



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

gea
hospital



Casa abierta al tiempo
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Departamento de Sistemas Biológicos Licenciatura en
Química Farmacéutica Biológica

INFORME DE CONCLUSIÓN

Proyecto de servicio social:

Estado del arte de un plan de manejo de
riesgos de antivirales y retrovirales de uso en
el Hospital General Dr. Manuel GEA
González.

Elabora: Domínguez Juárez Fernanda Sarahi

Matricula: 2193068998

Asesor interno

M. en C. Alma Elena Ibarra
Cazares

Asesor externo

Mtra. Lucía Guadalupe
Alcántara Acevedo

31 de mayo de 2023



Nombre del proyecto

Estado del arte de un plan de manejo de riesgos de antivirales y retrovirales de uso en el Hospital General Dr. Manuel GEA González.

Lugar de realización

Hospital General Dr. Manuel GEA González.

Periodo

Fecha de inicio

23 enero 2023

Fecha de termino

21 julio 2023

Nombre del Asesor Interno

M. en C. Alma Elena Ibarra Cazares

Nombre del Asesor Externo

Mtra. Lucía Guadalupe Alcántara Acevedo



Aprobación de asesores

Asesor interno

M. en C. Alma Elena
Ibarra Cazares

Asesor externo

Mtra. Lucía Guadalupe
Alcántara Acevedo



Índice

1. INTRODUCCIÓN	6
2. ANTECEDENTES	7
2.1 Seguridad del paciente	8
2.2 Farmacovigilancia	9
2.3 Riesgo a medicamentos	10
2.4 Plan de manejo de riesgos	11
2.5 Plan de minimización de riesgos	11
2.6 Medicamentos antivirales y antirretrovirales	12
2.6.1 Antivirales	12
2.6.2 Retrovirales	13
2.6.3 Propiedades farmacológicas	15
2.6.3.1 Aciclovir	15
2.6.3.1.1 Mecanismo de acción	17
2.6.3.1.2 Posología	18
2.6.3.1.3 Ajuste de dosis	19
2.6.3.2 Valaciclovir	20
2.6.3.2.1 Mecanismo de acción	21
2.6.3.2.2 Posología	22
2.6.3.2.3 Ajuste de dosis	23
2.6.3.3 Ganciclovir	23
2.6.3.3.1 Mecanismo de acción	25
2.6.3.3.2 Posología	25
2.6.3.3.3 Ajuste de dosis	26
3. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA Y JUSTIFICACION	27
4. OBJETIVOS	
4.1 Objetivo general	
4.2 Objetivos específicos	28
5. METODOLOGIA	29
5.1 Estrategias de búsqueda	
6. RESULTADOS	31
6.1 Plan manejo de riesgos	32
6.2 Interacciones Farmacológicas	36
7. DISCUSIÓN	37
7.1 Revisión bibliográfica	37
7.2 Plan manejo de riesgos	38



8. CONCLUSIÓN	40
9. REFERENCIA	41
10. ANEXOS	48

Tablas y figuras.

Esquema 1. Mecanismo antiviral del Valaciclovir	22
Esquema 2. Diagrama de flujo de la selección de artículos.	30
Figura 1. Modo de acción de los antivirales que inhiben el ciclo viral	13
Figura 2. Mecanismo antiviral del Aciclovir	18
Figura 3. Mecanismo antiviral del Ganciclovir	25
Tabla 1. Enfermedades ocasionadas por virus	7
Tabla 2. Clasificación de los retrovirales	14
Tabla 3. Características generales del aciclovir	16
Tabla 4. Dosis recomendada de Aciclovir	18
Tabla 5. Ajustes de dosis de Aciclovir por falla renal	19
Tabla 6. Características generales del valaciclovir	20
Tabla 7. Dosis recomendada de Valaciclovir	22
Tabla 8. Ajustes de dosis de valaciclovir por falla renal	23
Tabla 9. Características generales del ganciclovir	24
Tabla 10. Dosis recomendada de ganciclovir	26
Tabla 11. Ajustes de dosis de Ganciclovir por falla renal	26
Tabla 12. Reporte de casos de RAM	31
Tabla 13. Plan manejo de riesgos de Aciclovir	32
Tabla 14. Plan de manejo de riesgos de valaciclovir	33
Tabla 15. Plan de manejo de riesgos de Ganciclovir	34
Tabla 16. Interacciones farmacológicas	36
Tabla 17. SIM de Aciclovir	48
Tabla 18. SIM de Ganciclovir	49



I. Introducción

Con los pasos de los años se ha generado un gran interés por el estudio de las reacciones adversas a los medicamentos a nivel mundial, debido al aumento de la toma de conciencia con respecto al mal uso de los antimicrobianos, la rápida diseminación de enfermedades infecciosas, sobre todo virales; y la gran importancia que han adquirido las epidemias como la influenza, el rotavirus, SARS-CoV-2, el virus sincicial respiratorio y la proliferación de la infección del VIH/SIDA (Morales-Pérez et.al. 2022). Los malestares posteriores ya sean efecto indeseable, nocivo y no intencionado que difieren de los efectos terapéuticos esperados y que ocurren durante el uso clínico de un medicamento o combinación de medicamentos, en las dosis y vías recomendadas ya sea por su diagnóstico, terapéutico o profiláctico son conocidos como sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) estas se pueden manifestar como un efecto conocido o presentarse por primera vez (Becerril-Ángeles et.al. 2011).

La aparición de los antivirales es uno de los progresos médicos principales de las últimas décadas junto con uso indicaciones muy precisas y limitadas. Gracias al impulso de los avances de los tratamientos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC) y los herpes virus, el arsenal de los antivirales se ha ampliado a otros virus e incluye varias clases terapéuticas (Morales-Pérez et.al. 2022), pero a pesar de sus beneficios que aportan, la frecuencia de la toxicidad producida por estos fármacos ha sido un problema creciente en concordancia con la situación epidemiológica mundial, ya que estos fármacos se asocian a pacientes con la necesidad de realizar el tratamiento de por vida y al gran número de medicamentos que se autorizan en muchas ocasiones de forma acelerada (Agut, H. 2022).

La OMS genera un gran interés en realizar la farmacovigilancia activa de este grupo de medicamentos, tanto de antivirales y retrovirales, procurando la monitorización de las dosis, intervalos de tiempo y las interacciones que puedan tener ante otros medicamentos, todo esto para prevenir la toxicidad producida por estos fármacos (Agut, H.2022). Por ello surge la necesidad de la gestión oportuna de riesgos y la creación de una herramienta para su evaluación, manejo y mitigación. El PMR establece la información sobre el perfil de



seguridad de los medicamentos o vacunas y describe las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos.

El presente estudio tuvo por objetivo desarrollar un *estado del arte* para implementar un plan de manejo de riesgos de antivirales y retrovirales de uso en el hospital general Dr. Manuel Gea González, a través de una investigación bibliográfica se recopiló y analizó la información obtenida, encontrando 19 artículos y 9 casos de reacciones adversas a antivirales siendo la Nefrotoxicidad, Neurotoxicidad y reacciones hematológicas las más graves. Se espera que este plan de manejo de riesgos cumpla con el control de prevención ante estas RAM producidas por los antivirales y retrovirales.

II. Antecedentes.

En el mundo existen un gran número de enfermedades causadas por virus, estos son entidades submicroscópicas consideradas parásitos obligados, ya que se introducen en una célula huésped donde dirigen el metabolismo de esta para multiplicarse. Se estima que hay entre 1000 y 1500 tipos de virus, de los que aproximadamente 250 son patógenos para el ser humano. Muchos de estos casos dependen del estado de su sistema inmunitario, llegando a ser graves, especialmente en bebés prematuros, ancianos, pacientes trasplantados o pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Ejemplo de estas enfermedades son:

Tabla 1. Enfermedades ocasionadas por virus

Virus del Herpes Simple	Virus Varicela-Zóster
SIDA	Sarampión
Hepatitis B	Hepatitis C

Fuente: Elaboración propia

La frecuencia de la toxicidad producida por los fármacos antivirales es un problema creciente en los últimos años, debido a diferentes causas, como a la necesidad de realizar tratamiento de por vida, a la mayor supervivencia de los pacientes y al gran número de fármacos disponibles en la actualidad que han sido autorizados en muchas ocasiones de forma acelerada (Santos Corraliza E. y Fuertes Martín A., 2006) De acuerdo a un estudio suizo



realizado en el año 2001 por Fellay J. y colaboradores, un 47% de los pacientes tratados sufren efectos clínicos adversos y un 27% alteraciones de laboratorio probablemente o definitivamente atribuidos al tratamiento antiviral, siendo el 9 y el 16% de ellos clasificados como graves o de grado importante respectivamente.

La toxicidad es la primera causa de interrupción, superando al fracaso virológico y a la falta de adherencia (Lozano F. y Viciano P., 2003). En un ensayo realizado por Riesler R.B. y colaboradores, de entre los pacientes con infección por el VIH y tratamiento antirretroviral, 11.4 % pacientes/año presentan efectos adversos grado 4 (riesgo vital). Los más frecuentes son las alteraciones hepáticas, seguidas de neutropenia, anemia y alteraciones cardiovasculares.

2.1 Seguridad del paciente

La OMS define la seguridad del paciente como la reducción del riesgo de daño asociado a la asistencia sanitaria a un mínimo aceptable, es decir, que la seguridad del paciente va desde reducir, evitar o prevenir los resultados adversos o el daño derivado del proceso de la asistencia sanitaria, así como también reducir el error, ya que el error es una condición inherente a la condición humana.

Por lo tanto, la seguridad del paciente y particularmente en el uso de los medicamentos se ha manifestado como un problema serio de la salud. Los componentes de la seguridad del paciente con respecto a los medicamentos, comprenden:

- Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM): originadas con el propio fármaco, su estudio involucra la farmacovigilancia.
- Errores de medicación: aquellos eventos que surgen del uso incorrecto del fármaco.
- Falsificación, adulteración o calidad de medicamentos: relacionadas con el mercado



2.2 Farmacovigilancia

La seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes, la OMS y los organismos sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan. Por lo tanto, la OMS define la farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos o vacunas.

Algunos autores mencionan que la farmacovigilancia se refiere solamente a la vigilancia post-comercialización de los efectos adversos a medicamentos ya que es posible que ciertos efectos secundarios solo surjan una vez que estos productos hayan sido utilizados por una población heterogénea, incluidas personas con otras enfermedades concurrentes, y durante un largo período de tiempo. Podemos definir la farmacovigilancia como el proceso mediante el cual se detecta, evalúa y da respuesta a los riesgos asociados a los medicamentos en sus condiciones normales de utilización y abarca la recolección y análisis de la información de los medicamentos durante el desarrollo clínico, pre-comercialización y durante la fase post-comercialización. Por lo tanto, la farmacovigilancia es una responsabilidad compartida entre la autoridad reguladora, los integrantes del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones que realicen investigación en humanos, titulares del registro sanitario o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores del producto y pacientes o usuarios.

Varios fueron los casos que pusieron de manifiesto la incapacidad para detectar de manera oportuna reacciones adversas graves e incluso mortales asociados al uso de un determinado medicamento lo que dieron pauta a crear programas como, la creación del Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos (año 1968) por parte de la OMS (el cual se gestiona a través del Centro de Monitoreo de Uppsala). Hace más de 40 años este programa fue iniciado con 10 países; actualmente el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS cuenta con más de 124 países miembros oficiales.



En México el programa de notificación voluntaria de reacciones adversas de medicamentos inició en el año de 1989 con la notificación de los laboratorios farmacéuticos productores de medicamentos. Posteriormente la Secretaría de Salud instituyó la Farmacovigilancia dentro de las Reformas de Sector Salud 1995-2000, y consecuentemente la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) forma parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR) dentro de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el 2001 y tiene como finalidad recibir información de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los integrantes de la Farmacovigilancia en el país, así como la evaluación, el análisis y la retroalimentación de la información.

