

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
HOSPITAL ESCUELA “OSCAR DANILO ROSALES ARGUELLO”
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNAN-LEON**



Tesis para optar al título de especialista en Medicina Interna:

“REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES VIH-SIDA DE LA CLINICA DE INFECTOLOGIA DEL HEODRA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2009 A DICIEMBRE 2010”.

Autor(a):

DRA. RACHEL JIBANE MORALES MUNGUIA.

Residente de III año.

Medicina interna.

Tutor y asesor metodológico:

DR. EDGARD DELGADO TELLEZ.

Especialista en Medicina interna.

Especialista en Toxicología.

Máster en Salud Pública.

León, Nicaragua 16 de Marzo del 2012.

RESUMEN

Las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con VIH/SIDA pueden afectar la calidad de vida del paciente y por lo tanto la adherencia al tratamiento.

Objetivo: Identificar las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes de la terapia antirretroviral en pacientes VIH/SIDA de la clínica de Infectología del HEODRA en el período comprendido de Enero 2009 a Diciembre del 2010.

Diseño metodológico: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en pacientes VIH/SIDA mayores de 12 años que recibieron TARGA en la clínica de Infectología del HEODRA.

Resultados: Se revisó un total de 64 expedientes clínicos, de los cuales 40 cumplieron con los criterios de inclusión; se encontró que el grupo etáreo más afectado es de 21-30 años (45,0%), principalmente del sexo masculino (62,5%) y de procedencia urbana (85,0%) con escolaridad de primaria incompleta (30,0%), que tienen CD4 < 200 (55,0%) en caso Sida (55,0%), con esquema antirretroviral de AZT+ 3TC + EFV (75,0%) más usado como terapia inicial. Se encontró que las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes del TARGA según este esquema fueron: Anemia (26,8%) seguido de prurito (13,3%), rash dérmico (13,3%), diarrea (13,3%); se realizó cambio de esquema antirretroviral (25,0%) presentándose las RAM en los primeros 3 meses de tratamiento (52,5%) y los factores asociados a la presencia de éstas fueron edad, sexo, ingesta de café y las características clínicas; por último, las complicaciones más frecuentes fueron: Dislipidemia (25,0%), toxicidad farmacológica (12,5%) e hiperuricemia (25,0%).

Conclusiones: Siempre existe el riesgo de presentar reacciones adversas medicamentosas, pero lo importante de esto es saber identificarlas a tiempo y tratarlas adecuadamente.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis monográfica a:

Dios: Quien me ha concedido el don maravilloso de la vida y colmado de bendiciones a lo largo de esta carrera.

Virgen María: Madre abnegada y bondadosa que ha intercedido en todo momento antes mis súplicas.

Mis padres: Alejandro Morales y Virginia Munguía; ejemplos de esfuerzo y dedicación al trabajo que me han permitido ser lo que hoy soy.

Mis hermanos: Adela Benita y Eduardo Alexander Morales Munguía; quienes me han apoyado fielmente ante los sucesos eventuales de mi vida.

Mis sobrinas: Francela Mercedes Pineda Morales, María Alejandra y Virginia Alexandra Morales Méndez; con su inocencia, sencillez y espontaneidad me han enseñado que son virtudes que debo seguir cultivando para lograr el éxito.

AGRADECIMIENTO

Agradezco profundamente a:

Dr. Edgard Delgado Téllez: Por su dedicación y entrega en la elaboración de este trabajo monográfico, sin su aporte no hubiera sido posible realizarlo.

Lic. Remigia Franco y Meyling: Quienes me proporcionaron los instrumentos necesarios para la elaboración de esta tesis monográfica.

Lic. Rembrandt Gutiérrez: Por su tiempo y aporte metodológico en la realización de este trabajo.

A mis compañeros de residencia: Que han compartido conmigo las alegrías y tristezas a lo largo de estos tres años.

Los pacientes de la clínica de Infectología: Quienes son la fuente para el aprendizaje continuo.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- **VIH:** Virus inmunodeficiencia humana.
- **TARGA:** Tratamiento antirretroviral de gran actividad.
- **SIDA:** Síndrome inmunodeficiencia adquirida.
- **RAMA:** Reacciones adversas a los medicamentos antirretrovirales.
- **AZT:** Zidovudina.
- **3TC:** Lamivudina.
- **NVP:** Nevirapina.
- **EFV:** Efavirenz.
- **D4T:** Stavudina.
- **Ddl:** Didanosina.
- **TDF:** Tenofovir.
- **LPV/r:** Lopinavir / ritonavir
- **CMV:** Citomegalovirus.
- **ETAI:** Enfermedad tiroidea autoinmune.
- **CVP:** Carga viral plasmática.
- **LMP:** Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- **IP:** Inhibidores de proteasa.

ÍNDICE

<u>Contenido</u>	<u>Páginas</u>
Resumen	
Dedicatoria	
Agradecimiento	
Introducción	1-3
Antecedentes	4-10
Planteamiento del problema	11
Justificación	12
Objetivos	13
Marco Teórico	14
• Definición	14
• Vías de transmisión del VIH/SIDA.....	15-17
• Categorías clínicas.....	18-19
• Objetivos del TARGA.....	20
• Indicaciones del tratamiento antirretroviral.....	21
• Indicaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral	22-25
• Criterios de inicio del TARGA: Guías USA 2008.....	26
• Criterios de inicio del TARGA: Guías europeas EACS-BHIVA 2008.....	26
• Indicaciones para el inicio del TARGA según API	27
• Esquemas de tratamiento ARV: Guías europeas 2008	28
• Recomendaciones de API para inicio de TARGA 2008.....	29
• Recomendaciones OMS Noviembre 2009	29

• Recomendaciones para iniciar el TARGA en adolescentes y adultos	31
• Indicaciones para el cambio de tratamiento antirretroviral	31-32
• Interrupción del TARGA.....	33
• Interacciones medicamentosas más importantes	33
• Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales	36
• Inicio del TARGA en pacientes con infección crónica por VIH sin tratamiento previo	37-45
• Complicaciones metabólicas relacionadas con los antirretrovirales	46-47
Diseño metodológico	48-55
Resultados	56-58
Discusión	59-62
Conclusiones	63
Recomendaciones	64
Referencia bibliográfica	65-71
Anexos	72

INTRODUCCIÓN

El SIDA, enfermedad infecciosa y mortal causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es a nivel mundial, un problema de salud pública y uno de los desafíos más grandes para la vida y la dignidad de los seres humanos, ocupando la cuarta causa de muerte alrededor del mundo. Es considerada una pandemia que genera gran preocupación científica; pues, desde que en Estados Unidos, en el año 1981 se detectó el primer caso, la enfermedad se ha propagado catastróficamente, siendo el continente más afectado África subsahariana, el cual registra dos tercios de los nuevos casos de SIDA actualmente. En otras regiones, como el sudeste asiático, los nuevos contagios crecieron un 20% en 2007 respecto a los de 2001; por otro lado, el Caribe es la segunda región del mundo más afectada con un 1% de los adultos portadores del virus y es una de las principales causas de muerte en adultos de entre 15 y 44 años de edad; sin embargo, en el 2005, esta región fue la única en el mundo donde el número total de personas que viven con VIH no ha continuado aumentando. ^(1, 2)

La OMS, estima que en 2007 a nivel mundial, 2.1 millones de personas fallecieron a causa de infecciones de VIH; de igual manera, se estima que 33 millones de personas viven con la infección a nivel internacional, siendo aproximadamente 200000 las que viven en México. A pesar de los esfuerzos realizados por detener esta pandemia, durante los últimos años, los casos nuevos registrados se han incrementado; según las cifras reportadas por CENSIDA, durante 2006 se identificaron 4944 casos de muerte a consecuencia del virus, lo que representa una tasa de 4.7 por cada 100 mil habitantes. De 2004 a la fecha, la tasa de mortalidad por esta causa presenta tendencia a incrementarse, manteniéndose estable durante los dos últimos años. ^(1,2)

Según ONUSIDA, las últimas estimaciones publicadas en noviembre de 2006 indican que la frecuencia del VIH es mayor en los países más pequeños de América Central: Nicaragua, 0.2%, Costa Rica 0.6%, El Salvador, Guatemala y Panamá 1%, Honduras 1.5% y Belice 2.5%. ⁽²⁾

En Nicaragua, de acuerdo a registros nacionales para el primer semestre del 2010 los SILAIS con mayor prevalencia de VIH fueron: Managua, Chinandega, León, Masaya y RAAN con una tasa de prevalencia como país del 4.1% para ese año. Así mismo para la misma fecha se reportaron 2696 casos nuevos de VIH, 552 casos Sida y 781 fallecidos. ⁽²⁾

Desde la introducción de la terapia llamada highly active antirretroviral therapy (HAART), el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha pasado de ser una enfermedad rápidamente mortal, a una enfermedad crónica y controlable. Actualmente, en el Perú se brinda un acceso universal al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA); desde entonces se observa un cambio perceptible en el patrón de morbilidad y mortalidad de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), con una notable disminución del riesgo de padecer infecciones oportunistas y un aumento de la calidad de vida; sin embargo, tales ventajas, sólo pueden ser posibles con un alto nivel de adherencia al tratamiento. ⁽³⁾

Diversos estudios confirman que las reacciones adversas a los medicamentos antirretrovirales (RAMA) forman parte de los factores que contribuyen a la discontinuación del tratamiento y a la no adherencia. ⁽⁴⁾

En el 2004, el Ministerio de Salud del Perú, a través de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/SIDA, inició el TARGA (Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad) que garantiza el acceso gratuito al tratamiento, lo que ha permitido que la cobertura se incremente a más del 70%. En la última década es considerada importante en estos pacientes, debido a que reduce la mortalidad, hospitalizaciones, incidencia de infecciones oportunistas, uso de servicios de salud y mejora en la calidad de vida. En la actualidad, un total de 11639 personas en todo el país reciben TARGA; convirtiéndose en el eje de todo programa y esto se debe

a que está demostrado que la adherencia juega un rol determinante en la supervivencia de los pacientes que inician tratamiento. ^(3, 5, 6)

La infección por el VIH se considera habitualmente una enfermedad de individuos jóvenes, sin embargo, su incidencia está aumentando en personas mayores, de hecho se ha multiplicado 10 veces el número de pacientes infectados mayores de 65 años en la última década. Esta situación se explica por la confluencia de dos factores: la mayor supervivencia de los pacientes que siguen tratamiento antirretroviral (TARGA) y la adquisición de nuevas infecciones a través de conductas de riesgo en este grupo. ⁽⁷⁾

El objetivo último del TARGA es evitar la aparición de síntomas y la progresión a Sida en los enfermos asintomáticos y evitar el desarrollo de nuevos episodios oportunistas o la muerte en los pacientes con Sida. ^(8, 9)

ANTECEDENTES

En un estudio realizado por Quant C, Moreira sobre el esquema de TARGA más empleado en pacientes con VIH/SIDA en Nicaragua durante el año 2010 se encontró que, de 471 pacientes en estudio, 333 de estos pacientes que representan el 63% de la población total usan el esquema de AZT + 3TC + EFV seguido de TDF + FTC + EFV con 37 pacientes y que corresponden al 9% de la población total. ⁽¹⁰⁾

