Santo registró seis fallecimientos por fiebre amarilla y Sao Paulo, tres, según el mismo boletín.

Desde comienzos de diciembre, 1,006 casos de la enfermedad han sido notificados en varios estados del gigante sudamericano, de los que 180 fueron confirmados, 75 descartados y 751 están aún en investigación.

Considerada un área de riesgo debido a la circulación de la fiebre amarilla entre

monos, Minas Gerais concentra la gran mayoría de las notificaciones (873) y de positivos, con 158. La mayoría de los infectados son hombres de entre 40 y 60 años que trabajan en áreas rurales del estado, de acuerdo al perfil elaborado por el ministerio.

Completan la lista Espíritu Santo con 18 casos confirmados y Sao Paulo, con cuatro, aunque pacientes de otros estados como Bahía

(nordeste) y Tocantins (norte) también están siendo investigados.

Todos los positivos hasta ahora son, sin embargo, de fiebre amarilla "de ciclo silvestre", es decir, transmitida a los humanos luego de una epizootia en monos, como se denominan las epidemias en el mundo animal.

La "de ciclo urbano", transmitida de humano a humano por el mosquito *Aedes aegypti* -también vector del dengue, el zika y la chikungunya-, no se detecta en Brasil desde 1942.

La fiebre amarilla genera temperaturas altas, escalofríos, cansancio, dolor de cabeza y muscular y suele estar acompañada de náuseas y vómitos. Los casos agudos son raros y derivan en una insuficiencia renal y hepática, ictericia -ojos y piel amarillentos- y hemorragias.

Para enfrentar el brote, el estado brasileño envió 9,3 millones de dosis adicionales de la vacuna contra la enfermedad a los estados afectados o en riesgo.

Enfermedades de Declaración Obligatoria: Tuberculosis.
Número de casos en la semana y acumulados hasta: 04/02/17

PROVINCIAS	CASOS DE LA SEMANA		CASOS ACUMULADOS		TASAS ACUMULADAS	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017 *
PINAR DEL RIO	-	-	2	1	3.75	1.87
ARTEMISA	-	-	-	-	0.39	0.39**
MAYABEQUE	-	3	3	8	9.97	26.50
LA HABANA	1	3	13	17	7.88	10.29
MATANZAS	-	-	-	-	2.96	2.96**
VILLA CLARA	1	2	1	4	7.00	28.06
CIENFUEGOS	-	-	1	-	1.22	1.22**
S. SPIRITUS	-	-	-	4	3.86	3.86**
CIEGO DE AVILA	1	1	2	4	10.15	20.20
CAMAGÜEY	-	2	-	2	2.35	2.35**
LAS TUNAS	1	-	2	2	7.24	7.23
HOLGUIN	1	-	4	2	4.34	2.17
GRANMA	1	-	3	6	6.21	12.42
SANTIAGO DE CUBA	-	2	5	7	4.84	6.78
GUANTANAMO	-	1	1	3	2.13	6.41
ISLA DE LA JUVENTUD	-	-	-	1	1.18	1.18**
CUBA	6	14	37	61	5.24	8.63

FUENTE: EDO, PARTE TELEFONICO SUJETO A MODIFICACIONES

* TASA ANUAL ESPERADA, AJUSTADA SEGÚN EL AÑO ANTERIOR.

** LA TASA ESPERADA COINCIDE CON LA DEL AÑO ANTERIOR.

LA TASA ACUMULADA DEL AÑO ANTERIOR SE CALCULA EN BASE ANUAL.

Algunos tipos de brotes notificados al SID. Cuba, hasta: 08/02/17.

TIPOS DE BROTES	SEMANAS		BROTOS ACUMULADOS		TASA ACUMULADA	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Alimentos	3	3	16	10	0.14	0.09
Ciguatera *	-	1	-	2	-	0.02
Hepatitis viral **	1	-	1	-	0.01	-
EDA	-	-	1	-	0.01	-
IRA	2	1	4	4	0.04	0.04
Agua	-	-	-	1	-	0.01
Varicela	-	2	-	6	-	0.05

Fuente: Sistema de Información Directo. Tasa x 100 000 habitantes, acumulada y ajustada al período.

Cuba, Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) Seleccionadas.
Número de casos en la semana y acumulados hasta: 04/02/17.

ENFERMEDADES	EN LA SEMANA		ACUMULADOS		TASAS	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017*
FIEBRE TIFOIDEA	-	-	-	-	0.01	0.01
SHIGELLOSIS	16	11	88	44	4.73	2.37
D. AMEBIANA AGUDA	-	-	1	-	0.07	0.07**
TUBERCULOSIS	6	14	37	61	5.24	8.63
LEPRA	1	4	14	12	1.62	1.39
TOSFERINA	-	-	-	-	-	-.**
ENF. DIARREICAS AGUDAS	7125	4593	34146	21129	2571.66	1589.90
M. MENINGOCÓCCICA.	-	-	-	-	0.04	0.04**
MENINGOCOCCEMIA	-	-	-	-	0.02	0.02**
TÉTANOS	-	-	-	-	-	-.**
MENINGITIS VIRAL	39	77	205	287	36.87	51.57
MENINGITIS BACTERIANA	6	10	41	45	3.38	3.71
VARICELA	252	381	1169	1419	121.28	147.09
SARAMPIÓN	-	-	-	-	-	-.**
RUBÉOLA	-	-	-	-	-	-.**
HEPATITIS VIRAL	13	4	44	21	3.28	1.57
PAROTIDITIS	-	-	-	-	-	-.**
PALUDISMO IMPORTADO	1	-	2	3	0.34	0.51
LEPTOSPIROSIS	2	-	3	5	0.61	1.02
SÍFILIS	84	109	384	403	44.53	46.70
BLNORRAGIA	80	60	335	250	31.58	23.54
INFECC. RESP. AGUDAS	129672	138612	632257	606776	58976.48	56549.63

Fuente: EDO PARTE TELEFONICO SUJETO A MODIFICACIONES.

*TASA ANUAL ESPERADA, AJUSTADA SEGÚN EL AÑO ANTERIOR.

** LA TASA ESPERADA COINCIDE CON LA DEL AÑO ANTERIOR.

LA TASA ACUMULADA DEL AÑO ANTERIOR SE CALCULA EN BASE ANUAL.

Comité Editor

DIRECTOR: Dr. Manuel E. Díaz González.	JEFES DE INFORMACIÓN:
EDITOR: DrC. Belkys Maria Galindo Santana.	Dr. Salome Castillo Garcia (Epidemiologia)
PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO: Téc. Irene Toledo Rodríguez	

Teléfono; (53-7) 2020625 y 2020652 Fax: (53-7) 2046051 y (53-7) 2020633

Internet: <http://instituciones.sld.cu/ipk>