2.3 Riesgos a medicamentos

El riesgo se define como la combinación de la probabilidad de que se produzca un evento y sus consecuencias negativas. Los tipos de riesgo son (NOM- 220-SSA1-2016):

- **Riesgo identificado:** al suceso médico no deseado, para el cual existen pruebas suficientes de una asociación con el medicamento o vacuna de interés.
- **Riesgo importante:** al riesgo identificado o potencial que puede tener un impacto negativo en el balance beneficio/riesgo del producto o que tenga implicaciones para la salud pública. Lo que constituye un riesgo importante dependerá de varios factores incluyendo el impacto en el individuo, la seriedad del riesgo y el impacto en la salud pública.
- **Riesgo potencial:** al suceso médico no deseado, para el cual existen bases que permiten suponer una asociación con el medicamento o vacuna de interés, pero dicha asociación no ha sido confirmada.
- **Riesgo absoluto:** la probabilidad de que un evento afecte a miembros de una población en particular



La mayoría de los riesgos asociados a los medicamentos son efectos no deseados, pueden ser leves, como dolor de estómago, boca seca o somnolencia y graves como cáncer, toxicidad, defectos congénitos o incluso mortales cuando se produce un error en el curso de su utilización (Leone M et.al. 2013).

2.4 Plan de manejo de riesgos

Con relación a la farmacovigilancia surge la necesidad de la gestión oportuna de riesgos y la creación de una herramienta para su evaluación, manejo y mitigación. Por lo tanto, se establece un plan de manejo de riesgos, este es un documento que incluye información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas y describe las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos. Incluye (NOM- 220-SSA1-2016):

- **Especificaciones de seguridad del medicamento o vacuna**

Lo constituye las preocupaciones de seguridad, los cuales integran los riesgos identificados los riesgos potenciales y la información faltante o las poblaciones no estudiadas en el desarrollo clínico

- **Plan de Farmacovigilancia**

Plan de actividades para recolectar la información de las preocupaciones de seguridad.

- **Plan de minimización de riesgos.**

Se busca realizar actividades que nos permitan comunicar y minimizar los riesgos que se han definido.

El objetivo de los planes de manejo de riesgo es asegurar que los beneficios de un medicamento superen los riesgos por el mayor margen, tanto para el paciente individual como en la población, en su conjunto. Es decir, optimizar el uso del medicamento (Organización Panamericana de la Salud, 2024).

2.5 Plan de minimización de riesgos

El Plan de minimización de riesgos describe las actividades e intervenciones que tienen como objetivo el prevenir o reducir la probabilidad o severidad de ocurrencia de las Reacción



Adversa a un Medicamento (RAM) o problema de seguridad asociado a la utilización del producto (NOM- 220-SSA1-2016). Es parte integral del Plan de Manejo de Riesgos, e incluye actividades de rutina de minimización de riesgos y actividades adicionales de minimización de riesgos.

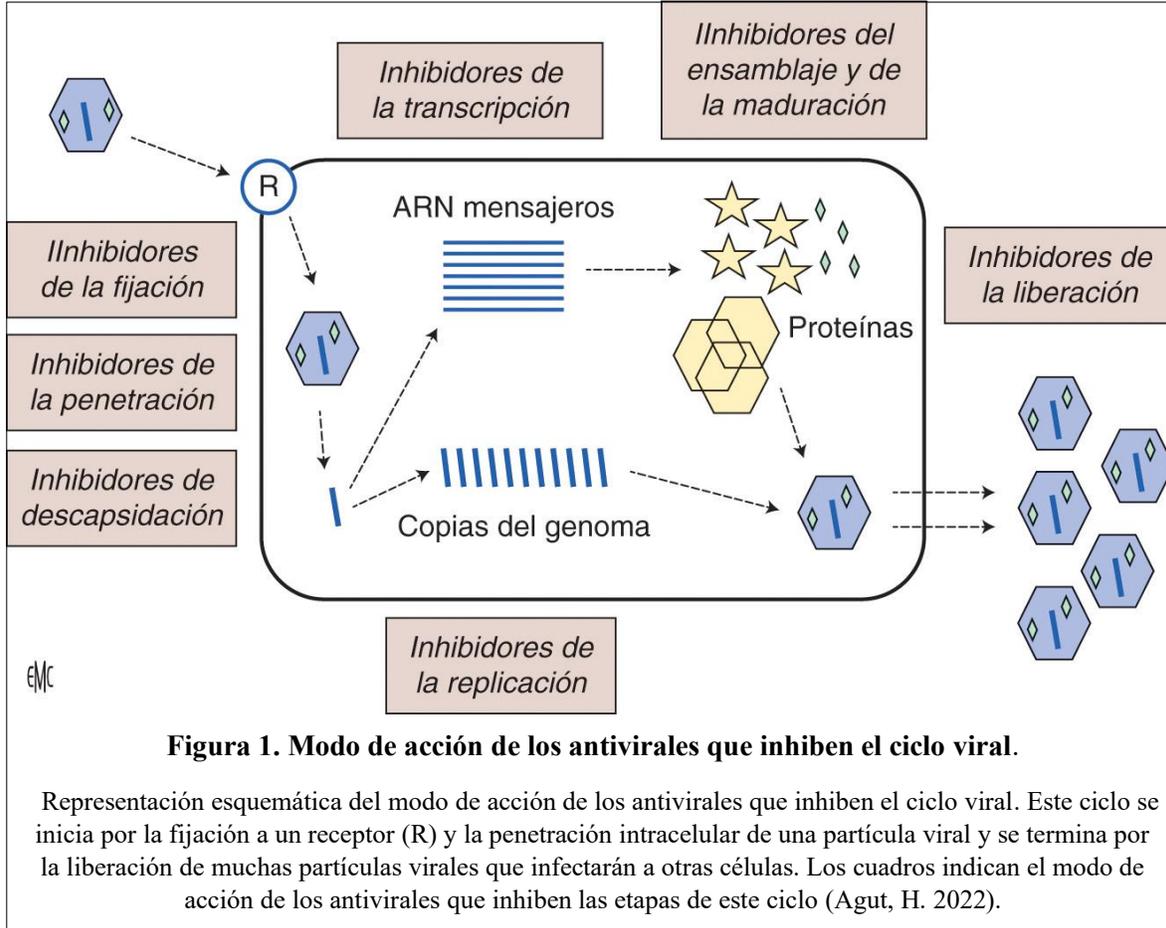
Este plan consiste en un programa estratégico de seguridad orientado a alcanzar metas y objetivos específicos para reducir al mínimo los riesgos conocidos de los medicamentos preservando sus beneficios (OPS,2011)

2.6 Medicamentos antivirales y retrovirales.

2.6.1 Antivirales

Los antivirales son una clase de medicamentos que se utilizan particularmente para el tratamiento de infecciones virales. En 1963, la agencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) aprobó el primer fármaco antiviral, la idoxuridina, para tratar la infección causada por el virus del herpes simple, dando paso así a una nueva era en el desarrollo de varios medicamentos con potencial antivirales, para el tratamiento de millones de seres humanos en todo el mundo.

Este tipo de medicamentos no destruyen los virus que atacan, más bien inhibe su desarrollo, debido a que ejercen un bloqueo ya sea durante la entrada del virus a la célula, bloqueando enzimas importantes en la replicación o ensamblaje viral y bloqueando la salida del virus en la célula (ver figura 1).



No solo, estos antivirales muestran una especificidad considerable en su acción antiviral para atacar virus específicos, sino también, la mayoría de los agentes antivirales que se han informado hasta la fecha actúan sobre uno o más de estos sitios de bloqueo (Kausar S. et.al.2021). A pesar de esto la mayoría de los antivirales aprobados en la actualidad para utilizarse en el ser humano se dirigen contra la replicación del genoma viral más que contra las etapas del precoces del ciclo viral.

En contraste con lo anterior la administración puede ser como mono terapias, es decir, los agentes antivirales se dirigen al virus o al sistema del huésped y combinadas, la terapia se dirige a las proteínas virales como a las del huésped. La eficacia óptima clínica va a depender del tiempo que transcurra antes de empezar el tratamiento y a la vez de la prevención de la infección (Kausar S. et.al.2021).



2.6.2 Retrovirales

También conocidos como antirretrovirales, son medicamentos que ataca a infecciones por retrovirus. Los retrovirus son virus que utiliza ARN como material genómico, en el cual la célula afectada convierte el ARN retroviral en ADN, que a su vez se inserta en el ADN de la célula huésped (National Human Genome, 2024). El virus que causa el SIDA y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son ejemplos claros de retrovirus.

Desde 1981 se empezaron a conocer los primeros casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), transcurrido un año se identifica el agente responsable, el VIH. Se tuvo que transcurrir 4 años después hasta que apareciera el primer antirretroviral, la zidovudina (AZT) que había sido patentada en 1964 y registrada como fármaco anticanceroso para aquellas neoplasias de posible etiología viral, pero demostró una actividad anti VIH, lograda con concentraciones 100 veces menores (Prieto-Prieto, 2023). Por lo tanto, los retrovirales permiten controlar la replicación vira, actuando en el ciclo replicativo del retrovirus. En la tabla 2 se engloba su clasificación y ejemplos de retrovirales.

Tabla 2. Clasificación de los retrovirales

Pertenecen a 6 clases según su mecanismo de acción	Ejemplos
Inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos (ITIAN)	abacavir, didanosina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, zidovudina y tenofovir
Inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos (ITINN)	efavirenz, etravirina y nevirapina
Inhibidores de la proteasa (IP)	atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir
Inhibidores de los correceptores CCR5	maraviroc
Inhibidores de la integrasa	raltegravir

Fuente: Elaboración propia

Si bien la terapia antirretroviral no erradica al retrovirus, es necesario mantener el tratamiento antirretroviral de por vida, para controlar la replicación viral (Ribera E. et.al.2011) Habitualmente se emplean combinaciones de tres fármacos activos, de acuerdo a las



características individuales de cada paciente y de la posibilidad de resistencia frente a algunos fármacos (Bernal Q. 2016).

En consecuencia, el uso de antivirales se ha convertido en una de las medicaciones más frecuentes, tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario, de modo que el número de medicamentos antirretrovirales será cada vez mayor en los próximos años (Morales-Pérez et.al.2015). Sin embargo, las terapias más intensas y especializadas con retrovirales han llevado a la disminución del apego terapéutico, entre 56% y 83% de los pacientes con VIH/SIDA abandonan el tratamiento con antirretrovirales para evitar los efectos indeseados que les causan las reacciones adversas por el consumo de los mismos (García-Ramos et.al 2012). Domingo y Lozano (2011), aseguran que existe evidencia de que el factor más importante que ha limitado la indudable eficacia del retroviral ha sido la toxicidad secundaria al tratamiento, lo cual supone un detrimento de la adherencia del paciente al mismo y por consiguiente precipita un fracaso virológico.

Por temas prácticos en esta revisión, se detallarán solo aquellos antivirales y retrovirales más empleados por el personal médico del hospital general Dr. Manuel Gea González. Se analizarán las principales características farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos antivirales y retrovirales, con sus ajustes de dosis en insuficiencia renal y efectos adversos.