En otro estudio nacional sobre determinar la frecuencia de alteraciones clínico metabólicas sugestivas de síndrome metabólico (SDM) en pacientes VIH-SIDA, que reciben terapia antirretroviral, atendidos en el Hospital Escuela “Dr. Roberto Calderón Gutiérrez”, en el período Enero 2009 a Diciembre 2010 se determinó que de 58 pacientes estudiados, 3 pacientes reunieron al menos 3 criterios diagnósticos, representando una frecuencia de 5.2%, sin embargo en más de 1/3 de los pacientes estuvo presente al menos una alteración metabólica. ⁽¹¹⁾

Un estudio prospectivo, observacional, descriptivo y transversal sobre determinar la prevalencia del síndrome de lipodistrofia en un grupo de pacientes con infección por VIH que recibía tratamiento antirretroviral en el Hospital general Agustín O’Horán Yucatán, México en el año 2008 en el que se estudiaron 123 pacientes de ambos sexos y que tenían al menos un año de recibir tratamiento antirretroviral se encontró que la prevalencia del síndrome de lipodistrofia fue de 16%, el 5% manifestó lipohipertrofia, 40% lipoatrofia y 55% un patrón mixto. Su manifestación se asoció con la duración del tratamiento antirretroviral. En conclusión, la prevalencia del síndrome de lipodistrofia que se manifestó en los pacientes del estado de Yucatán fue menor a la reportada en otros países y la antropometría ofrece una alternativa de bajo costo para diagnosticarlo en nuestro medio. ⁽¹²⁾

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, abierto, aleatorizado sobre tratamiento no farmacológico de la lipodistrofia en pacientes VIH positivos bajo tratamiento

antirretroviral de alta eficacia, en la ciudad de Rosario durante el período comprendido entre agosto de 2005 y 2008, en conclusión: En ambos grupos se logró una disminución de los valores de glicemia, colesterol total, triglicéridos e incremento de HDL. La reducción de la grasa abdominal (lipoacumulación) fue similar en ambos grupos. No se pudo demostrar que el ejercicio físico aeróbico sistematizado obtenga mejores resultados que el estándar, lo cual no quita la posibilidad de concientizar a los pacientes acerca de la conveniencia de ponerlo en práctica. ⁽¹³⁾

En un estudio sobre evaluar la relación entre las reacciones adversas medicamentosas percibidas (RAM) y la falta de cumplimiento del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) durante 6 meses consecutivos en el año 2007 los resultados fueron que de 1936 pacientes encuestados, 661 (34,1%) refirieron reacciones adversas durante los 6 meses anteriores; esto mostró una relación estadísticamente significativa con el tipo de tratamiento y con el hecho de haber iniciado, reiniciado o cambiado de TARGA durante los 6 meses anteriores. Los pacientes que refirieron RAM presentaron un riesgo 1,4 veces superior de falta de cumplimiento del TARGA. Las RAM más frecuentes fueron diarrea, toxicidad en el sistema nervioso central y otras alteraciones digestivas. En los pacientes que habían iniciado TARGA, el 62% de las RAM mejoraron o desaparecieron durante las 4 primeras semanas de tratamiento. Se concluyó que los pacientes que refieren RAM presentan un peor cumplimiento terapéutico y son mucho más frecuentes en los pacientes que inician TARGA, pero en muchos casos mejoran con el tiempo y/o tratamiento sintomático. ⁽¹⁴⁾

Se realizó un estudio descriptivo y analítico durante el período Enero 2006 a Diciembre 2007 en pacientes mayores de 18 años que recibieron TARGA por primera vez en el servicio de enfermedades infecciosas del Hospital Santa Rosa Piura en donde se encontró que las reacciones adversas experimentadas con mayor frecuencia fueron anemia (35,2%), rash (16,9%), vómitos (9,9%); asimismo, el esquema de tratamiento que con mayor frecuencia se vinculó a reacciones adversas medicamentosas fueron: AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, NVP: Nevirapina, EFV: Efavirenz, D4T: Stavudina. En este estudio existió una incidencia acumulada de 66,35% RAM al TARGA, incidencia bastante alta con respecto a un estudio realizado en Brasil donde se reporta

una incidencia de 34,5%; datos similares son reportados en Lima y Tegucigalpa en donde se encuentra una incidencia de 66,7% y 66% de RAM al TARGA respectivamente. ⁽¹⁵⁾

Geijo Martínez y col. señalan que existe mayor probabilidad de eventos adversos en pacientes que tienen un CD4 <200 y caso Sida antes del tratamiento; en este estudio, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el nivel de CD4 y la incidencia de RAM, tampoco se encontró mayor incidencia de RAM en relación a la carga viral, aunque se intentó incluir la variable de caso Sida, no fue posible debido a que no se tuvo reporte de este dato en las historias clínicas. ⁽¹⁵⁾

En un estudio sobre factores asociados a la adherencia al TARGA en pacientes VIH/SIDA del Hospital Hipólito Unanue en Lima Perú 2004-2007, se registran un total de 537 pacientes quienes se encuentran recibiendo TARGA, por un período mayor de 6 meses; de ellos, el 95 % son adherentes y 5% no son adherentes. ⁽³⁾

Un estudio, entre enero y abril de 2006 sobre frecuencia de errores de medicación a pacientes infectados por el VIH que recibían asistencia y continuaron con su tratamiento antirretroviral concluye que entre los 68 pacientes que cumplían los criterios de selección del estudio, el 72% cometió por lo menos un error en el régimen antirretroviral inicial frente al VIH; el error del 56% de los pacientes pudo ocasionar daño o deterioro clínico moderado o intenso. Los pacientes con un tratamiento basado en atazanavir experimentaron una frecuencia significativamente aumentada de errores durante la hospitalización. La administración de medicación contra la infección por el VIH no incluida en el formulario incrementó el riesgo de los pacientes de cometer más de un error en su régimen antirretroviral (ARV) en el momento del ingreso y durante la hospitalización. ⁽¹⁶⁾

Otro estudio realizado por Freguiero et al. en Saõ Paulo en el 2006, los pacientes con VIH sintomático tienen una mayor incidencia de depresión que los asintomáticos. El mismo artículo menciona la falta de estudios que investiguen el inicio y la progresión de

la depresión a lo largo del curso del VIH/SIDA. El Dr. Cruess, de la Universidad de Connecticut (EE UU), y sus colegas llegaron a estas conclusiones tras estudiar los datos de 57 personas con VIH que se sometieron a una evaluación médica y psiquiátrica durante un período de dos años. Se ha demostrado que los pacientes VIH positivos que concomitan con Depresión mayor acuden a sus citas médicas con menos regularidad, son menos adherentes a su tratamiento, son más propensos de progresar más rápidamente a Sida, lo que aumenta el riesgo de mortalidad. ⁽¹⁷⁾

Se estudiaron los casos VIH positivos de Bojanala que acudieron a la clínica del Sida de Rustenburg, entre Mayo del 2004 y Octubre del 2005, para conocer el comportamiento de las reacciones adversas a los antirretrovirales y evaluar las estrategias de vigilancia farmacológica. Se atendieron 4043 pacientes de los cuales 2285 (56,5 %) recibieron tratamiento múltiple antirretroviral. Se observaron efectos adversos menores, usualmente a corto plazo y transitorio, en el 45 % de los casos (1029 pacientes). Se presentó toxicidad hematológica y hepática relevante, potencialmente letal, sólo en 11 y 15 casos respectivamente, con evolución satisfactoria después de su atención. Se halló que la neurotoxicidad ligera moderada fue frecuente (159 casos: 7 %) y que 6 pacientes desarrollaron severa reacción de hipersensibilidad, 5 de los cuales se recuperaron satisfactoriamente y sólo 1 falleció. Otras complicaciones a largo plazo, como la lipodistrofia y la acidosis láctica, se presentaron solo fortuitamente. Se concluyó que las reacciones adversas menores fueron frecuentes, y que predominaron las neuropsiquiátricas y las gastrointestinales. La toxicidad letal severa a los antirretrovirales fue baja por la vigilancia farmacológica. ⁽⁶⁾

En un estudio observacional descriptivo transversal que se realizó con un total de 407 varones homosexuales seleccionados aleatoriamente entre los 14724 sujetos que acudieron al Centro Sanitario Sandoval (CSS) entre Enero de 2002 y Abril de 2005, para realizar diagnóstico de infección VIH por su práctica de riesgo y recibir educación sanitaria o bien para seguimiento de la infección ya diagnosticada previamente. Se observó un discreto aumento de los triglicéridos en los pacientes VIH (+) sin embargo, éste no llegó a alcanzar el nivel de significación. No debemos olvidar que ninguno de

nuestros pacientes seropositivos se encontraba en fase de Sida, y casi el 90% se encontraban en los dos estadios más precoces de la enfermedad (A1 y A2). En cuanto al colesterol, se ha puesto de manifiesto un descenso del mismo en los pacientes seropositivos respecto de los sujetos seronegativos. ⁽¹⁸⁾

Un estudio sobre ampliación del acceso a la terapia antirretroviral en Chile, refleja que la optimización en ésta ha sido la siguiente: En 1992 inicio de monoterapia, en 1997 de la biterapia y en 1999 de la triterapia. En el año 2002 se controlaban en el sector público 5,080 personas infectadas por VIH y en diciembre de ese año ya se alcanzó 91,2% de cobertura con triterapia para quienes la necesitaron. El impacto positivo de este programa se ha reflejado en la reducción en 39% de las hospitalizaciones, el acceso creciente a las determinaciones periódicas de CD4 y carga viral, el retraso en la aparición de SIDA y una disminución de las muertes causadas por esta enfermedad. ⁽¹⁹⁾

Un estudio publicado en la Revista de la Sociedad Internacional de Neuropsicología en el 2002 determinó que la incidencia de desórdenes del comportamiento eran más altos en los VIH positivos que en los negativos. También se encontró que aquellas que no estaban tomando TARGA tenían una incidencia dos veces mayor de poder tener un impedimento neuropsicológico. ⁽¹⁷⁾

Según un estudio suizo realizado en el año 2001, sobre efectos adversos de los antirretrovirales, un 47% de los pacientes tratados sufren efectos clínicos adversos y un 27% alteraciones de laboratorio, siendo el 9 y 16% de ellos respectivamente de grado importante. La toxicidad es la primera causa de interrupción y modificación del TARGA, superando al fracaso virológico y a la falta de adherencia. En un ensayo realizado por Riesler y cols., de entre los pacientes con infección por el VIH y tratamiento antirretroviral, 11,4 % pacientes/año presentan efectos adversos grado 4 (riesgo vital); entre los más frecuentes están las alteraciones hepáticas, seguidas de neutropenia, anemia y alteraciones cardiovasculares. ⁽²⁰⁾

Anderson K, Bailey S. entre 1994 al 2001 estudiaron 1716 pacientes positivas en clínicas en Brooklyn, Bronx, Chicago, Los Ángeles, San Francisco, y Washington D.C. encontraron después de controlar otros factores incluyendo el conteo de células CD4, la carga viral, y el uso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) que la incidencia de muerte es 1.7 veces mayor en los pacientes que presentaban una depresión crónica comparada a los que no la presentaban. El estudio encontró también que los pacientes VIH positivos que fallecieron habían mantenido una depresión severa el año antes de su muerte. Significa que el diagnosticar oportunamente la depresión y tratarla adecuadamente mejora la adherencia al tratamiento lo que influye en mejorar el pronóstico de los usuarios. ⁽¹⁷⁾