2.6.3 Propiedades farmacológicas.

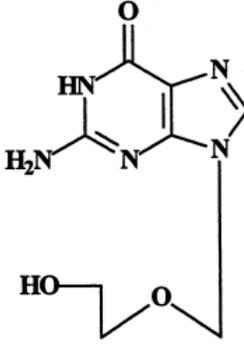
2.6.3.1 Aciclovir (ACV)

Mediante un programa de investigación de medicamentos antivirales iniciado en Burroughs Wellcome en la década de 1960 resultó en el descubrimiento del aciclovir en 1974 por Howard Schaeffer y Lilia Beauchamp. La investigación preclínica llevó al medicamento a ensayos clínicos en 1977 y la primera forma del medicamento tópica estuvo disponible para los médicos en 1982 (King D. 1988). Desde entonces, el ACV se ha convertido en uno de los medicamentos antivirales más vendidos en el mundo como fármaco antiviral eficaz y selectivo contra el grupo de virus del herpes, siendo la primera línea de tratamiento de estos virus, los más susceptibles son el herpes simple tipos 1 y 2, seguida de la varicela zoster y Virus Epstein-Bag (King D. 1988). Además, recientes estudios han demostrado que el aciclovir también tiene actividad anticancerosa y antihepatitis B (Yao J. et.al. 2013).

Con esta amplia aplicación clínica se descubrió que el ACV trata eficazmente el herpes, pero con algunos efectos adversos, como provocar insuficiencia renal aguda. La Administración Estatal de Medicamentos de China emitió un aviso sobre la revisión de las instrucciones de formulación de ACV (abril de 2009), mencionando que los pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de insuficiencia renal al aplicar la terapia con ACV. Así como también se deben monitorear con suma precaución las dosis administradas en personas mayores, las mujeres embarazadas y los niños (Wei Y. 2021).

Algunas de sus características farmacocinéticas de gran importancia se encuentran englobadas en la tabla 3.

Tabla 3. Características generales del aciclovir

Nombre genérico	Aciclovir (ACV)	Referencia
Estructura		Drugbank, 2023
Tipo	Análogo de nucleósido. Inhibe la síntesis del ADN viral, impidiendo su síntesis.	Agut, H. 2022
Indicaciones	Infecciones por VHS tipo 1 y 2 (encefalitis, herpes cutaneomucoso, herpes neonatal) y por infecciones VVZ (varicela zóster)	Agut, H. 2022
Vía de administración	Oral, intravenosa y tópica	Drugbank, 2023
Presentación	Comprimidos, 200 y 400 mg. Solución inyectable, cada ampula contiene 250 mg	Drugbank, 2023
Biodisponibilidad	15-30%.	UpToDate, 2023
Tiempo de vida media	2.5 a 3 h	UpToDate, 2023
Enlace proteico	No presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es decir, que solo el 15 % se une a proteínas plasmáticas.	UpToDate, 2023
Volumen de distribución	0.6 l/kg	(Kausar S. et.al.2021)



Distribución	Al ser una molécula pequeña, logra una penetración generalizada en tejidos y fluidos. Por lo tanto, alcanza concentraciones hasta 130 veces superiores a las plasmáticas en pulmón y riñón, en el líquido cefalorraquídeo se alcanza concentraciones que son un 50% de las plasmáticas. Aciclovir atraviesa pasivamente la membrana placentaria y también se concentra en la leche materna.		Drugbank, 2023
Concentración plasmática	Las dosis orales múltiples de 200 a 800 mg producen concentraciones plasmáticas máximas de 0,6 a 1,6 mcg/mL, mientras que las dosis intravenosas de 5 a 10 mg/kg cada ocho horas dan como resultado concentraciones de 10 a 20 mcg/mL. Por lo tanto, la formulación intravenosa debe usarse para infecciones graves como la varicela diseminada en un huésped inmunocomprometido.		Drugbank, 2023
Eliminación	Eliminación renal mayoritaria (30-90% fármaco activo) y solo el 2% por heces		UpToDate, 2023
Reacciones adversas	Vía oral	Malestar general como náuseas (82-5%), vómitos (3%), diarrea (2.3%), cefalea (2%)	Drugs (2023)
	Vía parenteral	Inflamación o flebitis en el sitio de la inyección (9%), náuseas (7%), vómitos (7%), erupciones cutáneas o urticaria (2%), elevación de las transaminasas (1-2%), prurito (4%), insuficiencia renal aguda, dolor abdominal, agresión/confusión.	Drugs (2023)

2.6.3.1.1 Mecanismo de acción

El ACV puede inhibir significativamente la síntesis de ADN viral en células infectadas, sin afectar la replicación del ADN de las células no infectadas (Wei Y. 2021). Por lo tanto, el aciclovir no es un agente antiviral hasta que se fosforila dentro de las células infectadas, que es la forma activa del fármaco (ver figura 2).

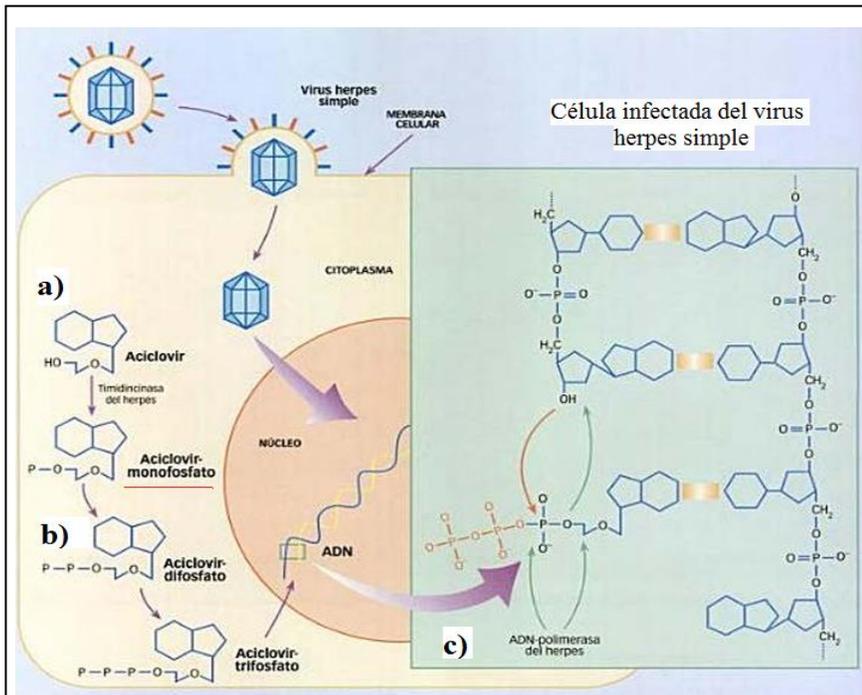


Figura 2. Mecanismo antiviral del Aciclovir (Kausar S. et.al.2021)

- a) El aciclovir se convierte en monofosfato de aciclovir debido a la acción de la quinasa viral.
- b) El monofosfato de aciclovir se fosforila a las formas difosfato y trifosfato, principalmente por enzimas celulares en la célula huésped infectada. A medida que se produce la fosforilación, el fármaco se activa y se concentra cada vez más en la célula infectada, lo que añade otro componente selectivo a la acción del fármaco.
- c) El trifosfato de aciclovir tiene mayor afinidad por la ADN polimerasa viral que la ADN polimerasa celular y se incorpora al ADN donde los carbonos 2' y 3' faltantes provocan la terminación de la cadena de ADN. El trifosfato de aciclovir compite tan fuertemente por la ADN polimerasa viral que otras bases no pueden asociarse con la enzima, inactivándola.

2.6.3.1.2 Posología

Las dosis recomendadas van a depender de la infección que provoque el virus del herpes y la vía de administración (ver tabla 4).

Tabla 4. Dosis recomendada de Aciclovir

Indicaciones	Estado inmune	Dosis
Infecciones por Herpes simple	Normal	5 mg/kg cada 8h
	Inmunocomprometido	
Infecciones graves por Herpes zoster	Normal	5 mg/kg cada 8h
Infecciones graves por Varicela zoster	Inmunocomprometido	10 mg/kg cada 8h
Encefalitis por herpes simple	Normal	10 mg/kg cada 8h
	Inmunocomprometido	



La administración rápida o en bolo por infusión intravenosa, inyección intramuscular o subcutánea debe evitarse. Se debe de administrar lenta durante un período de una hora.

Fuente: Elaboración propia

2.6.3.1.3 Ajuste de dosis

La elección de la posología de un fármaco exige la contemplación meticulosa de las circunstancias especiales que pueden concurrir en el paciente y dentro de ellas, de las que pueden afectar a cualquiera de los 3 procesos farmacocinéticos: absorción, distribución y eliminación. También se deben de tener en cuenta la dosis que hay que administrar y el intervalo de tiempo que ha de transcurrir entre cada dosis y, por ello, es preciso conocer si la alteración de la función excretora exige adaptar cualquiera de ellos, o incluso ambos (Azanza J. et.al. 2009).

➤ Fallo renal

El aciclovir presenta una eliminación renal mayoritaria, por lo tanto, insuficiencia o fallo renal plantea un ajuste sencillo de la posología, como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Ajustes de dosis de Aciclovir por falla renal

CICr (ml/minuto)	Ajuste de dosis
≥50 ml/min	5 mg/kg cada 12 horas
10 a 50 ml/min	5mg/kg cada 24 horas
<10 ml/min	2,5mg/kg cada 24 horas
DOSIS EN TERAPIAS DE REEMPLAZO RENAL	
Hemodiálisis	5mg/kg cada 24 horas
Dialices peritoneal	5mg/kg cada 24 horas

Fuente: Elaboración propia

➤ Pacientes con sobrepeso.

El aciclovir y valaciclovir se distribuye en tejidos adiposos. Por lo tanto, se debe ajustar al peso corporal ideal (IBW) en lugar del peso corporal real (ABW) para evitar un mayor riesgo de toxicidad (UpToDate 2023).

2.6.3.2 Valaciclovir

Después de que el aciclovir presentara una baja biodisponibilidad vía oral, se optó por sintetizar los ésteres de aminoácidos (es decir, glicina, alanina) de aciclovir, el éster de valina (L-valiléster) o también nombrado valaciclovir fue el más adecuado para aumentar la biodisponibilidad oral de aciclovir con una biodisponibilidad 3-5 veces superior a la del aciclovir y que alcanza niveles séricos muy semejantes a los alcanzados con la administración intravenosa del aciclovir (Pérez-Herra V. y Barquero M. 2001). Remplazando así el tratamiento oral de infecciones por HSV y VZV.

El valaciclovir fue aprobado para su uso en los Estados Unidos en 1995 y se usa ampliamente en el tratamiento y profilaxis de la infección por herpes simple genital y mucocutáneo (Brandariz-Nuñez D. et.al.2021) (ver tabla 6)

Tabla 6. Características generales del valaciclovir

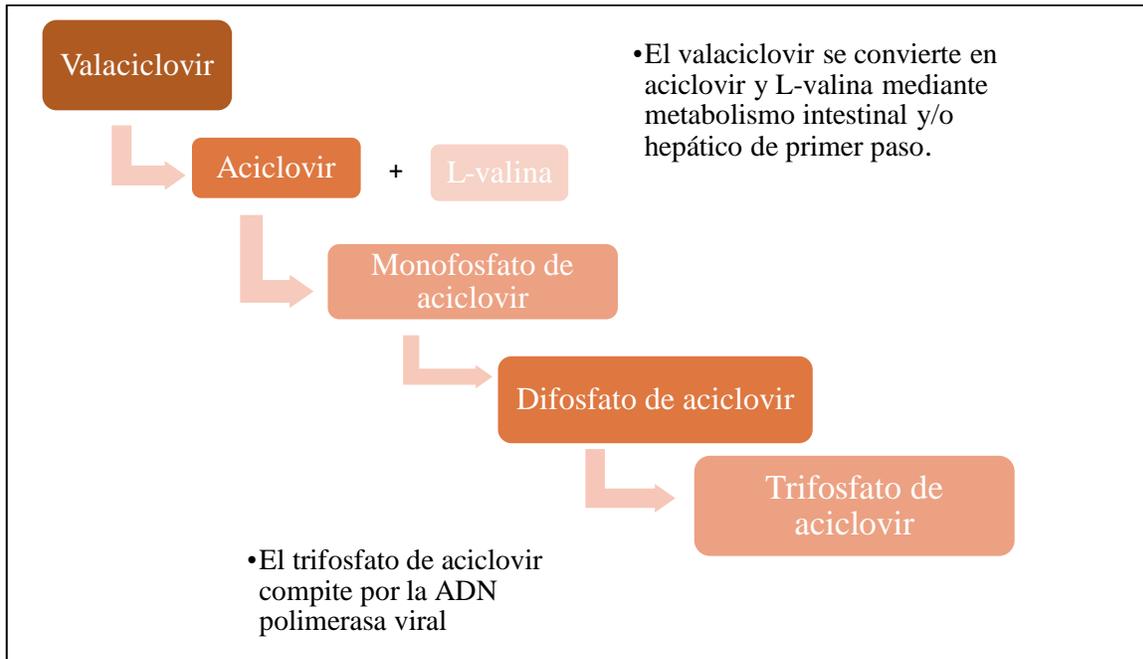
Nombre genérico	Valaciclovir	Referencia
Estructura		Drugbank, 2023
Tipo	Es el éster de L-valina del fármaco antiviral aciclovir. Es un agente antiviral análogo de nucleósido.	(Kausar S. et.al.2021)
Indicaciones	Infecciones por VHS, VVZ y en profilaxis contra el citomegalovirus.	UpToDate, 2023
Vía de administración	Vía oral	Drugbank, 2023
Presentación	Comprimidos recubiertos, 450 y 500 mg	UpToDate, 2023
Biodisponibilidad	55%	UpToDate, 2023
Tiempo de vida media	2.5 a 3.5 h	UpToDate, 2023



Enlace proteico	La unión del valaciclovir a las proteínas plasmáticas es baja y oscila entre el 13.5 % y el 17.9 %.	Drugbank, 2023
Volumen de distribución	0.7 L/ Kg	UpToDate, 2023
Distribución	Después de la administración oral el valaciclovir se convierte rápida y ampliamente en aciclovir, logrando una penetración generalizada en tejidos y fluidos (ver tabla 4).	Drugbank, 2023
Concentración plasmática	El valaciclovir administrado en dosis de 1 a 4 g cuatro veces al día proporciona unas concentraciones plasmáticas de aciclovir similares a las que producen de aciclovir intravenoso: 5-10 mg/kg cada 8 horas. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas son generalmente bajas y a las 3 horas son prácticamente indetectables.	UpToDate, 2023
Eliminación	Eliminación renal mayoritaria (30-90% fármaco activo)	Drugbank, 2023
Reacciones adversas	<p>Las reacciones adversas producidas por el valaciclovir son similares a las que produce el aciclovir. Sin embargo, aunque produce biodisponibilidad similar al del aciclovir intravenoso, aumenta el riesgo de toxicidad renal.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Síntomas neurológicos. ❖ Hepatotoxicidad 	(Kausar S. et.al.2021)

2.6.3.2.1 Mecanismo de acción

Después de ser absorbido, valaciclovir se convierte casi completamente en aciclovir (Kausar S. et.al.2021). Al ser un profármaco del aciclovir el mecanismo de acción es parecido (ver esquema 1).



Esquema 1. Mecanismo antiviral del Valaciclovir (Drugbank, 2023)

2.6.3.2.2 Posología.

La dosis que debe tomar dependerá de la infección que se presente (ver tabla 7), se sugiere que no se use más ni menos que la dosis indicada ni tampoco más seguido que lo prescrito por su doctor (cima, 2023).

Tabla 7. Dosis recomendada de Valaciclovir

Indicaciones	Estado inmune	Dosis
Infecciones por Herpes simple	Normal	500 mg/kg cada 12h
	Inmunocomprometido	1 mg/kg cada 12h
Infecciones por Varicela zoster (herpes zoster y zoster oftálmico)	Normal	1 mg/kg cada 8h
	Inmunocomprometido	
Profilaxis de la infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV)	Normal	2 mg/kg cada 6h
	Inmunocomprometido	
En pacientes inmunocomprometidos, se sugiere tratamiento antiviral para pacientes que presenten una semana de formación de vesículas o en cualquier momento antes de que cicatricen las lesiones.		

Fuente: Elaboración propia



2.6.3.2.3 Ajuste de dosis

Dosis recomendada de valaciclovir de acuerdo a la función renal (tabla 8). Se recomienda que mientras tome valaciclovir beba agua de forma regular, esto ayudara a reducir los efectos adversos que pueden afectar al riñón o al sistema nervioso (cima,2023).

Tabla 8. Ajustes de dosis de valaciclovir por falla renal

CICr (ml/minuto)	Ajuste de dosis
≥50 ml/min	1 g/kg cada 8 horas
25-50 ml/min	1g/kg 12horas
10 a 25 ml/min	1g/kg cada 24 horas
<10 ml/min	500 mg/kg cada 24 horas
DOSIS EN TERAPIAS DE REEMPLAZO RENAL	
Dialices peritoneal	500mg/kg cada 24 horas

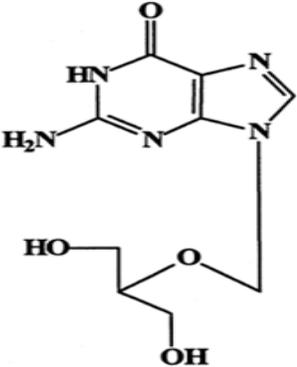
Fuente: Elaboración propia

2.6.3.3 Ganciclovir

El ganciclovir es un nucleósido sintético análogo de la guanina del aciclovir y se diferencia de la del ACV por la presencia de un grupo hidroximetil en su estructura (Agut, H. 2022). Debido a que tiene una toxicidad para las células hematopoyéticas mucho mayor que la del ACV no está indicado en las infecciones humanas por VHS-1, VHS-2 y VVZ, por lo tanto. presenta una mayor actividad contra las infecciones por citomegalovirus asociadas al SIDA (Al-Badr A. y Ajarim T. 2018). El citomegalovirus (CMV) es un virus del herpes, es la infección más común que se da después del trasplante de órganos y una de las complicaciones más importantes en pacientes inmunocomprometidos (Märtson A. et.al. 2022). Por lo tanto, la FAD ha aprobado su uso para el tratamiento de retinitis por CMV en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes con SIDA, y en pacientes con trasplante de órganos sólidos y con SIDA con riesgo alto para desarrollar infección por CMV (Pérez-Herra V. y Barquero M. 2001).

El ganciclovir no se absorbe bien por vía oral por lo que se debe de administrar por vía intravenosa, sin embargo, el profármaco valganciclovir se administra por vía oral y se hidroliza a ganciclovir después de la absorción (Märtson A. et.al. 2022). (Tabla 9).

Tabla 9. Características generales del ganciclovir

Nombre genérico	Ganciclovir (GCV)	Referencia
Estructura		Drugbank, 2023
Tipo	Es un agente antiviral análogo de nucleósido.	UpToDate, 2023
Indicaciones	Infecciones por citomegalovirus y la queratitis herpética del ojo.	UpToDate, 2023
Vía de administración	Vía parenteral	UpToDate, 2023
Presentación	Solución inyectable, cada ampula contiene 500 mg	Drugbank, 2023
Biodisponibilidad	60%	Drugbank, 2023
Tiempo de vida media	2.5 a 3.6 h	Drugbank, 2023
Enlace proteico	1-2%	Drugbank, 2023
Volumen de distribución	0.74 ± 0,15 L/kg	Ritchie M. et.al. 2019
Distribución	Se distribuye ampliamente en todos los tejidos, incluido el LCR, la barrera placentaria y el tejido ocular.	UpToDate, 2023
Concentración plasmática	Como la unión a proteínas es muy baja, en el líquido cefalorraquídeo alcanza hasta un 67% de las concentraciones plasmáticas.	Ritchie M. et.al. 2019
Eliminación	Eliminación renal mayoritaria (>90% fármaco activo) por filtración glomerular y secreción tubular.	Ritchie M. et.al. 2019
Reacciones adversas	Su efecto adverso más común es la mielosupresión, es decir, neutropenia (38%), trombocitopenia (19%) y leucopenia. También puede ocasionar trombocitopenia y anemia durante la administración oral prolongada. Fiebre y rash cutáneo (2%)	Ritchie M. et.al. 2019

2.6.3.3.1 Mecanismo de acción

La actividad antiviral del ganciclovir requiere fosforilación intracelular y activación por la quinasa viral UL97 y la ADN polimerasa UL54 (Märtson A. et.al. 2022). Ver figura 3

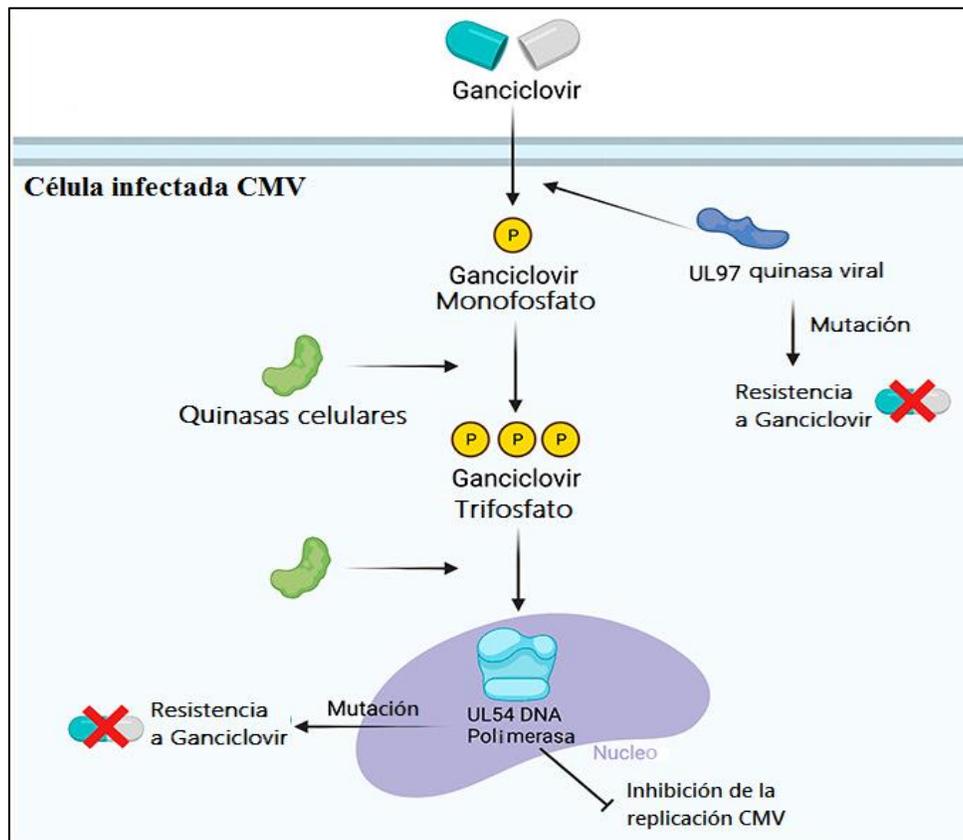


Figura 3. Mecanismo antiviral del Ganciclovir (Ritchie M. et.al. 2019).

2.6.3.3.2 Posología

Las dosis de ganciclovir parenteral varía significativamente desde 2,5 mg/kg al día hasta 1.000 mg al día, reflejando el amplio rango desde dosis profilácticas hasta dosis de tratamiento (Nguyen T. et.al.2021) Sin embargo, la dosis recomendada para el tratamiento del citomegalovirus tanto en trasplantes de órganos sólidos como trasplantes de células madre hematopoyéticas se presentan en la tabla 10.