En un estudio de 146 pacientes con infección por el VIH, menos de 100/106 linfocitos CD4 y serología positiva para citomegalovirus (CMV) fueron incluidos en el período entre diciembre de 1997 y octubre de 1998, se concluye que los linfocitos CD4, CD8 y el TARGA son los principales factores asociados a progresión de la infección avanzada por el VIH, pero el principal factor asociado a mortalidad es la viremia por CMV. ⁽²¹⁾

En un estudio, Chen et al determinaron la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) y su asociación con el TARGA, identificando 15 pacientes con enfermedad de Graves, luego de un seguimiento de 17 meses de TARGA. El grupo de pacientes con hipertiroidismo presentó menor conteo de CD4 de inicio comparado con el grupo control que no desarrolló hipertiroidismo. La incidencia de hipotiroidismo e hipertiroidismo se incrementa luego del inicio de TARGA seguido de 0,4 en la fase pre-TARGA a 10,7 y 3,4 respectivamente en el período post-TARGA, asociando el desarrollo de hipertiroidismo con el uso de inhibidores de proteasa. ⁽²²⁾

Un estudio de 915 eventos adversos que ocurrieron en 755 pacientes que recibían TARGA identificó hepatotoxicidad severa en 26 (3.4%) de ellos siendo uno de los factores de riesgo la presencia de hepatitis viral crónica (incluyendo HBV y HCV) y confirmado el diagnóstico por estudio histológico. La hepatotoxicidad está asociada a esquemas de TARGA que contienen Nevirapina, Efavirenz, Didanosina, Zalcitabina,

Ritonavir o Saquinavir. Sin embargo, la discontinuación de TARGA puede asociarse con un rebote de la replicación de HBV en pacientes con coinfección HBV-VIH quienes reciben esquemas basados en Lamivudina o Tenofovir. En estos casos podría considerarse continuar con monoterapia para HBV con uno de estos dos agentes. Por otro lado, se considera que en cerca del 10% de pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con esquemas que contienen Lamivudina, puede verse replicación viral persistente de HBV. ⁽²²⁾

Otro estudio retrospectivo realizado en 47 pacientes consecutivos en el Hospital Universitario La Fe Valencia, sobre factores asociados con fracaso virológico con IP (inhibidores de la proteasa) a quienes se realizó un análisis genotípico del VIH se determinó la prevalencia de resistencia genotípica a estos fármacos y se comparó la frecuencia de diversas variables demográficas, clínicas y analíticas en los pacientes con y sin resistencia frente a estos fármacos. Los pacientes tratados con pautas antirretrovirales de actividad subóptima antes del inicio del TARGA pueden tener un mayor riesgo de desarrollar resistencia genotípica a los IP. ⁽²³⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes de la terapia antirretroviral en pacientes VIH/SIDA de la clínica de Infectología del HEODRA en el período comprendido de Enero 2009 a Diciembre 2010?

JUSTIFICACION

En Nicaragua, a pesar de existir una política nacional de acceso universal al TARGA, hay pocos estudios clínicos al respecto. La presente investigación se desarrolló con la finalidad de promover como una necesidad, la vigilancia epidemiológica en el manejo de pacientes VIH con TARGA, para que el médico identifique previamente la aparición de reacciones adversas medicamentosas (RAM), así como los factores asociados a éstas y optar por una mejor elección de la terapia inicial que se adapte cada vez más a las características de cada paciente, logrando con ello una mejor adherencia al tratamiento.

De esta manera, se mejorará la calidad de atención y por lo tanto de vida de los pacientes al disponer de otras opciones farmacológicas y no farmacológicas, que contribuirán a reducir la mortalidad de la población VIH positiva por RAM o por complicaciones de las mismas.

OBJETIVOS

GENERAL:

Identificar las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes de la terapia antirretroviral en pacientes VIH/SIDA de la clínica de Infectología del HEODRA en el período comprendido de Enero 2009 a Diciembre del 2010.

ESPECIFICOS:

- Describir las características clínicas y sociodemográficas en los pacientes VIH/SIDA.
- Describir los diferentes esquemas de antirretrovirales empleados en la población de estudio.
- Identificar las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes de la terapia antirretroviral en pacientes VIH/SIDA.
- Determinar los factores asociados a la presencia de reacciones adversas medicamentosas con el uso de la terapia antirretroviral en pacientes VIH/SIDA.
- Identificar las complicaciones más frecuentes de las reacciones adversas medicamentosas presentadas con el uso de la terapia antirretroviral de los pacientes en estudio.

MARCO TEORICO

El Sida consiste en la incapacidad del sistema inmunitario para hacer frente a las infecciones y otros procesos patológicos y se desarrolla cuando el nivel de Linfocitos T CD4 desciende por debajo de 200 células por mililitro de sangre. Normalmente, los glóbulos blancos y anticuerpos atacan y destruyen a cualquier organismo extraño que entra al cuerpo humano. Esta respuesta es coordinada por un tipo de células llamados linfocitos CD4. Desafortunadamente, el VIH ataca específicamente a las células que expresan el receptor CD4, una de las más importantes son los linfocitos T CD4+ y entra en ellos. Una vez dentro, el virus transforma su material genético de cadena simple (ARN) a uno de cadena doble (ADN) para incorporarlo al material genético propio del huésped (persona infectada) y lo utiliza para replicarse o hacer copias de sí mismo. Cuando las nuevas copias del virus salen de las células a la sangre, buscan a otras células para atacar mientras, las células de donde salieron mueren. Este ciclo se repite una y otra vez. Para defenderse de esta producción de virus, el sistema inmune de una persona produce muchas células CD4 diariamente. ⁽²⁴⁾

Paulatinamente el número de células CD4 disminuye, por lo que la persona sufre de inmunodeficiencia lo cual significa que la persona no puede defenderse de otros virus, bacterias, hongos y parásitos que causan enfermedades, lo que deja a la persona susceptible de sufrir enfermedades que una persona sana sería capaz de enfrentar, como la neumonía atípica y la meningitis atípica. Estas enfermedades son principalmente infecciones oportunistas. Dado que el organismo posee mecanismos de control de crecimiento celular dependiente de células CD4, la destrucción progresiva de estas células ocasionará que estos mecanismos no sean adecuadamente regulados, lo que origina en consecuencia la presencia de algunas neoplasias (cáncer) que no ocurrirían en personas sanas. El VIH además, es capaz de infectar células cerebrales causando algunas afecciones neurológicas. ⁽²⁵⁾

VIAS DE TRANSMISION DEL VIH-SIDA

Existen tres únicas vías de transmisión demostradas:

- 1. Transmisión sexual:** Es en el momento actual la vía más frecuente de transmisión de la infección. Se produce como consecuencia de la exposición a través de una práctica sexual (vaginal, anal u oral) con el semen, la sangre o secreciones vaginales de una persona portadora del VIH (infectada). El riesgo de transmisión de VIH por un episodio de exposición sexual es variable según el tipo de práctica sexual.
- 2. Transmisión parenteral:** Por exposición a sangre, sus derivados o tejidos trasplantados. Esto puede originarse por transfusiones o trasplantes sin control sanitario adecuado (excepcional en la actualidad) o por compartir agujas, jeringuillas u otros utensilios utilizados en el proceso de preparación y administración de la droga, contaminados con sangre de un portador.
- 3. Transmisión vertical (perinatal):** De madre infectada a su hijo durante el embarazo, el parto, o la lactancia. ⁽²⁶⁾

Tabla 1. Riesgo de contagio según el tipo de exposición.	
Tipo de exposición	Riesgo estimado de contagio
Transfusión una unidad sangre	90-100%
Percutáneo (sangre)	0.3%
Mucocutáneo (sangre)	0.09%
Coito anal receptivo	1-2%
Coito anal activo	0.06%
Coito vaginal (mujer)	0.1-0.2%
Coito vaginal (hombre)	0.03-0.14%
Sexo oral a hombre	0.06%
Mujer-mujer urogenital	Sólo 4 casos registrados
Compartir material de inyección	0.67%
Vertical (sin profilaxis)	24%
Modificado de Fisher. Int J STD AIDS 2006 (UK guidelines).	

Las pruebas rápidas permiten obtener los resultados rápidamente, en aproximadamente 20 minutos. Estas pruebas pueden utilizar la sangre venosa o de una punción digital, o bien líquido oral para buscar la presencia de anticuerpos frente al VIH. Así como es necesario para todas las pruebas de detección, un resultado positivo de una prueba rápida del VIH debe ser confirmada por una prueba posterior antes de que se haga un diagnóstico definitivo de infección. La realización de la serología frente al VIH está indicada en: ^(27, 28)

1. Detección de conductas de riesgo:

- Relaciones sexuales sin protección con una persona seropositiva.
- Consumo de drogas vía parenteral por compartir el material de inyección para inyectarse drogas.
- Relaciones sexuales sin protección con una persona que sea consumidor de drogas por vía parenteral.

- Relaciones sexuales sin protección, esporádicas o no, con personas de las que se desconoce el estado serológico.
- Personas que ejercen la prostitución. (29, 30, 31, 32)

2. Sospecha clínica:

- Infecciones de transmisión sexual, incluyendo la enfermedad pélvica inflamatoria.
- Lesiones mucocutáneas severas o recurrentes (dermatitis seborreica, herpes simple, herpes zóster, condilomas acuminados, leucoplasia oral vellosa, candidiasis (oral y vulvovaginal persistente o con mala respuesta al tratamiento).
- Tuberculosis.
- Fiebre prolongada, sudor nocturno y pérdida de peso inexplicable.
- Linfadenopatía generalizada persistente.
- Displasia cervical moderada/grave o carcinoma in situ.
- Neumonía bacteriana a repetición.
- Diarrea persistente.
- Alteraciones hematológicas no explicables por otras causas. (29, 30, 31, 32)

3. Otras situaciones:

- Mujer gestante o con deseo de embarazo incluyendo su pareja.
- Por iniciativa del paciente: Aunque no se identifique una indicación clara para solicitarla (la petición de la prueba puede deberse a una conducta de riesgo no expresada por el paciente).
- Bancos de sangre.
- Donación de órganos.

Actualmente se sigue utilizando la clasificación de los CDC de 1993 que clasifica a los pacientes según los datos clínicos (categoría clínica) y el número de linfocitos CD4 (categoría inmunológica). No se considera la carga viral (dada la antigüedad de la clasificación), a pesar de ser un parámetro importante tanto para el pronóstico, como para el inicio y seguimiento del tratamiento antirretroviral (Tabla 2) (29, 30, 31, 32)

Tabla 2. Clasificación mixta (clínica e inmunológica) de los pacientes con VIH/SIDA.

Estadíos clínicos			
Categorías inmunológicas	A	B	C
1. >500 CD4 ó CD4 >29%	A1	B1	C1
2. 200-499 CD4 ó CD4 14-28%	A2	B2	C2
3. <200 CD4 ó CD4 <14%	A3	B3	C3
Todas las categorías son excluyentes y el paciente debe clasificarse en la más avanzada posible. La categoría C es considerada como sida en Europa. En USA además de éstas se considera sida a las categorías A3 y B3.			