Tabla 10. Dosis recomendada de ganciclovir

Indicaciones	Vía de administración	Dosis
Adultos con función renal normal	Intravenoso	5 mg/kg cada 12h
Profilaxis de la infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV)	Intravenoso	5 mg/kg cada 24h
*Terapia preventiva	Intravenoso	5 mg/kg cada 12h
*Terapia preventiva se define como pruebas seriadas realizadas semanalmente o quincenalmente durante los primeros meses después del trasplante o después del tratamiento del rechazo, con dosis de tratamiento antiviral iniciadas una vez que se alcanza un cierto umbral positivo definido (kotton C. 2013). Se administras mediante perfusión intravenosa por una hora		

Fuente: Elaboración propia

2.6.3.3 Ajuste de dosis

El aclaramiento de ganciclovir depende en gran medida de la función renal y el 85% de la dosis administrada se excreta por vía renal inalterada a través de filtración glomerular y secreción tubular (Galar A. et.al.2021). Por este motivo, es necesario ajustar la dosis según el aclaramiento renal (ver tabla 11).

Tabla 11. Ajustes de dosis de Ganciclovir por falla renal

CICr (ml/minuto)	Si la dosis habitual recomendada es de 5 mg/kg/dosis cada 12 horas	Si la dosis habitual recomendada es de 5 mg/kg/dosis cada 24 horas
≥70 ml/min	No es necesario ajustar la dosis	No es necesario ajustar la dosis
50 a <70 ml/min	2,5 mg/kg/dosis cada 12 horas	2,5 mg/kg/dosis cada 24 horas
25 a <50 ml/min	2,5 mg/kg/dosis cada 24 horas	1,25 mg/kg/dosis cada 24 horas
10 a <25 ml/min	1,25 mg/kg/dosis cada 24 horas	0,625 mg/kg/dosis cada 24 horas
<10 ml/min	1,25 mg/kg/dosis 3 veces por semana (cada 48 a 72 horas)	0,625 mg/kg/dosis 3 veces por semana (cada 48 a 72 horas)
El aclaramiento disminuye y la vida media se prolonga hasta por 30 h.		

Fuente: Elaboración propia



➤ **Personas con sobrepeso.**

En el caso del ganciclovir no existen estudios farmacocinéticos o de dosificación en pacientes con obesidad. Los datos disponibles de pacientes sin obesidad, que incluyen amplios rangos de peso, no respaldan estadísticamente que el peso sea un descriptor importante de la farmacocinética de ganciclovir intravenoso (Caldés A. et al 2009, Krens S. et.al 2020).

III. Planteamiento del problema y justificación

Los antivirales es uno de los progresos médicos más importantes a nivel mundial, sin embargo, la frecuencia de la toxicidad producida por estos fármacos ha sido un problema creciente, esto se debe a que actúan en el interior de las células y a pesar de su especificidad, interfieren en cierta medida con el funcionamiento de las enzimas celulares homólogas de las enzimas virales diana, siendo la toxicidad la primera causa de interrupción y modificación de la terapia antiviral y antirretroviral superando al fracaso virológico y a la falta de adherencia (Morales-Pérez M. y García-Milian A. 2019) . En el 2008 y 2017 se recogieron en la base de datos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia un total de 900 reacciones adversas evitables producidas por medicamentos antivirales de las cuales 18 notificaciones fueron graves. Pugi A. y colaboradores en el 2013 elaboran un análisis de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas a antivirales en Italia en la cual los medicamentos para la hepatitis C crónica fueron los más citados en los informes de RAM (50.9%), seguidos de los administrados para tratar el herpes simple y el zóster (13.4%) y los utilizados para la infección por VIH (8.0%). En concreto se observó el mismo patrón de notificación para las RAM graves (58.7%, 11.5%, y 4.5%, respectivamente).

Entre los eventos notificados se reportó el cólico renal (15), depresión (29), acidosis láctica (11), anemia, fiebre (91), neutropenia (37), alucinaciones (18), hiperpirexia (16), insuficiencia renal aguda (17) y astenia (46). En particular el número de eventos reportados para aciclovir fueron 9 notificaciones de las cuales 5 fueron graves y estas se asociaron a urticaria, valaciclovir fueron 15 de las cuales 5 fueron graves y se asociaron



significativamente con alucinaciones (Pugi A. et.al.2013) y ganciclovir 1 y se asoció a hipopotasemia (Morales-Pérez M. y García-Milian A. 2019)

Estos hallazgos indican que, a pesar de la eficacia comprobada y el uso prolongado de los antivirales, el riesgo de efectos adversos varía según el fármaco, la clase a la que pertenece e incluso efectos secundarios de corto o largo plazo. Y a medida en que surgen fármacos más nuevos y más potentes, aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas graves. Por lo tanto, con forme a lo establecido a la NOM-220-SSA1-2016, se tiene como objetivo desarrollar el Plan de Manejo de Riesgos de Antivirales y Retrovirales para ser aplicado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, contrayendo así una herramienta útil de consulta sobre los perfiles de seguridad de los antivirales y retrovirales para los profesionales de salud de este instituto.

IV. Objetivos

4.1 Objetivo general

Desarrollar un *estado del arte* para implementar un plan de manejo de riesgos de antivirales y retrovirales de uso en el hospital general Dr. Manuel Gea González

4.2 Objetivos específicos

- Investigar de forma bibliográfica las reacciones adversas y el monitoreo de los antivirales y retrovirales de uso en el hospital general Dr. Manuel Gea González (ganciclovir, aciclovir y del valaciclovir)
- Identificar y analizar posibles riesgos de los antivirales y retrovirales de mayor uso en el hospital general Dr. Manuel Gea González (ganciclovir, aciclovir y del valaciclovir)
- Establecer una guía de consulta de apoyo ante el uso correcto de los antivirales y retrovirales.

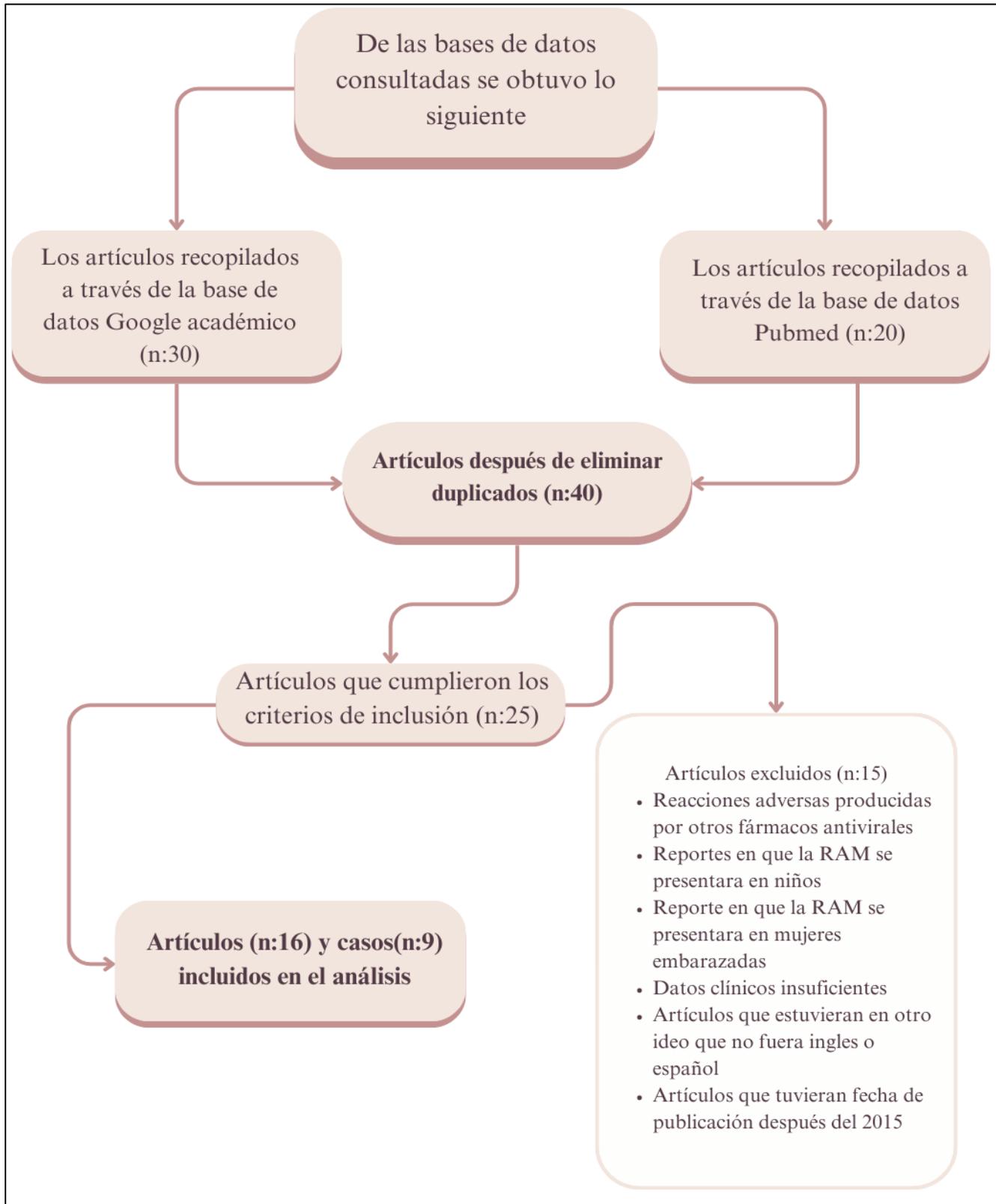


V. Metodología

5.1 Estrategias de búsqueda

Con la finalidad de elaborar el plan de manejo de riesgos de antivirales y retrovirales, se llevó a cabo una revisión narrativa profunda en diferentes fuentes de información como revistas especializadas, base de datos PubMed, Google académico, UpToDate, scielo, FDABLE LLC, en busca de artículos y casos clínicos donde se presentaron eventos adversos después de utilizar antivirales (ganciclovir, valaciclovir y aciclovir) y retrovirales. Empleando los siguientes términos de búsqueda: ganciclovir, valaciclovir, aciclovir, farmacocinética, farmacodinamia, monitorización de fármacos terapéuticos, toxicidad, fallo renal.

Por lo tanto, se incluyeron todos los estudios publicados (casos clínicos y series de casos) en adultos mayores con casos de nefrotoxicidad, neurotoxicidad u otro evento adverso que estuviera relacionados con la administración de ganciclovir, valaciclovir y aciclovir. Además, se examinaron las listas de referencias de los artículos incluidos (Esquema 2)



Esquema 2. Diagrama de flujo de la selección de artículos.



VI. Resultados

Con los artículos y casos recopilados sobre las reacciones adversa a antivirales se planteó la formación del plan de manejo de riesgos.

En la tabla 12 se recopilaron 9 casos clínicos, resaltando el potencial de desarrollo de efectos secundarios más frecuentes producidos por aciclovir, valaciclovir y ganciclovir en grupos de alto riesgo, como los adultos mayores. En todos los casos los eventos adversos fueron reversibles después de la retirada del tratamiento o bien la eliminación del fármaco con diuresis forzada o hemodiálisis.