Categorías clínicas:

- **Categoría A:** Se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente (LGP).
- **Categoría B:** Se aplica a los pacientes que presentan o han presentado enfermedades relacionadas con VIH (no pertenecientes a la categoría C) cuyo manejo o tratamiento puedan verse complicados debido a la presencia de la infección por VIH. Como ejemplo podemos tener las siguientes patologías:

1. Angiomatosis bacilar.
2. Candidiasis oral (muguet).
3. Candidiasis vulvo-vaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento.
4. Displasia cervical (moderada o grave) o carcinoma in situ.
5. Fiebre (>38,5 °C) o diarrea de más de un mes de evolución.
6. Leucoplasia oral vellosa.
7. Herpes zóster (2 episodios o 1 episodio que afecte a más de un dermatoma).
8. Púrpura trombocitopénica idiopática.
9. Listeriosis.

10. Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo si se complica con absceso tuboovárico.
 11. Neuropatía periférica.
 12. Otras complicaciones menores asociadas a la infección VIH-1. (29, 30, 31, 32)
- **Categoría C:** Se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de Sida cuando el paciente tiene una infección por el VIH bien demostrada y no existen otras causas de inmunodeficiencia que puedan explicarla:
 1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.
 2. Candidiasis esofágica.
 3. Carcinoma de cérvix invasivo.
 4. Coccidiomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
 5. Criptococcosis extrapulmonar.
 6. Criptosporidiosis, con diarrea de más de un mes de evolución.
 7. Infección por citomegalovirus de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos en un paciente de más de un mes de edad.
 8. Retinitis por citomegalovirus.
 9. Encefalopatía por VIH.
 10. Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración que afecten a pacientes de más de un mes de edad.
 11. Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
 12. Isosporidiasis crónica (más de un mes).
 13. Sarcoma de Kaposi.
 14. Linfoma de Burkitt o equivalente.
 15. Linfoma inmunoblástico o equivalente.
 16. Linfoma cerebral primario.
 17. Infección por *M. Avium-intracelulare* o *M. Kansasii* diseminada o extrapulmonar.

18. Tuberculosis pulmonar.
19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
20. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar.
21. Neumonía por *Pneumocystis Jiroveci* (anteriormente *P. carinii*).
22. Neumonía recurrente.
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferente a *S. Typhi*.
25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de un mes de edad.
26. Wasting Syndrome. (29, 30, 31, 32)

OBJETIVOS DEL TARGA:

Los objetivos que deben perseguirse al iniciar el TARGA son los siguientes:

- 1.- Preservación de la función inmune.
- 3.- Mejoría de la calidad de vida.
- 4.- Reducción de la morbi-mortalidad asociada a la infección por el VIH.

Las metas concretas se pueden resumir en:

1.- Viroológicas:

Máxima supresión de la carga viral (CV) por el tiempo máximo posible intentando alcanzar niveles indetectables en sangre (< 50 copias/ml).

2.- Inmunológicas:

Restaurar y/o preservar la función inmune y por lo tanto aumentar el conteo de linfocitos CD4+.

3.- Clínicas:

Mejorar la calidad de vida, reducir la ocurrencia de infecciones oportunistas y lograr la reincorporación del sujeto al entorno laboral, social y familiar.

4.- Epidemiológicas:

Reducir la mortalidad y morbilidad relacionada al VIH.

5.- Reducción de costos económicos.

6.- Prevención: Son todas aquellas acciones que se dirigen para prevenir y reducir el riesgo de exposición a infecciones oportunistas en personas viviendo con VIH las cuales varían de acuerdo con el riesgo de infección del lugar donde viven. (26, 33, 34, 35)

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:

Siguiendo las recomendaciones del GESIDA-Plan Nacional del Sida de enero de 2011 se plantean algunas consideraciones generales sobre el tratamiento antirretroviral:

1. Actualmente el TARGA con combinaciones de al menos tres fármacos constituye el tratamiento de elección de la infección por VIH ya que contribuye a retrasar la progresión clínica, a disminuir los ingresos hospitalarios y los costos asociados y a aumentar significativamente la supervivencia
2. La adherencia al TARGA juega un papel primordial en el inicio y en la duración de la respuesta antiviral por lo que es imprescindible que se lleven a cabo en todos los centros y niveles asistenciales estrategias para mejorarla, mediante una estrecha colaboración entre todos los profesionales sanitarios implicados.
3. La situación clínica, la cifra de linfocitos CD4 y la carga viral plasmática (CVP) son los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas y monitorizar la efectividad del TARGA. Los linfocitos CD4 y la CVP son los parámetros imprescindibles para la toma de decisiones. Ambos son factores predictores independientes de la progresión de la enfermedad y de la aparición de enfermedades que en principio no se creían relacionados con el VIH. Además, la primera indica el riesgo de padecer eventos oportunistas y señala el momento de iniciar las profilaxis de las infecciones oportunistas. Existe una buena correlación entre las respuestas virológica, inmunológica y clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso en la progresión y aumento de supervivencia).
4. El objetivo del tratamiento en los pacientes que no han recibido TARGA debe ser disminuir la carga viral plasmática (CVP) del RNA del VIH-1 por debajo de

los límites de detección de los métodos comerciales actualmente disponibles (<50 copias/ml) durante el mayor tiempo posible.

5. La toxicidad a medio y largo plazo de los antirretrovirales es un factor limitante del TARGA y obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas que mantengan la potencia antiviral y limiten o eliminen esos efectos secundarios.
6. La aparición de resistencias es un fenómeno inevitable cuando el VIH se expone a la presión selectiva de uno o más fármacos que no consiguen suprimir la replicación viral. La supresión absoluta de la replicación viral con el TARGA es el único modo de prevenir o retrasar el desarrollo de resistencias.
7. La adherencia al TARGA es un factor muy importante ya que es clave para que la eficacia de éste se mantenga en el tiempo. Para potenciarla se deben seguir una serie de recomendaciones:
 - Antes de iniciar el TARGA se debe preparar al paciente, identificar y corregir las causas que pueden limitar su adherencia. Si el paciente no está preparado, en general es mejor retrasar el inicio de éste.
 - Una vez iniciado el TARGA se recomienda efectuar un primer control a las 2-4 semanas para corregir los factores inherentes al tratamiento o del propio paciente que puedan limitarla. (26, 33, 34, 35)

INDICACIONES PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO:

1.- Pacientes sintomáticos:

Todo paciente con diagnóstico establecido de VIH o Sida (lo cual se define como cualquier condición que reúna los criterios de categoría A3, B3 o C1, C2, C3). Todos estos pacientes deben ser tratados con TARGA.

El inicio temprano del TARGA en el síndrome retroviral agudo (infección sintomática), ha supuesto los siguientes beneficios teóricos:

- a) Supresión de la máxima replicación viral inicial.
- b) Reducción de la severidad de la infección aguda.
- c) Alteración del “set point” inicial (período inicial de estabilización) el cual afecta la tasa de progresión.
- d) Prevención de la función inmune del sujeto.
- e) Posiblemente reducción de la tasa de mutación viral.

2.- Pacientes asintomáticos (con conteo de linfocitos totales, CD4+ y CV):

Actualmente, no se ha demostrado beneficio al iniciar tratamiento en las personas con conteo celular CD4+ mayores de 500 células. El consenso de los expertos sugiere iniciar tratamiento cuando el conteo de linfocitos CD4+ es igual o menor a 500 células/mm³. (26, 33, 34, 35)

Tabla 3. Indicaciones de tratamiento antirretroviral en pacientes asintomáticos con infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana.		
Linfocitos CD4		Nivel evidencia
<350	Recomendar	A
350-500	Recomendar salvo determinadas situaciones*	B
>500	Diferir en términos generales. Considerar en determinadas ocasiones**	B
* Número de CD4 estable, CVP baja, poca predisposición del paciente al TARV. ** Cirrosis hepática, hepatitis crónica por VHC, hepatitis B que requiera tratamiento, CV > 10 ⁵ copias/ml, proporción de CD4 < 14%, edad > 55 años, riesgo cardiovascular elevado, nefropatía por VIH, parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión.		

En ausencia de carga viral y conteo de linfocitos CD4+ el tratamiento sólo se puede iniciar cuando el paciente manifieste enfermedades defintorias (B ó C). El inicio temprano del tratamiento se puede lograrse si se cuenta con las pruebas necesarias

(CD4+ y CVP). Debe entenderse que la determinación de linfocitos CD4+ y de CV, lejos de incrementar gastos de atención, logra optimizar el tratamiento, disminuyendo además los costos y las complicaciones por continuar un tratamiento ineficaz. Sin embargo, cuando no disponemos de métodos para la determinación de linfocitos CD4+, la OMS en sus directrices terapéuticas para la expansión del tratamiento antirretroviral en entornos con recursos limitados, recomienda ofrecer tratamiento a los pacientes en estadio II al IV de la clasificación de la OMS.

Estadio clínico I

1. Infección primaria.
2. Asintomático.
3. Linfadenopatía generalizada persistente y/o escala de funcionamiento 1, asintomático con actividad normal.

Estadio clínico II

1. Pérdida de peso < 10%.
2. Manifestaciones mucocutáneas menores (dermatitis seborreica, prurito, onicomicosis, úlceras orales recurrentes, queilitis angular).
3. Infecciones a Herpes zoster, en los últimos 5 años.
4. Infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio superior y/o escala del funcionamiento número 2, sintomático con actividad normal.

Estadio clínico III

1. Pérdida de peso > 10%.
2. Diarrea inexplicada >1 mes.
3. Fiebre prolongada (intermitente o constante) inexplicada >1 mes.
4. Candidiasis oral.
5. Leucoplasia pilosa oral.
- 6 Tuberculosis pulmonar en el último año.
7. Infecciones bacterianas graves (neumonía, piomiositis) y/o escala de funcionamiento número 3, encamado <50% del día en el último mes.

Estadío clínico IV

1. Síndrome desgaste ("wasting syndrome").
2. Toxoplasmosis cerebral.
3. Criptosporidiosis con diarrea > 1 mes.
4. Isosporidiosis con diarrea > 1 mes.
5. Criptococcosis extrapulmonar.
6. Cualquier micosis endémica diseminada (histoplasmosis, paracoccidioidomicosis).
7. Candidiasis del esófago, tráquea, bronquios o pulmones.
8. Citomegalovirus (CMV) de cualquier órgano.
9. Retinitis asociada a CMV.
10. Infección a Herpes simple, mucocutáneo > 1 mes, o visceral con cualquier duración.
11. Septicemia por Salmonella Typhy.
12. Tuberculosis pulmonar.
13. Tuberculosis extra pulmonar o diseminada.
14. Infección por M. Avium - intracellulare o kansasii diseminada o extra pulmonar.
15. Infección por otras mico bacterias, diseminada o extra pulmonar.
16. Neumonía por Pneumocystis carinii.
17. Neumonía recurrente.
18. Sarcoma de Kaposi.
19. Linfoma de Burkitt o equivalente.
20. Linfoma inmunoblástico o equivalente.
21. Linfoma cerebral primario.
22. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
23. Encefalopatía por VIH (b) escala de funcionamiento número 4, encamado 50% del día en el último mes.
24. Carcinoma invasivo de cuello uterino. ^(31, 35)

CRITERIOS DE INICIO DE TARGA: Guías USA 2008.

Condición clínica/recuento CD4:

- Enfermedad por VIH sintomático.
- Asintomático, $CD4 + < 350 \text{ cel./mm}^3$.
- Considerar inicio de TAR con $CD4 + > 350 \text{ cel./mm}^3$ en:
 - ✓ Prevención de transmisión madre-hijo.
 - ✓ Relación serodiscordante.
 - ✓ Carga viral $> 100,000 \text{ copias/mL}$.
 - ✓ Declinación de los $CD4+ > 100 \text{ céls/mm}^3/\text{año}$.
 - ✓ Infección por HCV o HBC.
 - ✓ Enfermedad cardiovascular.
 - ✓ VIH asociado a nefropatía.

CRITERIOS DE INICIO DE TARGA: Guías Europeas EACS-BHIVA 2008.

- VIH sintomático o SIDA activo.
- Infección oportunista.
- Conteo de $CD4+ < 350 \text{ céls/mm}^3$.
- Conteo de $CD4+$ de $350-500 \text{ céls/mm}^3$ con HIV-1 RNA $> 100,000 \text{ copias/mL}$, declinación de $CD4+ > 50-100 \text{ céls/mm}^3/\text{año}$, edad $> 55 \text{ años}$, o coinfección por HCV.
- Conteo de $CD4+$ de $350-500 \text{ céls/mm}^3$ con coinfección por HBV si el tratamiento para HBV está indicado, coinfección con HCV si el tratamiento para HCV está diferido, porcentaje bajo de CD4 ($< 14\%$), o riesgo cardiovascular alto.
- Infección documentada por VIH y condición definitoria de SIDA.
- Considerar de manera individual casos con $CD4+$ entre 350 y 500 con CV mayores de $100,000 \text{ copias/mL}$.

Las guías del 2006 recomiendan que el tratamiento antirretroviral debe iniciarse para todos los pacientes con enfermedad clínica avanzada y/o $CD4^+ \leq 200$ céls/mm³.

Las recomendaciones del 2009 promueven el tratamiento temprano para todos los pacientes cuando sus $CD4^+$ disminuyen a 350 céls/mm³ o menos ^(36, 37).

INDICACIONES PARA EL INICIO DE TARGA SEGÚN LINEAMIENTO DE API EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH-1.

Categoría clínica	CD4+	CVP	Recomendación
Infección aguda	Cifra indistinta	Cualquier valor	No tratamiento
Infección crónica asintomática	> 350	<100,000 copias/mL	Diferir tratamiento Vigilar cada 3 meses
	> 350	>100,000 copias/mL	Ofrecer tratamiento
	< 350	Cualquier valor	Tratamiento
Infección crónica sintomática	Cualquier valor	Cualquier valor	Tratamiento ⁽³⁸⁾

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL: Guías Europeas 2008.

Esquema	EACS 2008^[1]	BHIVA 2008^[2]
Recomendado:		
ITRNN	EFV,* NVP [†]	EFV*
IP	FPV/RTV, LPV/RTV, SQV/RTV, ATV/RTV	N/A
ITRAN	ABC/3TC, [‡] TDF/FTC	ABC/3TC, [‡] TDF/FTC
Alternativo:		
ITRNN	N/A	N/A
IP	DRV/RTV [§]	LPV/RTV, FPV/RTV, ATV/RTV, SQV/RTV
ITRAN	ZDV/3TC, ddI/3TC (FTC)	ZDV/3TC, ddI/3TC (FTC)

*Excepto en mujeres embarazadas o aquellas con alto potencial de embarazo. [†]Use con precaución en mujeres con CD4 > 250 y hombres > 400. [‡]Use con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular alto y/o pacientes con más de 100,000 copias/mL, contraindicado si HLA B*5701 es positivo. [§]Probablemente se cambie a categoría recomendada de primera línea aprobada por EMEA ^(36, 37)

RECOMENDACIONES DE API PARA INICIO DE TARGA 2008.

El tratamiento antirretroviral de inicio se recomienda a base de: TENOFOVIR + EMTRICITABINA + EFAVIRENZ.

En caso de una mujer en edad reproductiva se recomienda: TENOFOVIR + EMTRICITABINA + LOPINAVIR + RITONAVIR.

Consideraciones importantes:

- Procurar FTC + TDF co-formulada con EFV.
- Disponer de medicamentos opcionales:
 - ✓ Nevirapina para sustituir por EFV.
 - ✓ AZT + 3TC para sustituir por FTC y TDF.
 - ✓ LPV/RTV en caso de imposibilidad de usar ITRNN.
 - ✓ En caso de mujer con potencial reproductivo sustituir LPV/RTV por Nevirapina si CD4+ son menores de 250 o por Atazanavir o Saquinavir.

RECOMENDACIONES OMS NOVIEMBRE 2009:

- AZT + 3TC + EFV
- AZT + 3TC + NVP
- TDF + 3TC + EFV
- TDF + 3TC + NVP ⁽³⁹⁾

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE LAS GUIAS NACIONALES DE TARGA EN NICARAGUA

Situación clínica		Primera alternativa	Segunda alternativa
CD4>350	> 100,000 copias/ml	TDF + FTC + EFV o NVP AZT + 3TC + EFV o NVP	ABC + 3TC + ATV/r o LPV/r o SQV/r ddl + 3TC o FTC + ATV/r o LPV/r o SQV/r
CD4+ 200-350 sin evidencia de enfermedad clínica avanzada		TDF + FTC + EFV o NVP AZT + 3TC + EFV o NVP	ABC +3TC + ATV/r o LPV/r o SQV/r ddl + 3TC o FTC + ATV/r o LPV/r o SQV/r
CD4+ < 200 ó evidencia clínica de enfermedad avanzada		TDF + FTC + LPV/r AZT + 3TC + LPV/r	ABC +3TC + EFV o NVP ddl + 3TC + EFV o NVP ABC +3TC + SQV/r o ATV/r ddl + 3TC o FTC + SQV/r o ATV/r
En caso de mujeres con potencial reproductivo		AZT + 3TC + LPV/r	AZT + 3TC + NVP o SQV/r o ATV/r ⁽³⁸⁾

RECOMENDACIONES PARA INICIAR EL TARGA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS CON INFECCIÓN CONFIRMADA POR VIH:

a) Es aconsejable utilizar el recuento de linfocitos T CD4+ a modo de guía para establecer la necesidad de tratamiento inmediato, por ejemplo la TB pulmonar puede sobrevenir con cualquier cifra de linfocitos T CD4 + y otras afecciones pueden deberse a causas distintas al VIH (por ejemplo diarrea crónica y fiebre prolongada).

b) Se ha determinado con qué concentración exacta de linfocitos CD4 + 499 - 200 células se debe dar comienzo al tratamiento.

c) La recomendación de iniciar el tratamiento antirretroviral en todos los pacientes con enfermedad en estadio III, independientemente del recuento de linfocitos totales. ^(31, 32)

INDICACIONES PARA EL CAMBIO DE TRATAMIENTO:

a) Falla al tratamiento:

- Progresión clínica de la enfermedad (por lo menos 3 meses después de estar con TARGA), incluyendo la aparición de enfermedades oportunistas nuevas o la reaparición de las ya existentes u otra condición definitoria de Sida, exceptuando el “síndrome de reconstitución inmune”.

b) Fracaso inmunológico:

- Una disminución del número de linfocitos CD4+ hasta un nivel igual o inferior a la cifra pre terapéutica inicial, en ausencia de otra infección concomitante que explique dicha disminución transitoria.

- Descenso del 50% de la cifra de CD4+ por debajo del recuento máximo alcanzado durante el tratamiento, en ausencia de infección concomitante que explique dicha disminución transitoria.

- Ausencia de incremento de 25-50 células/mm³ por arriba del conteo basal de CD4+ durante el primer año de TARGA.

c) Falla virológica ocurre cuando:

- No se ha alcanzado una disminución de carga viral menor de 400 copias/ml a los 6 meses y menos de 50 copias/ml a los 11 meses de iniciado el TARGA.
- El paciente con una CVP indetectable (< 50 copias/ml por PCR) vuelve a ser detectable con una carga viral mayor de 10,000 copias/ml por PCR, 4 a 6 meses después de haber iniciado el tratamiento, en ausencia de factores que pueden incrementar la carga viral.

d) Toxicidad inaceptable, intolerancia o falta de apego:

Una vez establecida la causa, existen diversas estrategias de cambio de tratamiento antirretroviral (ARV), según sea el requerimiento de acuerdo a lo previamente expuesto:

SUSTITUCION:

Consiste en el cambio único de un componente del esquema ARV establecido por toxicidad específica, conservando el resto del esquema sin modificaciones.

INTENSIFICACION:

Consiste en adicionar un fármaco al esquema ARV previo. Deberá considerarse únicamente cuando se quiera potenciar el efecto del esquema recibido y no exista evidencia de resistencia a los ARV o problemas de apego.

CAMBIO TOTAL:

Cuando existe falla virológica, clínica o inmunológica sostenida. No existe mucha información que defina cuáles son los esquemas más recomendables cuando ha fallado un esquema en particular, la mayor parte de los cambios se basan en los siguientes principios:

- a) Cambio total de esquema por nuevos fármacos ARV.
- b) Incrementar la potencia del esquema.
- c) No usar medicamentos con resistencia cruzada.

Antes de cualquier cambio es muy importante valorar aspectos relacionados con:

- 1) Mal apego (Adherencia).
- 2) Reacciones adversas.
- 3) Interacciones medicamentosas.
- 4) Inadecuada dosificación de los fármacos utilizados. ^(31, 35)

INTERRUPCIÓN DEL TARGA:

El médico especialista podrá interrumpir temporalmente el TARGA si se presentan:

- Interacciones farmacológicas.
- Reacciones adversas severas.
- Primer trimestre del embarazo, si así lo decide la paciente de mutuo acuerdo con el médico especialista. ⁽³⁵⁾

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS MÁS IMPORTANTES:

Al prescribir el TARGA deben tomarse en consideración las interacciones entre los mismos ARV como la de otros medicamentos utilizados en la práctica clínica cotidiana. De los fármacos recomendados, 5 son sustratos del citocromo P450 (ITRNN, IP) actuando ya sea como inhibidores competitivos o como inductores enzimáticos. Algunos fármacos no ARV empleados con relativa frecuencia en los pacientes VIH/SIDA están involucrados en interacciones mediadas por citocromo P450, tales como rifampicina, rifabutina (no existente en Nicaragua, ambos inductores), ketoconazol, itraconazol, fluconazol, claritromicina y eritromicina (inhibidores). La administración combinada de algunos ARV puede aprovechar las interacciones farmacocinéticas por los beneficios que aportan a la biodisponibilidad de los mismos (IP reforzados).

Deberán evitarse algunos agentes que provocan interacciones potencialmente peligrosas como el astemizol, terfenadina, cisapride, ergotamina y benzodiacepinas de larga duración. ^(40, 41, 42)

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS FARMACOS ANTIRRETROVIRALES:

Este factor debe fundamentalmente tomarse en cuenta en el seguimiento de los pacientes, a los que se les debe informar de los riesgos potenciales del tratamiento con ARV. Uno de ellos es la redistribución de grasa corporal, así como las anomalías del colesterol y/o los triglicéridos.