Tabla 12. Reporte de casos de RAM

No. Caso	Información del paciente edad y sexo.	Evento adverso	Medicamento y dosis
I	87, F	Neurotoxicidad	Aciclovir parenteral a dosis de 750 mg tres veces al día
II	91, F	Neurotoxicidad	Aciclovir parenteral 750 mg tres veces al día.
III	53, M	Nefrotoxicidad	Valaciclovir (dosis desconocida)
IV	66, F	Nefrotoxicidad y Neurotoxicidad	Valaciclovir 1 g tres veces al día
V	57, F	Neurotoxicidad	Aciclovir oral 800 mg cinco veces al día. Aproximadamente 4 horas después, el paciente recibió una dosis intravenosa ajustada renalmente de aciclovir 5 mg/kg.
VI	63, M	Neurotoxicidad	Aciclovir 800 mg cinco veces al día
VII	67, M	Hipoglucemia	Ganciclovir 700 mg/día
VIII	52, M	Alergia	Ganciclovir (dosis desconocida)
IX	51, F	Nefrotoxicidad	Ganciclovir (oral) 250 mg una vez al día



6.1 Plan manejo de riesgos.

Con la información obtenida de los artículos y casos clínicos, se construyó el siguiente plan manejo de riesgo de aciclovir (ver tabla 13)

Tabla 13. Plan manejo de riesgos de Aciclovir

Medicamento	Riego identificado	Dictamen del comité	Medidas de minimización del riesgo	Recomendación
Aciclovir	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Riesgo frecuente que debe prevenirse	Valorar aquellos pecientes que presenten fatiga, fiebre e inflamación del sito de punción.	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Establecer entrevista periódicamente. ❖ Revisar las tablas de la enfermera en el apartado de observaciones.
Aciclovir	Trastornos gastrointestinales	Riesgos frecuentes que debe prevenirse	Valorar aquellos pacientes que presenten náuseas, vómitos, diarrea y dolor de cabeza	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Revisar las tablas de la enfermera en el apartado de observaciones. ❖ Revisar el expediente clínico
Aciclovir	Nefrotoxicidad	Riesgos frecuentes que deben prevenirse	Valorar aquellos pacientes que presente daño renal y presenten un aumento en el aclaramiento de creatinina	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Revisar periódicamente los análisis clínicos. ❖ Realizar un gráfico en que se ejemplifique TFG. ❖ Realizar un ajuste de dosis.
Aciclovir	Cristalización y precipitación	Riesgo frecuenté que debe prevenirse	Valorar aquellos pacientes que presenten insuficiencia renal aguda por una infusión intravenosa rápida o excesiva. También si presentan confusión, desorientación y alucinaciones visuales.	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Establecer entrevistas periódicamente. ❖ Evaluar que no se presenten dolor o irritación el sitio de punción. ❖ Monitorear la TFG.
Aciclovir	Neurotoxicidad	Riesgos frecuentes que debe prevenirse	Valorar aquellos pacientes que presenten temblores, convulsiones, mioclonías, confusión, letargo,	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Establecer entrevistas periódicamente. ❖ Revisar las tablas de la enfermera en el



			agitación o muestran otros síntomas neurológicos durante el tratamiento. También aquellos pacientes con función renal alterada (insuficiencia renal aguda o crónica) y dosis altas de ACV.	apartado de observaciones ❖ Monitorear la TFG
--	--	--	--	--

El valaciclovir al ser un profármaco del aciclovir presenta similitudes en los riesgos identificados, entre los más comunes incluyen dolor de cabeza, náuseas y dolor abdominal. Los pacientes con insuficiencia renal son particularmente vulnerables a la nefrotoxicidad y raramente a la neurotoxicidad que se manifiesta como agitación, alucinaciones y confusión (ver tabla 14).

Tabla 14. Plan de manejo de riesgos de valaciclovir

Medicamento	Riego identificado	Dictamen del comité	Medidas de minimización del riesgo	Recomendaciones
Valaciclovir	Daño hepático	Riesgo poco frecuente	Valorar aquellos pacientes que presenten dolor abdominal, un aumento en las enzimas Alanina aminotransferasa (ALT), bilirrubina y cuando las pruebas de hepatitis sean negativas	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Revisar periódicamente los análisis clínicos, especialmente el perfil hepático. ❖ Revisar las tablas de la enfermera en el apartado de observaciones.
Valaciclovir	Neurotóxico	Riesgo poco frecuente	Valorar aquellos pacientes que presenten el síndrome de cotar o de negación.	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Establecer entrevistas periódicamente. ❖ Revisar las tablas de la enfermera en el apartado de observaciones.
Valaciclovir	Trombocitopenia	Riesgo frecuente que debe prevenirse	Valorar aquellos pacientes que presenten un recuento de plaquetas es inferior a 25.000/microL	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Revisar periódicamente los análisis clínicos,



Valaciclovir	Nefrotoxicidad	Riesgo frecuente que debe prevenirse	Valorar aquellos pacientes que presente daño renal y presenten un aumento en el aclaramiento de creatinina (ver tabla) y a pacientes que se le esté administrando algún AINE (loxoprofeno sódico y diclofenaco sódico). Realizar un ajuste de dosis.	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Revisar periódicamente los análisis clínicos. ❖ Realizar un gráfico en que se ejemplifique TFG. ❖ Monitorear los medicamentos se están administran.
---------------------	----------------	--------------------------------------	--	---

Las reacciones adversas más graves y frecuentes en pacientes tratados con ganciclovir son las reacciones hematológicas (ver tabla 15), se recomienda monitorizar el hemograma completo, incluido el recuento de plaquetas durante el tratamiento, esta monitorización debe hacerse diariamente en pacientes con niveles basales de neutrófilos bajos (<1000 neutrófilos/microlitro), en aquellos pacientes que hayan desarrollado leucopenia durante tratamientos previos con otras sustancias mielotóxicas, y en aquellos con insuficiencia renal (cima, 2023).

Tabla 15. Plan de manejo de riesgos de Ganciclovir

Medicamento	Riego identificado	Dictamen del comité	Medidas de minimización del riesgo	Recomendaciones
Ganciclovir	Anemia	Riesgos frecuentes que debe prevenirse	Valorar aquellos pacientes que presenten una reducción del 20 - 30% respectivamente, en el recuento de eritrocitos o el nivel de hemoglobina con respecto al valor inicial.	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Revisar periódicamente los análisis clínicos, especialmente el perfil hematológico.
Ganciclovir	Neutropenia	Riesgos frecuentes que debe prevenirse	Valorar aquellos pacientes que presenten un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500 células/microL	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Revisar periódicamente los análisis clínicos, especialmente el perfil hematológico.



Ganciclovir	Tromcitopenia	Riesgos frecuentes que debe prevenirse	Valorar aquellos pacientes que presenten un recuento de plaquetas es inferior a 25.000/microL	❖ Revisar periódicamente los análisis clínicos, especialmente el perfil hematológico.
Ganciclovir	Nefrotoxicidad	Riesgos frecuentes que debe prevenirse	Valorar aquellos pacientes que presenten un aumento absoluto de la creatinina sérica de 0,3 mg/dl en 48 h o bien un aumento de la creatinina sérica 1,5 veces el valor inicial.	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Realizar un gráfico en que se ejemplifique TFG ❖ Revisar periódicamente los análisis clínicos, especialmente la química sanguínea. ❖ La neurotoxicidad ocurre después de 3 días de tratamiento y se revierte completamente dentro de 1 a 5 días después de la interrupción.
Ganciclovir	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Riesgo poco frecuente que debe prevenirse	Valorar aquellos pacientes que presenten fatiga, fiebre e inflamación del sitio de punción.	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Establecer entrevistas periódicamente. ❖ Revisar las tablas de la enfermera en el apartado de observaciones.
Ganciclovir	Reacciones de hipersensibilidad	Riesgo poco frecuente que debe prevenirse	Valorar aquellos pacientes que presenten fiebre, hematomas, sangrado y erupción cutánea	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Establecer entrevistas periódicamente. ❖ Revisar las tablas de la enfermera en el apartado de observaciones ❖ Revisar el expediente clínico del paciente



Ganciclovir	Hipoglicemia	Riesgo poco frecuente que debe prevenirse	Valorar aquellos pacientes que se les administre antihiper glucemiantes (orales y parenterales). Así como también monitorear los niveles de glucosa ya que la reacción aparece a largo plazo.	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Revisar periódicamente los análisis clínicos, especial mente la química sanguine. ❖ Monitorear los medicamentos se están administran.
--------------------	--------------	---	---	--

6.2 Interacciones Farmacológicas

En el caso de interacciones con otros medicamentos se englobaron algunas de importancia clínica general del hospital Dr. Manuel Gea González, no obstante, no hay que delimitarse a estas, siempre compruebe las interacciones farmacológicas que puede presentar los antivirales y retrovirales con los medicamentos administrados al paciente.

Tabla 16. Interacciones farmacológicas

Tipo de interacción	Medicamento	Interacción
Medicamento-Medicamento	Aciclovir - micofenolato de mofetilo	Su interacción provoca un aumento de los niveles plasmáticos de aciclovir debido a la competencia con el aciclovir por la secreción tubular renal.
Medicamento-Medicamento	Aciclovir - AINES (loxoprofeno sódico y diclofenaco sódico)	La interacción entre el aciclovir y los AINE contribuya a la insuficiencia renal aguda (IRA)
Medicamento-Medicamento	Aciclovir – Anfotericina B	Su interacción provoca un aumento en la nefrotoxicidad.
Medicamento-Medicamento	Valaciclovir - imipenem/cilastatina	Su interacción provoca el aumento en convulsiones.
Medicamento-Medicamento	Ganciclovir – Ceftriaxona	Su interacción ocasiona hipoglucemia.
Medicamento-Medicamento	Ganciclovir – Ibuprofeno	Su interacción ocasiona hipoglucemia.



Medicamento-Medicamento	Ganciclovir - Tenofovir	Su interacción ocasiona alteran la función renal
Medicamento-Medicamento	Ganciclovir - zidovudina	Su interacción ocasiona alteran la función renal y supresión de la medula ósea
Medicamento-Medicamento	Ganciclovir – Abacavir	Su interacciona ocasiona el aumento de toxicidad del otro por parte del otro. Mayor riesgo de toxicidad hematológica.

Fuente: UpToDate y Drugbank, 2023

VII. Discusión de resultados

El aumento en la morbilidad por enfermedades virales justifica el incremento en el uso de fármacos antivirales y retrovirales. Sin embargo, los reportes de reacciones adversas a estos fármacos son escasos, la mayoría de los virus posee vida autolimitada, lo que hace que estos medicamentos tengan indicaciones muy precisas y limitadas, por lo que puede persistir la falsa idea de completa seguridad e inocuidad durante su utilización.

7.1 Revisión bibliográfica

Esta revisión bibliográfica incluyo 16 artículos y 19 casos clínicos de aciclovir, valaciclovir y ganciclovir estos son agentes antivirales de primera línea para la profilaxis y tratamiento con diferentes tipos de virus. **Las** reacciones adversas de estos antivirales pueden ser frecuentes y muy variadas, es decir que 96.3% de los apacientes pueden presentar daño renal seguida de la neurotoxicidad y supresión de la medula ósea, siendo así las reacciones adversas más frecuentes. Por ejemplo, Agut H. (2022) menciono que el aciclovir (ACV) es poco soluble en la orina, alcanza concentraciones elevadas en la luz tubular después de la rápida eliminación del aciclovir del plasma. La solubilidad máxima del ACV es de 2,5 mg/ml a pH fisiológico. Estas características del aciclovir subyacen a la tendencia a provocar precipitación intratubular de cristales en el riñón. De la misma forma Fleischer R. y Johnson M. (2010) mencionan que el aciclovir también puede causar insuficiencia renal aguda en caso de depleción de volumen grave de agua y dosis excesiva del valaciclovir, esta disminución



de la función renal generalmente se desarrolla dentro de las 12 a 48 horas posteriores a la administración del fármaco. Por otra parte, Fleischer R. también menciona que los eventos neurotóxicos causados por el tratamiento con ACV pueden malinterpretarse como síntomas de encefalitis herpética, lo que contribuye a la decisión del médico de aumentar la dosis de ACV en lugar de disminuirla. La hemodiálisis, la hemofiltración y la hemodiafiltración son procedimientos eficaces para eliminar el ACV debido a su pequeño peso molecular (225 Da), baja unión a proteínas plasmáticas, bajo volumen de distribución en estado estacionario y alta solubilidad en agua, lo que conlleva a disminuir su toxicidad.