El síndrome lipodistrófico consiste en la alteración central y periférica de la distribución del tejido adiposo y se caracteriza por atrofia facial, glútea y de extremidades, con acumulación de grasa en el abdomen, en cuello o mamas. Estas alteraciones pueden ocurrir tanto en pacientes tratados con IP como en aquellos manejados con otro tipo de ARV. Otros trastornos reportados en la literatura incluyen la toxicidad mitocondrial que se manifiesta en erupciones cutáneas, alteración de las pruebas hepáticas, pancreatitis, neuropatía periférica, trastornos gastrointestinales, anemia, neutropenia, diabetes. ^(34, 35)

Fármacos Antirretrovirales (FARV):

Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos:

- o Didanosina (ddl) / (Videx®).
- o Estavudina (d4T) / (Zerit®).
- o Lamivudina (3TC) / (Epivir®, Lamivudina Normon®).
- o Zalcitabina (ddC) / (Hivid®) (ya no se comercializa por toxicidad).
- o Zidovudina (AZT) / (Retrovir®, Zidovudina Combinopharm®).
- o Abacavir (ABC) / (Ziagen®).
- o Emtricitabina (FTC) / (Emtriva®).

Asociaciones:

- AZT 300 mg + 3TC 150 mg / (Combivir®).
- AZT 300 mg + 3TC 150 mg + ABC 300 mg / (Trizivir®).
- 3TC 300 mg + ABC 600 mg / (Kivexa®).
- FTC 200 mg + TDF 300 mg / (Truvada®).
- TDF 300 mg + FTC 200 mg + EFV 600 mg (Atripla®).

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos:

- o Efavirenz (EFV) / (Sustiva®).
- o Nevirapina (NVP) / (Viramune®).
- o Etravirina (ETV) / (Intelence®).

Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleótidos:

- o Tenofovir (TDF) / (Viread®).

Inhibidores de la proteasa (los más utilizados actualmente son atazanavir, darunavir y lopinavir):

- o Indinavir (IDV) / (Crixivan®).
- o Nelfinavir (NFV) / (Viracept®) (retirado del mercado en 2007).
- o Ritonavir (RTV) / (Norvir®).
- o Saquinavir (SQV) / (Invirase®).
- o Amprenavir (APV) / (Agenerase®).
- o Lopinavir/ritonavir (LPV) / (Kaletra®).
- o Atazanavir (ATV) / (Reyataz®).

- o Fosamprenavir (FPV) / (Telzir®).
- o Tripanavir (TPV) / (Aptivus®).
- o Darunavir (DRV) / (Prezista®).

Inhibidores de la fusión:

- o Enfuvirtida (T-20) (ENF) / (Fuzeon®).

Inhibidores de la integrasa:

- o Raltegravir (RAL) / (Isentress®).

Inhibidores del correceptor CCR5:

- o Maraviroc (MVC) / (Celsentri®).

Los inhibidores de la TI bloquean esta enzima vírica, con lo que impiden la transcripción del RNA del virus a DNA y su incorporación posterior al DNA de la célula infectada.

Los inhibidores de la proteasa evitan la multiplicación del virus al bloquear dicha enzima.

Los inhibidores de la fusión se unen a la proteína gp41 de la envoltura evitando los cambios estructurales precisos para que el virus se una al linfocito CD4 anfitrión y así evita la penetración, infección y duplicación dentro del mismo.

Los inhibidores de la integrasa (enzima que cataliza el proceso de integración del ADN proviral en el genoma de la célula infectada uniendo los extremos del ADN viral al ADN de la célula) bloquean esta enzima impidiendo la replicación viral. El VIH entra en la célula diana por un mecanismo que incluye el reconocimiento del receptor CD4, seguido de la unión a uno de los correceptores CCR5 o CXCR4 y a continuación se produce la fusión de las membranas con paso del ARN del VIH a la célula invadida. Los antagonistas del CCR5 son fármacos que bloquean este receptor impidiendo la entrada del VIH en la célula. ⁽³¹⁾

INICIO DEL TARGA EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIH SIN TRATAMIENTO PREVIO:

Combinaciones preferentes de tratamiento antirretroviral en pacientes sin terapia previa:

- TDF/FTC/EFV
- TDF/FTC + DRV/r
- TDF/FTC + ATV/r
- TDF/FTC + RAL
- TDF/FTC + NVP
- TDF/FTC + LPV/r
- ABC/3TC + ATV/r
- ABC/3TC + LPV/r
- ABC/3TC + FPV/r
- TDF/FTC + SAQ/r
- ddI + 3TC + EFV
- AZT/3TC + EFV
- AZT/3TC + ABC (c/s TDF) ⁽²⁹⁾

Tabla 4. Toxicidad de cada familia de fármacos antirretrovirales.			
Familia	Toxicidad	Prevalencia	Clínica
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos o nucleótidos	Toxicidad mitocondrial	20-40%	✓ Neuropatía periférica ✓ Miopatía ✓ Cardiomiopatía ✓ Pancreatitis ✓ Hepatomegalia ✓ Esteatosis hepática ✓ Hepatitis ✓ Acidosis láctica ✓ Mielotoxicidad ✓ Alteración tubular proximal renal ✓ Lipoatrofia ✓ Hiperlipemia ✓ Resistencia insulínica
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos	Hipersensibilidad	10-20%	✓ Exantema generalizado ✓ Afectación multiorgánica ✓ Fiebre
Inhibidores de la proteasa	Hiperlipemia Resistencia a la insulina	25-50%	✓ Hipertrigliceridemia ✓ Hipercolesterolemia ✓ Diabetes mellitus ✓ Lipoacumulación intraabdominal

Inhibidores de la fusión	Inflamación dérmica local	60-70%	✓ Dolor ✓ Tumoración
Inhibidores de los receptores CCR5	Mecanismo desconocido	<2%	✓ Aumenta riesgo de infecciones respiratorias ✓ Aumenta riesgo de cardiopatía isquémica
Inhibidores de la Integrasa	Mecanismo desconocido	5-10%	✓ Elevación de CPK ⁽³¹⁾

Efectos adversos de los Inhibidores de la Transcriptasa Inversa.

Zidovudina (AZT):

- Mielosupresión
- Cefalea
- Mareo
- Intolerancia gastrointestinal
- Lipodistrofia
- Acidosis láctica
- Esteatosis hepática

Didanosina (ddl):

- Pancreatitis
- Hiperuricemia
- Neuropatía periférica
- Diarrea
- Náuseas
- Lipodistrofia
- Acidosis láctica
- Esteatosis hepática

Estavudina (d4T):

- Neuropatía periférica
- Pancreatitis
- Lipodistrofia
- Acidosis láctica
- Esteatosis hepática

Lamivudina (3TC):

- Lipodistrofia
- Acidosis láctica
- Esteatosis hepática
- Intolerancia digestiva
- Cefalea
- Fatiga
- Dolor abdominal

Emtricitabina (FTC):

- Cefalea
- Intolerancia digestiva
- Exantema cutáneo
- Elevación de CPK
- Anemia o neutropenia
- Lipodistrofia
- Acidosis láctica
- Esteatosis hepática

Abacavir (ABC):

- Hipersensibilidad en 5-8%
- Lipodistrofia
- Acidosis láctica
- Esteatosis hepática

Tenofoviridisoproxil

fumarato (TDF):

- Intolerancia digestiva
- Cefalea
- Dolor abdominal
- Proteinuria
- Insuficiencia renal
- Tubulopatía proximal
- Osteomalacia

Nevirapina:

- Exantema
- Aumento de transaminasas
- Hepatitis aguda

Delavirdina:

- Exantema
- Cefalea

Efavirenz (EFV):

- Exantema
- Síntomas neuropsiquiátricos
- Aumento de transaminasas
- Anemia

Etravirina:

- Exantema
- Náuseas
- Diarrea ^(31, 43, 44, 45, 46)

Efectos secundarios de los inhibidores de la Proteasa.

Indinavir:

- Nefrolitiasis
- Intolerancia gastrointestinal
- Hiperbilirrubinemia
- Hiperglicemia
- Dislipidemia

- Lipodistrofia
- Posible aumento del sangrado en hemofílicos

Ritonavir:

- Intolerancia gastrointestinal
- Parestesias orales
- Hepatitis
- Hiperglicemia
- Dislipidemia
- Lipodistrofia
- Posible aumento del sangrado en hemofílicos

Saquinavir:

- Intolerancia gastrointestinal
- Cefalea
- Elevación de transaminasas
- Dislipidemia
- Hiperglicemia
- Lipodistrofia
- Posible aumento del sangrado en hemofílicos

Amprenavir:

- Intolerancia gastrointestinal
- Exantema
- Cefalea
- Hiperglicemia
- Dislipidemia
- Lipodistrofia

- Posible aumento del sangrado en hemofílicos

Fosamprenavir:

- Intolerancia gastrointestinal
- Cefalea
- Exantema
- Hiperglicemia
- Dislipidemia
- Lipodistrofia
- Posible aumento del sangrado en hemofílicos

Lopinavir/Ritonavir (LPV/r):

- Intolerancia gastrointestinal
- Cefalea
- Astenia
- Hiperglicemia
- Dislipidemia
- Lipodistrofia
- Posible aumento del sangrado en hemofílicos

Tipranavir:

- Intolerancia gastrointestinal
- Alteración del SNC: Vértigo, dificultad de la concentración, enlentecimiento, cambios de humor, hemorragia cerebral.
- Aumento de triglicéridos y de transaminasas

Darunavir/Ritonavir:

- Intolerancia gastrointestinal
- Cefalea
- Astenia
- Dislipidemia
- Erupción cutánea
- Posible aumento del sangrado en hemofílicos ^(31, 43, 44, 45, 46)

Efectos secundarios de los inhibidores de la fusión.

Enfuvirtida (T-20):

- Reacciones locales leves-moderadas en el punto de inyección (dolor, eritema, induración, prurito, equimosis en prácticamente el 100%)
- Cefalea
- Fiebre ^(31,43, 44, 45, 46)

Efectos secundarios de los inhibidores de la Integrasa.

Raltegravir:

- Diarrea
- Náuseas
- Cefalea
- Aumento de CPK
- Miopatía
- Rabdomiólisis ^(31, 43, 44, 45, 46)

Efectos secundarios de los inhibidores del CCR5.

Maraviroc:

- Hepatotoxicidad precedida de reacción alérgica sistémica
- Ictericia colestásica
- Síndrome de reconstitución inmunológica
- Aumento del riesgo de infecciones
- Aumento del riesgo de infarto o isquemia miocárdica
- Hipotensión
- Dolor abdominal
- Síntomas musculoesqueléticos
- Náuseas
- Vómitos
- Flatulencia
- Parestesias
- Disgeusia
- Erupción cutánea
- Astenia ^(31, 43, 44, 45, 46)

COMPLICACIONES METABÓLICAS RELACIONADAS CON LOS AVR:

- Lípidos anormales
- Acidosis Láctica
- Metabolismo anormal del azúcar en sangre
- Redistribución de la grasa corporal
- Toxicidad de la mitocondria

Un estudio reciente publicado en el New England Journal of Medicine reveló la tasa de infartos al miocardio por año para pacientes que consumieron inhibidores de proteasa por más de seis años fue de 1.16 (IC 95% de 1.10-1.23) mientras que los que recibieron regímenes basados en no nucleósidos fue de 1.05; ajustando para los niveles de lípidos, este efecto fue menor 1.10 (IC 95% para IP y 1.00). A pesar de estos efectos adversos, el tratamiento antirretroviral sigue representando un adelanto extraordinario que ha salvado miles de vidas, y que ha mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes infectados con VIH. ^(35, 45)

DISEÑO METODOLÓGICO

TIPO DE ESTUDIO:

Descriptivo, corte transversal.

AREA DE ESTUDIO:

Clínica de Infectología ubicado en el área de consulta externa perteneciente al HEODRA.

PERIODO DE ESTUDIO: Comprendido de Enero 2009 a Diciembre 2010.

POBLACIÓN Y MUESTRA:

Población:

Estuvo conformada por todos los pacientes adultos que asistieron a la consulta externa de la clínica de Infectología VIH/SIDA.

Muestra:

Conformada por todos los pacientes adultos que cumplieron con los criterios de inclusión (40 pacientes).

UNIDAD DE ANÁLISIS:

Datos registrados en el expediente clínico que cumplieron con todos los criterios de inclusión en la unidad de Infectología.

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION:

Se elaboró un formulario estandarizado conteniendo preguntas cerradas, al cual se realizó una prueba piloto con 5 expedientes de pacientes que asistieron a la consulta externa de Infectología VIH/SIDA durante el período de estudio, pero no formaron parte del estudio, posteriormente se llevó a cabo las correcciones necesarias.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Criterios de inclusión:

- Pacientes masculinos ó femeninos comprendidos entre las edades de 12 a más años.
- Pacientes activos que son atendidos en la consulta externa de la clínica de Infectología VIH/SIDA.
- Que tengan resultado de Determine (+), Elisa, Western blot confirmado, recuento total de CD4, carga viral, exámenes de laboratorio de ingreso y de seguimiento por lo mínimo cada tres meses.
- Que reciban TARGA inicial independiente del ingreso al programa o cambio de éste por presentar reacciones adversas medicamentosas.
- Pacientes que fallezcan por presentar reacciones adversas medicamentosas o complicaciones de las mismas.
- Que estén dentro del periodo de estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que reciban tratamiento en otra unidad hospitalaria.
- Pacientes que aunque estén dentro del período de estudio tengan exámenes incompletos.
- Pacientes que aún no cumplen criterios para recibir TARGA.
- Pacientes que hayan abandonado TARGA.

- Pacientes embarazadas con VIH/SIDA.
- Pacientes fallecidos por otra etiología dentro del período de estudio.

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION:

Se acudió a la clínica de Infectología, se solicitó lista de pacientes activos que están recibiendo TARGA, luego se revisó un total de 64 expedientes clínicos pertenecientes al período comprendido de Enero 2009 a Diciembre 2010 de los cuales se obtuvieron 40 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión, los restantes se excluyeron; posteriormente se procedió al llenado de cada formulario logrando recopilar la información necesaria para llevar a cabo el estudio.

CONSIDERACIONES ETICAS:

Se solicitó formalmente a la dirección del HEODRA permiso para acceder confidencialmente al uso de expedientes necesarios para llevar a cabo el estudio.

ANALISIS Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION:

Los datos obtenidos se procesaron de manera automatizada utilizando el software estadístico SPSS versión 18, se calculó frecuencia y porcentaje. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICION	CLASIFICACION
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	12 - 20 21 - 30 31 - 40 41 - 50 >50
Sexo	División del género humano en dos grupos: Hombre o mujer.	Femenino Masculino
Procedencia	Origen de donde proviene un individuo.	Urbano Rural
Escolaridad	Nivel académico que cursa un paciente en un centro de enseñanza.	Analfabeta Primaria incompleta Primaria completa Secundaria incompleta Secundaria completa Universidad incompleta Universidad completa
Orientación sexual	Interacción o atracción sexual, emocional, sentimental, afectiva hacia	Homosexual Bisexual

	individuos del sexo opuesto, del mismo sexo o ambos.	Heterosexual
Índice de masa corporal	Relación existente entre el peso y la talla para evaluar el estado nutricional del paciente con VIH/SIDA.	<18.5: Bajo peso 18.5 – 24.9: Normal 25 – 29.9: Sobrepeso 30 – 34.9: Obesidad grado I 35 – 39.9: Obesidad grado II >40: Obesidad grado III
Enfermedades cómorbidas y hábitos tóxicos	Relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad y que puede ser iniciada o desencadenada por otra enfermedad o hábito tóxico.	Café Tabaquismo Hipertensión arterial Diabetes mellitus Cardiopatía isquémica crónica Enfermedad aterosclerótica Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica Inactividad física Obesidad

		Consumo excesivo de alcohol (más de 60 g/día) Consumo drogas no inyectables Consumo de drogas inyectables
CD4	Células encargadas de regular el funcionamiento del sistema inmunológico, enviando señales a otras células del sistema para que efectúen sus funciones específicas.	<200 200 - 350 >350
Carga viral	Corresponde a la cantidad de virus replicativo o latente que está presente en un individuo infectado con VIH/SIDA.	< 55000 ≥ 55000 No determinado
Estadío clínico	Se aplica a los pacientes con infección primaria, asintomáticos, que presentan o han presentado infecciones o complicaciones relacionadas con el VIH.	A1, B1, C1 A2, B2, C2 A3, B3, C3
Caso Sida	Consiste en la incapacidad del sistema inmunitario para hacer frente a las infecciones y otros procesos	Si No

	patológicos.	
Inicio del TARGA	Momento en el cual se inicia el tratamiento antirretroviral al confirmarse el diagnóstico en el paciente con VIH/SIDA.	0- 29 días 1 a 3 meses 4 a 6 meses 7 a 9 meses 10 a 12 meses Mayor de 12 meses
Esquema inicial del TARGA	Terapia antirretroviral instaurada al momento del ingreso para tratar a los pacientes con VIH/SIDA.	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC+NVP D4T + 3TC+NVP Otros
Cambio de esquema del TARGA	Consiste en el cambio de tratamiento inicial del paciente con VIH/SIDA por presentar RAM.	Si No ¿Cuál?
Reacciones adversas según esquema terapéutico del TARGA	Cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para el tratamiento en el paciente VIH/SIDA asociada a determinado fármaco.	Anemia Prurito Rash dérmico Cefalea Vómitos Otros

		Ninguna
Presentación de las RAM una vez iniciado TARGA	Aparición en el tiempo de las RAM una vez iniciado el tratamiento en el paciente VH/SIDA.	0-29 días 1 a 3 meses 4 a 6 meses 7 a 9 meses 10 a 12 meses Mayor de 12 meses
Hospitalización por RAM del TARGA	Sitio donde permanece un enfermo con VIH/SIDA por un determinado tiempo al presentar reacciones nocivas al TARGA.	Si No
Complicaciones más frecuentes del TARGA según esquema terapéutico	Situación en la que no se han podido revertir los efectos adversos de los fármacos empleados y que pueden afectar la salud del ser humano o bien desencadenar en la muerte.	Dislipidemia Hiperglicemia Toxicidad farmacológica Acidosis Láctica Hiperuricemia

RESULTADOS

Los resultados del presente estudio se obtuvieron de un total de 40 expedientes clínicos que cumplieron con los criterios que señala el estudio. En relación a las características sociodemográficas de los pacientes VIH/SIDA pertenecientes a la clínica de Infectología del HEODRA, se demostró que 18 pacientes del grupo etáreo comprendido entre 21-30 años representa el 45% de la población afectada, seguido de 10 pacientes comprendidos entre 31-40 años siendo el 25% y por último, 6 pacientes que representan el 15% del grupo etáreo entre 41-50 años; en relación a la variable sexo, 25 pacientes son del sexo masculino para un 62,5%, el segundo lugar es ocupado por 15 pacientes del sexo femenino con un 37,5%; en cuanto a la procedencia, el área urbana corresponde a 34 pacientes y representa el 85,0%, en relación al área rural son 6 pacientes y representa el 15% del total de la muestra; en relación a la escolaridad, 12 pacientes afectados tienen primaria incompleta (30,0%), seguido de 9 pacientes con secundaria incompleta (22,5%), luego 6 pacientes con primaria completa (15,0%), el resto de las clasificaciones en esta categoría ocupan porcentajes menores (Tabla 1).

En relación a las características clínicas de los pacientes en estudio, se encontró que 22 pacientes (55,0%) presentan $CD4 < 200$, seguido de 12 pacientes (30,0%) que tienen $CD4$ entre 200-350 y por último, 6 pacientes (15,0%) tienen $CD4 > 350$ células; respecto a la carga viral, 21 pacientes (52,5%) tienen < 55000 y 18 pacientes (45,0%) tienen carga viral ≥ 55000 y un paciente (2,5%) que fue no determinado; en cuanto al estadio clínico, 20 pacientes (50%) son categoría A3, luego 15 pacientes (37,5%) son categoría A2, seguido de 2 pacientes (5,0%) con categoría A1 y C3 respectivamente ; por último, 1 paciente (2,5%) con categoría B2; en cuanto al estadio Sida, 22 de estos pacientes se encuentran ubicados en esta categoría representando el 55% del total (Tabla 2).

En cuanto a los esquemas de antirretrovirales empleados en pacientes VIH/SIDA se determinó que el esquema inicial empleado con los fármacos AZT+3TC+EFV

representa el 75,0% para un total de 30 pacientes, seguido del esquema de AZT+3TC+NVP con un 15% que son 6 pacientes y los esquemas D4T+3TC+NVP, Ddl+EFV+TDF, LPV/r+AZT+3TC y LPV/r+D4T+Ddl que representan el 2,5% del total de la muestra y que corresponden a un paciente cada uno (Gráfico 1).

En relación al cambio de esquema del TARGA, el 25% que son 10 pacientes tuvieron cambio de éste por presentar complicaciones; las opciones terapéuticas fueron: D4T+3TC+EFV, AZT+3TC+NVP y AZT+3TC+LPV/r con 3 pacientes y representan el 30% cada uno del total, éstos tuvieron esquemas anteriores con AZT+ 3TC+ EFV con 6 pacientes (60%), AZT+3TC+NVP con 3 pacientes (30%) y D4T+3TC+EFV con 1 paciente (10%) (Gráficos 2, 3 y 4).

Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes según esquema de TARGA en este estudio con esquema terapéutico de AZT+ 3TC+ EFV fueron: Anemia (26,8%) correspondiente a 8 pacientes, prurito (13,3%), rash dérmico (13,3%), diarrea (13,3%) e insomnio (13,3%) con 4 pacientes respectivamente, seguido de ninguna reacción adversa (10,0%) con 3 pacientes, el resto ocupan porcentajes menores; en relación con el esquema de AZT+ 3TC+ NVP la reacción más frecuente fue: Anemia y azoemia (33,3%) con 2 pacientes también cada uno; en cuanto al esquema de D4T+ 3TC+ NVP la reacción más frecuente fue Depresión (100%) con un paciente; por último, existen otros esquemas tales como Ddl+EFV+TDF, LPV/r+AZT+3TC y LPV/r+D4T+ddl en los que hubieron porcentajes menores de reacciones adversas (Tabla 3).