En el caso del ganciclovir en un estudio de monitorización por Galar A. y colaboradores presento que de 70 pacientes 2,9% experimentaron anemia, 20,0% trombocitopenia y 5,7% neutropenia durante el tratamiento 4,3% nefrotoxicidad. Acorde a esto determinaron que los eventos adversos estaban ligados significativamente en pacientes con enfermedades cardiacas, diabetes mellitus, tasa de filtración glomerular baja y una dosis inicial inadecuada. Sin embargo, no encontraron una correlación entre los niveles séricos mínimos y máximos de ganciclovir y los eventos adversos, al contrario ellos proponen que concentraciones más altas de ganciclovir inhiben con éxito la replicación del CMV in vivo. Otros estudios han informado que los pacientes con una mayor exposición a ganciclovir tienen un mayor riesgo de sufrir eventos adversos como neurotoxicidad y toxicidad hematológica (Manuel O. et.al.2007).

7.2 Plan manejo de riesgo

En la literatura revisada se recopila que los efectos nocivos se debían a fallos o errores que se producen durante el proceso de utilización de los medicamentos. En un estudio realizado en el 2019 de reacciones adversas por antivirales en los adultos mayores de 60 años en cuba por Morales-Pérez M y colaboradores reporto que el 35.6 % de las RAM reportadas fue por una prescripción inadecuada seguida de un 32% de RAM reportadas por una pauta terapéutica inadecuada. Por lo tanto, la prevención y el diagnóstico rápido es fundamental en el seguimiento de los pacientes, un estudio realizado en España durante el año 2010, se observó que un porcentaje significativo de enfermeros y farmacéuticos no consideraban dentro de sus actividades rutinarias la detección, prevención y resolución de problemas



relacionados con la medicación en pacientes con VIH/SIDA y su relación con la adherencia al tratamiento antirretroviral. Problemas como este hacen que no se reporten ni se elaboren investigaciones que hagan referencia a estas reacciones adversas, lo cual solo ratifica la importancia no solo del conocimiento de los efectos del medicamento, sino también la necesidad de realizar farmacovigilancia activa durante su empleo por parte de todos los profesionales sanitarios involucrados con el paciente.

En el resto de los antivirales las investigaciones sobre la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas son escasas, por eso la elaboración de este plan manejo de riesgos describe los eventos adversos más importantes del aciclovir, valaciclovir y ganciclovir, así como las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos. Hoy en día hay mucho por estudiar todavía sobre su seguridad, en Cuba se ha reportado que las reacciones adversas al aciclovir, en su mayoría, se presentan de manera ocasional y se ha visto que están asociadas con el uso prolongado del medicamento o con dosis elevadas. Además de las RAM descritos anteriormente también se pueden presentar alucinaciones, estados de confusión, calambres musculares y de forma más rara se han presentado depresión, palpitations y agresividad (Alfonso I. et.al. 2014). Por lo tanto, implementar barreras de monitoreo como entrevista periódicamente, tablas con los datos de estudios clínicos, graficas que esquematicen la tasa de filtración glomerular (TFG) y los medicamentos que se le administran al paciente son importantes para llevar cabo este plan manejo de riesgo.



VIII. Conclusión

Se cumplieron satisfactoriamente los objetivos planteados, en este plan de manejo de riesgos se reúne y describe las reacciones adversas más importantes al amarse un antiviral, si bien, no se engloba el uso de antirretrovirales debido a que en el hospital general Dr. Manuel Gea González los pacientes inmunocomprometidos son aislados y pasados a otras áreas por su seguridad, por esta razón solo se englobó los antivirales más utilizados.

- Este plan de manejo de riesgos es una buena herramienta de consulta ya que las reacciones adversas a los antivirales pueden ser frecuentes y de intensidad variable, los cuales pueden ir desde trastornos gastrointestinales, nefrotoxicidad hasta los trastornos hematopoyéticos (como anemia, neutropenia y trombocitopenia) o neurológicos (amnesia, agitación, ataxia, confusión, reacciones maníacas y convulsiones). La mayoría de los estudios que hacen referencia a su toxicidad están asociados con el consumo de antirretrovirales. Esto hace que las investigaciones de antivirales no sean tan abundantes. Se necesita más estudios con datos clínicos suficientes para valorar la seguridad y eficacia de esta terapia en su aplicación en la práctica clínica real.
- Dicho lo anterior la OMS tiene un especial interés en la realización de la farmacovigilancia activa en este grupo de medicamentos, el reconociendo temprano de los efectos secundarios puede mejorar significativamente el pronóstico del paciente. Si bien no se pudo llevar a la práctica un monitoreo para minimizar los riesgos tras la administración de los antivirales en el hospital general Dr. Manuel Gea González, se espera que esta revisión sistémica sirva para realizar una farmacovigilancia oportuna y para futuras investigaciones en el que el monitoreo de los fármacos sea el estándar de atención para la mayoría de los pacientes ya que en la práctica clínica sigue siendo limitada.



IX. Referencias

Abdul-Aziz H. Alffenaar C. Bassetti M. Bracht H. Dimopoulos G. Marriott D. Neely M. Paiva A. Pea F. Sjovald F. Timsit F. Udy A. Wicha G. Zeitlinger M. De Waele y J. Roberts A. (2020). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive care medicine*, 46(6), 1127–1153.

Aciclovir, F. (2015). Valaciclovir. *Ann Abor (M1)*. Truven Health Analytics.

Agut, H. (2022). Antivirales (a excepción del virus de la inmunodeficiencia humana y la hepatitis). *EMC-Tratado de medicina*, 26(2), 1-10.

Al-Badr A. y Ajarim T. (2018). Ganciclovir. *Profiles of drug substances, excipients, and related methodology*, 43, 1–208

Alfonso I. Alonso L. Calvo D. Cruz M. Furones J. y García A. (2014) *Formulario Nacional de Medicamentos*, 4 ed. Cuba: Ecimed. 195- 213.

Arndt K. A. (1988). Adverse reactions to acyclovir: topical, oral, and intravenous. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 18(1), 188-190.

Azanza J. García E. Sadaba B. y Manubens A. (2009). Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(10), 593-599.

Becerril-Ángeles M. Aranda-Jan A. y Moreno-Quiróz J. (2011). Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. *Revista Alergia de México*, 58(4).

Berger F. Nagtegaal J. y Malingré M. (2023). Two cases of a pharmacokinetic interaction between (val) acyclovir and mycophenolate mofetil. *Clinical Infection in Practice*, 17, 100211.

Bernal Q. (2016). Farmacología de los antirretrovirales. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(5), 682-697.

Brandariz-Nuñez D. Correas-Sanahuja M. Maya-Gallego S. y Martín Herranz I. (2021). Neurotoxicity associated with acyclovir and valacyclovir: A systematic review of cases. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 46(4), 918-926.

Caldés A. Colom H. Armendáriz Y. Garrido M. Troconiz I. Gil-Vernet S. Lloberas N. Pou L. Peraire C. y Grinyó J. (2009). Population pharmacokinetics of ganciclovir after intravenous ganciclovir and oral valganciclovir administration in solid organ transplant patients infected with cytomegalovirus. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(11), 4816–4824.



Campos Aldrete E. (2006) Reseña de "Antiviral Drugs" de J.S Driscoll. Revista Mexicana de ciencias farmacéuticas. 37(1), 46-47

Chowdhury M. Derar N. Hasan S. Hinch B. Ratnam S. y Assaly R. (2016). Acyclovir-induced neurotoxicity: a case report and review of literature. *American Journal of Therapeutics*, 23(3), e941-e943.

CIMA (2009) Ganciclovir. Disponible en:
<https://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/fichas/2009/ganciclovir.pdf>

CIMA (2021) Ficha técnica valaciclovir. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70027/FT_70027.html#1

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (2017) Farmacovigilancia en México. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>

Corral, M. L. M. (2018). Evaluación de riesgos de la preparación de estériles en el hospital: Antibióticos, Antivíricos y Antifúngicos.

De Clercq E. (2012). Milestones in the discovery of antiviral agents: nucleosides and nucleotides. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2(6), 535-548.

De Clercq, E. (2004). Antiviral drugs in current clinical use. *Journal of clinical virology*, 30(2), 115-133.

Domingo P. y Lozano F. (2011). Manejo de la toxicidad por fármacos antirretrovirales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(7), 535-544.

Drugbank (2023) Valaciclovir. Disponible en:
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00577>

Drugs (2023) Efectos secundarios de Valaciclovir. Disponible en:
<https://www.drugs.com/sfx/valacyclovir-side-effects.html#professional-info>

Fellay J. Boubaker K. Ledergerber B. Bernasconi E. Furrer H. y Battegay M. (2001) Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV cohort study. 358: 1322-7.

Ficha técnica de Cymevene 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58266/FT_58266.html#6

Fleischer R. y Johnson M. (2010). Acyclovir nephrotoxicity: a case report highlighting the importance of prevention, detection, and treatment of acyclovir-induced nephropathy. *Case Reports in medicine*, 2010.



Galar A. Valerio M. Catalán P. García-González X. Burillo A. Fernández-Cruz A. Zataráin E. Sousa-Casasnovas I. Anaya F. Rodríguez-Ferrero M. Muñoz P. y Bouza E. (2021). Valganciclovir-Ganciclovir Use and Systematic Therapeutic Drug Monitoring. An Invitation to Antiviral Stewardship. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 10(1), 77.

García- Ramos S. Santayola M. Fernández M. (2012) Análisis del cambio en la adherencia y eficiencia del tratamiento antirretroviral en el uso de efavirenz- entricitabina- tenofovir en dosis única diaria. *Rev Farm Hosp.* 36(5):315-320.

Hospital de pediatría Garrahan (2020) Guía de dosis de Antimicrobianos en Insuficiencia Renal. Disponible en:
www.garrahan.gov.ar/PDFS/medicamentos/tablas/AjustedosisIR.pdf

Kacirova I. Urinovska R. y Sagan J. (2023) The importance of therapeutic drug monitoring in dosage optimization of acyclovir.

Kausar S. Said Khan F. Akram M. Riaz M. Rasool G. Hamid Khan A. Saleem I. Shamim S. y Malik A. (2021). A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International journal of immunopathology and pharmacology.*

King D. H. (1988). History, pharmacokinetics, and pharmacology of acyclovir. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 18(1 Pt 2), 176–179.

Kitano A. Motohashi H. Takayama A. Inui K. y Yano Y. (2015). Valacyclovir-induced acute kidney injury in Japanese patients based on the PMDA adverse drug reactions reporting database. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 49(1), 81-85

Kohn L. Corrigan J. y Donaldson M (2000). *To Err is Human: Building a Safer Health System.* National Academies Press (US).

Kotton C. N. (2013). CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 13 Suppl 3, 24–40.

Krens S. Hodiamont C. Juffermans N. Mathôt R. y van Hest R. (2020). Population Pharmacokinetics of Ganciclovir in Critically Ill Patients. *Therapeutic drug monitoring*, 42(2), 295–301.

Lee H. y Woo S. (2023). Efficacy of ganciclovir versus foscarnet in ganciclovir-resistant cytomegalovirus retinitis: A case report. *European journal of ophthalmology*, 33(5), NP105–NP108.

Leone M. McDiarmid M. Polovich M. Coyle B W. Connor T. y Reed L. (2013) Vigilancia médica de los trabajadores de la salud expuestos a medicamentos peligrosos.



Lozano F. y Viciano P. (2003). Efectos adversos del tratamiento antirretrovírico: importancia y espectro clínico. Efectos adversos del tratamiento antirretrovírico. Madrid: Scientific Communication Management, SL, 11-8.

Machado-Alba J. Medina-Morales D. y Parrado-Fajardo I. (2015). Insuficiencia renal aguda secundaria a aciclovir: Reporte de caso y revisión de la literatura. *Infectio*, 19(2), 88-91.

Manuel O. Venetz J. Fellay J. Wasserfallen J. Sturzenegger N. Fontana M. Matter M. Meylan P. Pascual M. (2007) Eficacia y seguridad de la profilaxis universal con valganciclovir combinada con un régimen basado en tacrolimus/micofenolato en trasplante de riñón. *Medicina suiza*.137, 669–676.

Markham A. y Faulds D. (1994). Ganciclovir. An update of its therapeutic use in cytomegalovirus infection. *Drugs*, 48(3), 455–484.

Märtson A. Edwina A. Kim H. Knoester M. Touw, D. Sturkenboom, M. y Alffenaar, J. (2022). Therapeutic Drug Monitoring of Ganciclovir: ¿Where Are We? Therapeutic drug monitoring, 44(1), 138–147.

Matthews T. y Boehme R. (1988). Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir. *Reviews of infectious diseases*, 10(Supplement_3), S490-S494.

Morales-Pérez M. y García-Milian A. (2019). Reacciones adversas evitables graves por antivirales. *Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2008-2017. Horizonte sanitario*, 18(1), 57-66

Morales-Pérez M. y García-Milián A. (2022). Toxicidad por fármacos antivirales, una realidad oculta. *Salud Quintana Roo*, 8(31), 25-29.

Murakami T. Akimoto T. Okada M. Hishida E. Sugase T. Miki A. y Nagata D. (2018). Valacyclovir neurotoxicity and nephrotoxicity in an elderly patient complicated by hyponatremia. *Drug Target Insights*, 12, 1177392818782899.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US). (2012). LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Nguyen T. Oualha M. Briand C. Bendavid M. Béranger A. Benaboud S. Tréluyer J. M. Zheng Y. Foissac F. Winter S. Gana I. Boujaafar S. Lopez V. Berthaud R. Demir Z. Bouazza N. y Hirt D. (2021). Population Pharmacokinetics of Intravenous Ganciclovir and Oral Valganciclovir in a Pediatric Population To Optimize Dosing Regimens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 65(3), e02254-20.



Noda Albelo A. y Vidal Tallet A. (2010). Farmacocinética y farmacodinámica, implicación en un uso más racional de los antimicrobianos. *Revista Cubana de Farmacia*, 44(4), 533-546.

O'Brien J. y Campoli-Richards D. (1989). Acyclovir: an updated review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 37, 233-309.

Organización Panamericana de la Salud (2011) Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington, DC. Red PARF Documento Técnico No. 5 Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia

Organización Panamericana de la Salud (2024) Planes de gestión de riesgos e Informes periódicos de seguridad. Disponible en:
<https://www.paho.org/es/temas/servicios-salud/planes-gestion-riesgos-e-informes-periodicos-seguridad>

Paluch Z. Trojánec M. Velíšková Z. Mlíčková J. Chrbolka P. Gregorová, J. y Pícha, D. (2021). Neurotoxic side effects of acyclovir: two case reports. *Neuroendocrinol Lett*, 42(6), 375-382.

Patel J. Hayes B. Bauler L. y Mastenbrook J. (2019). Neurologic acyclovir toxicity in the absence of kidney injury. *The Journal of Emergency Medicine*, 57(2), e35-e39.

Pérez M. (2016). Factores que propician la baja notificación de reacciones adversas a antivirales. *Horizonte sanitario*, 15(1), 19-24.

Pérez-Herra V. y Barquero M. (2001). Agentes antivirales retrovirus para infecciones causadas no por retrovirus. *Acta Pediátrica Costarricense*, 15(3), 95-105.

Prieto-Prieto J. (2023) Desarrollo de antirretrovirales. Una carrera de "fórmula I". Sociedad Española de Quimioterapia. Disponible en: <https://seq.es/curiosidades-en-la-historia-de-los-antimicrobianos/desarrollo-de-antirretrovirales-una-carrera-de-formula-i/>

Pugi A. Bonaiuti R. Maggini V. Moschini M. Tuccori M. Leone R. Rossi M. Motola D. Piccinni C. Ferrazin F. Sottosanti L. Mugelli A. Vannacci A. y Lapi, F. (2013). Safety profile of antiviral medications: A pharmacovigilance study using the Italian spontaneous-reporting database, 70 (12), 1039-1046.

Reisler R. B. Han C. Burman W. J. Tedaldi E. M. y Neaton J. D. (2003). Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 34(4), 379-386.



Ribera E. Tuset M. Martín M. y Del Cacho E. (2011). Características de los fármacos antirretrovirales. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 29(5), 362-391.

Ritchie B. Barreto J. Barreto E. Crow S. Dierkhising R. Jannetto, P. Tosh P. y Razonable R. (2019). Relationship of Ganciclovir Therapeutic Drug Monitoring with Clinical Efficacy and Patient Safety. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(3), e01855-18.

Santos Corraliza E. y Fuertes Martín A. (2006). Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales: Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *Anales de Medicina Interna*, 23(7), 338-344.

Soanker R. Udutha S. Subbalaxmi M. y Raju Y. (2014). Ganciclovir-tenofovir interaction leading to tenofovir-induced nephrotoxicity. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 5(4), 265–267.

Sodhi P. y Ratan S. (2003). A case of chronic renal dysfunction following treatment with oral acyclovir. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 35(10), 770-772.

Umoru G. Shah P. y Tariq F. (2020). A case report of neurotoxicity after prolonged doses of acyclovir in a patient with renal dysfunction. *Journal of Pharmacy Practice*, 33(2), 217-221.

Vademecum (2010) Valaciclovir. Disponible en:
<https://www.vademecum.es/principios-activos-valaciclovir-J05AB11>

Van der Wekken-Pas L. Totté J. Lunel F. Van Zuilen A. y Van Luin M. (2023). Therapeutic Drug Monitoring of Ganciclovir in Cytomegalovirus-Infected Patients With Solid Organ Transplants and Its Correlation to Efficacy and Toxicity. *Therapeutic drug monitoring*, 45(4), 533–538.

Wei Y. Yao L. Wu Y. Liu X. Peng L. Tian Y. y He Q (2021). Critical review of synthesis, toxicology and detection of acyclovir. *Molecules*, 26(21), 6566.

World Health Organization (2009). The conceptual framework for the international classification for patient safety.

Yao J. Zhang Y. Ramishetti S. Wang Y. Huang L. (2013) Turning an antiviral into an anticancer drug: nanoparticle delivery of acyclovir monophosphate, *J. Control.* 414-420

Yue Z. Shi J. Li H. y Li H. (2018). Association between concomitant use of acyclovir or valacyclovir with NSAIDs and an increased risk of acute kidney injury: data mining of FDA adverse event reporting system. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 41(2), 158-162.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

gea
hospital



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

Zhang Y. Cong Y. y Teng Y. (2016). Acute renal injury induced by valacyclovir hydrochloride: a case report. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12(6), 4025-4028.

X. Anexos

Servicio de Información de Medicamentos (SIM)

Tabla 17. SIM de Aciclovir

<i>Aciclovir</i>	Información	
	PREPARACIÓN	<p>a. Solución compatible: cloruro de sodio 4.5 y 9 mg/mL, cloruro de sodio 1.8 y 4.5 mg/mL + glucosa (4 y 2.5 % w/v) y solución Hartman</p> <p>b. Reconstitución y dilución:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ IV: debe reconstituirse mediante adición de 10 ml de agua para preparaciones inyectables o 9 mg/ml de solución de cloruro de sodio (0.9%) para perfusión intravenosa. La solución reconstituida es 25 mg/ml <p>La dilución se hace total o parcialmente, según la dosis necesaria, mediante adición y mezcla por lo menos de 50 ml de solución para perfusión para obtener una concentración máxima de 0.5% (250 mg/50 ml). El contenido de los dos viales (500 mg de aciclovir) puede agregarse a 100 ml de solución para perfusión. Si se requiere una posología mayor a 500 mg, se puede usar un segundo volumen de solución para perfusión.</p>
	ESTABILIDAD	<ul style="list-style-type: none"> ○ Se recomienda hacer la reconstitución y/o dilución, inmediatamente antes de ser utilizada. El vial no tiene ningún tipo de conservantes, por lo tanto, la solución no utilizada debe desecharse. ○ En caso de turbidez visible o cristalización antes o durante la perfusión, la solución deberá rechazarse. ○ La solución reconstituida o diluida no deberá refrigerarse.
	ADMINISTRACIÓN	<p>Las dosis intravenosas de aciclovir deben administrarse por perfusión durante una hora para evitar la precipitación de aciclovir en el riñón.</p>
	PRECAUCIONES	<ul style="list-style-type: none"> ○ Las soluciones de aciclovir son alcalinas (pH de aproximadamente 11) y están indicadas únicamente para perfusión intravenosa, por lo que no deberán utilizarse por ninguna otra vía. ○ Las perfusiones de aciclovir deben administrarse durante un período de una hora, como mínimo, a fin de evitar daño a los túbulos renales. ○ Las perfusiones de aciclovir deben ir combinadas con una hidratación adecuada. ○ Evitar el contacto con los ojos o la piel no protegida.

Tabla 18. SIM de Ganciclovir

<i>Ganciclovir</i>	Información	
	PREPARACIÓN	<p>c. Solución compatible: agua para inyectables, suero salino 0,9%, Glucosado 5%, Ringer o Ringer-Lactato.</p> <p>d. Reconstitución y dilución:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ IV: debe reconstituirse mediante adición de 10 ml de agua para preparaciones inyectables <p>Se debe retirar el cierre de aluminio precintado para exponer la parte central del tapón de goma. Extraer 10 ml de agua para inyectables con una jeringa, después inyectarla lentamente a través del centro del tapón de goma dentro del vial con la aguja en dirección a la pared del vial. La solución reconstituida se debe comprobar cuidadosamente para asegurar la disolución del producto y que esté prácticamente libre de partículas visibles antes de proceder a la dilución con un disolvente compatible. El color de la solución reconstituida de va de incoloro a amarillo claro.</p>
	ESTABILIDAD	<ul style="list-style-type: none"> ○ Se recomienda hacer la reconstitución y/o dilución, inmediatamente antes de ser utilizada. El vial no tiene ningún tipo de conservantes, por lo tanto, la solución no utilizada debe desecharse. ○ En caso de turbidez visible o cristalización antes o durante la perfusión, la solución deberá rechazarse. ○ La solución reconstituida es estable 12 horas a temperatura ambiente ○ La solución diluida es estable por 24 horas a refrigeración
	ADMINISTRACION	<p>La solución diluida se debe administrar por perfusión intravenosa durante 1 hora, con una concentración que no debe sobrepasar 10 mg/ml, se prefiere que sea por infusión intravenosa intermitente.</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ No administrar por inyección intramuscular o subcutánea, ya que puede producir una intensa irritación tisular debido al elevado pH ❖ No es recomendable administrar por infusión continua.
	PRECAUCIONES	<ul style="list-style-type: none"> ○ No emplear agua bacteriostática para inyección que contenga parabenos ya que estos son incompatibles con el ganciclovir y pueden producir precipitación. ○ No se debe administrar en bolos o inyección intravenosa rápida porque puede aumentar la toxicidad de ganciclovir como resultado de unos niveles plasmáticos excesivos. ○ Debido a la elevada alcalinidad de la solución puede producir flebitis. Evitar la ingestión, inhalación o contacto con la piel o las membranas mucosas, tanto del paciente como del personal manipulador. Si el ganciclovir entra en contacto con la piel, lavar la zona afectada con abundante agua y jabón. Si entra en contacto con los ojos enjuagar con agua durante al menos 15 minutos.