El momento de presentación de las reacciones adversas son: De 1-3 meses (52,5%) presente en 21 pacientes, de 4-6 meses (12,5%) en 5 pacientes, de 7-9 meses (10,0%) en 4 pacientes, y 3 pacientes (7,5%), de 10-12 meses, > 12 meses y ninguna reacción adversa respectivamente con el uso de cada esquema; se encontró que sólo un paciente fue hospitalizado por presentar reacciones adversas representando el 2.5% del total de la muestra (Tabla 4).

De acuerdo a los factores relacionados a la presencia de reacciones adversas medicamentosas se encontró que en la variable edad, el grupo etáreo que más reacciones adversas presenta por uso de TARGA es el de 21-30 años con 14 pacientes

(35,0%); respecto al sexo, el más frecuente es el masculino con 21 pacientes (52,5%); respecto al índice de masa corporal, 22 pacientes (55,0%) en la clasificación de 18.5-24.9 también tienen mayor riesgo; sobre las enfermedades cómorbidas y hábitos tóxicos, 16 pacientes que tienen el hábito de ingesta de café (40,0%) tienen riesgo de presentar reacciones adversas medicamentosas; en relación a las características clínicas como son CD4 < 200 con 18 pacientes (45,0%), carga viral con 19 pacientes (47,5%), estadio clínico A3 con 20 pacientes (50,0%) y casos Sida con 19 pacientes (47,5%) también están asociados a la presencia de reacciones adversas; en cuanto al inicio del TARGA, 24 pacientes del total de entre 4-6 meses (30,0%) y entre 7-9 meses (30,0%) están también asociados a la presencia de reacciones adversas con el uso del TARGA (Tabla 5).

Por último, las complicaciones más frecuentes de reacciones adversas del uso de TARGA con esquema de tratamiento de AZT + 3TC + EFV son: Dislipidemia con 25,0% con 2 pacientes, seguido de toxicidad farmacológica con 12,5% que corresponde a 1 paciente, luego hiperuricemia con 25,0% que pertenecen a 2 pacientes e hiperglicemia con 12,5% que es 1 paciente así como lipodistrofia que son 2 pacientes con 25,0%; en relación con el esquema de AZT + 3TC + NVP la complicación más frecuente fue hiperuricemia con un paciente; en cuanto al esquema de D4T + 3TC + NVP la reacción más frecuente también fue hiperuricemia con 100,0% y con un paciente; en relación con los esquemas de Ddl+EFV+TDF, LPV/r+AZT+3TC y LPV/r+D4T+ddl no ocupan ningún porcentaje (Tabla 6).

DISCUSION

En este estudio se obtuvo información de 40 expedientes clínicos de pacientes pertenecientes a la clínica de Infectología del HEODRA en el que se encontró que en relación a las características sociodemográficas, el grupo etáreo con mayor riesgo de presentar reacciones adversas medicamentosas es de 21-30 años el cual en comparación a dos estudios realizados en Perú coincide con uno de ellos, el que fue realizado en el año 2006-2007 ⁽¹⁵⁾, pero difiere en relación al otro que se llevó a cabo en el año 2007 ⁽²⁷⁾ en otro hospital, así mismo, en nuestro estudio el segundo grupo etáreo que prevaleció fue el de 31-40 años; en relación al sexo, el más afectado es el masculino, que de acuerdo a los mismos estudios no coincide con el del año 2007; difiere con la bibliografía consultada, ya que establece que las mujeres alcanzan concentraciones más elevadas de fármacos en sangre, son más susceptibles a los efectos tóxicos o a que comuniquen más dichos efectos que los pacientes del sexo masculino debido a causa hormonal; respecto a la variable procedencia, se encontró que las personas que habitan en el área urbana están más expuestas a presentar reacciones adversas medicamentosas, sin embargo, en la literatura no se encontró preferencia sobre la frecuencia de las reacciones adversas medicamentosas en relación a esta variable aunque no se descarta la posibilidad de asociación con otras variables para la aparición de éstas; en cuanto a escolaridad, en este estudio, el mayor número de pacientes a presentar reacciones adversas tienen primaria incompleta esto se relaciona con la falta de información y poco conocimiento sobre la correcta administración de los fármacos antirretrovirales y sus posibles efectos adversos o mejor aún, en la falta de adherencia al TARGA ^(15, 17, 27).

En relación a las características clínicas, en el estudio se encontró que los pacientes con CD4 < 200, así como los pacientes que tienen carga viral < 55000, que se encuentran en estadio clínico A3 y que están en caso Sida tienen mayor riesgo de presentar reacciones adversas medicamentosas con el uso de TARGA; según la

literatura consultada sobre VIH/SIDA y terapia antirretroviral se espera que con $CD < 200$ no tengan reacción alguna al tratamiento antirretroviral por el estado inmunológico del paciente, además se emplea hasta $< 350 CD4+/mm^3$ como parámetro para iniciar el TARGA aunque otras literaturas también plantean situaciones en las que debe iniciarse el tratamiento independientemente del número de $CD4+$; sin embargo, no existe una pauta exacta para saber cuándo iniciar el tratamiento, salvo el uso de la clínica y el estado inmunitario del paciente; también se hace referencia a la carga viral: La nueva literatura establece iniciar con $\leq 85,000$ pero si ésta es demasiado elevada (superior a un millón de copias del virus/ mm^3), es recomendable iniciar el tratamiento aún con posibles reacciones adversas medicamentosas, dificultades con la adherencia, y potencial desarrollo de resistencia viral. El tratamiento se ofrece a todos los pacientes antes de que estén en riesgo de padecer condiciones definitorias de Sida como son las categorías clínicas A3, B3, C1, C2, y C3. La recomendación de tratamiento antirretroviral a pacientes asintomáticos requiere evaluar los posibles riesgos y beneficios. Este estudio se compara en relación al realizado en el Hospital Santa Rosa Piura en el año 2006-2007 en el que no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el nivel de $CD4$, carga viral y la incidencia de RAM. (15, 24, 25, 31, 33, 34, 36, 37, 47).

En relación a los esquemas de antirretrovirales empleados en los pacientes VIH/SIDA, en nuestro estudio se determinó que el esquema más usado para el inicio del TARGA es AZT+ 3TC+ EFV el cual se encuentra en la bibliografía de referencia como una de las combinaciones preferentes de tratamiento antirretroviral en pacientes sin terapia previa, el estudio concuerda en que según los esquemas empleados debe estar conformado por 2 fármacos nucleósidos y 1 no nucleósido, la literatura establece hasta un 93% de éstos; en relación al cambio de esquema, la mayor parte de los pacientes conserva el de inicio, esto es beneficioso para el paciente ya que hay adherencia al tratamiento y menos resistencia viral al mismo; en comparación a otros estudios tales como el que se llevó a cabo en Nicaragua sobre el esquema de TARGA más empleado durante el año 2010 coincide en que el más usado por la población VIH/SIDA es AZT + 3TC + EFV seguido de TDF + FTC + EFV. (10, 14, 31, 47)

En el estudio se encontró que las principales reacciones adversas medicamentosas con el uso de la terapia antirretroviral según los esquemas empleados fueron: Anemia, prurito, rash dérmico, diarrea y otras reacciones en menor porcentaje las que, comparando con la literatura establece que son las más frecuentes con estos esquemas terapéuticos, por lo que concuerda con el estudio; haciendo referencia al uso de EFV por la anemia que ocasiona, la mayor cantidad de pacientes con esta reacción adversa fue con el esquema: AZT + 3TC + EFV. La presentación de estas reacciones adversas ocurrieron principalmente en los 3 primeros meses de haber iniciado la terapia antirretroviral, lo que está acorde con la bibliografía consultada pues establece que una vez iniciado el TARGA se espera que las reacciones adversas aparezcan durante los primeros seis meses de tratamiento. En relación a la hospitalización por reacciones adversas solamente hubo una por toxicidad farmacológica y fue con el esquema AZT + 3TC + EFV; se comparó con otros estudios los cuales coinciden con nuestro estudio como el realizado en México en el año 2008 en el que se determinó la prevalencia del Síndrome de Lipodistrofia, así mismo, el llevado a cabo en el Hospital Clinic-Instituto de Investigación Biomédica August Pii Sunyer (IDIBAPS) en el año 2007 en el que se evaluó las RAM y la falta de cumplimiento durante los primeros 6 meses de tratamiento y por último, los 2 estudios realizados en Perú sobre las RAM al TARGA y los factores asociados a éste. (3, 12, 14, 15, 20, 31, 34, 48).

Se estableció relación entre los factores de riesgo y la presencia de reacciones adversas medicamentosas encontrándose que si hay asociación en cuanto a edad en el grupo etáreo de 21-30 años, sexo masculino; en relación a las enfermedades comórbidas y hábitos tóxicos son los pacientes con ingesta de café los que están con mayor riesgo de presentarlas así como los pacientes con índice de masa corporal (IMC) entre 18,5-24,9 considerado normal aunque se espera mayor riesgo en los pacientes desnutridos; sin embargo, en la literatura no se encontró con exactitud el porqué de estas asociaciones; en relación a los aspectos clínicos (Inicio del TARGA, CD4, carga viral, estadio clínico y caso Sida) están asociados con la aparición de reacciones adversas y ya fueron detallados anteriormente. (3, 24, 25, 29, 31, 32, 33, 34).

Por último, las complicaciones más frecuentes de las reacciones adversas medicamentosas en este estudio según esquema de TARGA fueron: Dislipidemia, toxicidad farmacológica, hiperuricemia, hiperglicemia y lipodistrofia las cuales fueron más frecuentes con el esquema AZT + 3TC + EFV; en la literatura consultada se establece que éstas son las complicaciones más frecuentes independientemente del esquema empleado excepto con la reacción adversa de lipodistrofia que es más frecuente con los inhibidores de la transcriptasa inversa y con los IP; se comparó con un estudio suizo llevado a cabo en el año 2001 sobre efectos adversos de los antirretrovirales y coincide en que la toxicidad farmacológica es la primera causa de interrupción y modificación del TARGA, superando al fracaso virológico y a la falta de adherencia; sin embargo, a pesar de estos efectos adversos, el TARGA es necesario ya que ha salvado y mejorado la calidad de vida de los pacientes infectados con VIH/SIDA. (20, 35, 45).

CONCLUSIONES

1. Las principales características clínicas y sociodemográficas encontradas en los pacientes VIH/SIDA fueron: Edad: grupo etáreo de 21-30 años, sexo masculino, IMC de 18.5-24.9, ingesta de café como hábito tóxico y los aspectos clínicos de cada paciente como son: CD4 < 200, carga viral < 55000, estadio clínico A3, caso Sida con 22 pacientes y el inicio del TARGA comprendido de 4-6 meses y de 7-9 meses.
2. El esquema de antirretrovirales mayormente usado por la población de estudio fue AZT+ 3TC+ EFV.
3. Las reacciones adversas más frecuentes del uso de la terapia antirretroviral según esquema terapéutico de AZT+ 3TC+ EFV son: Anemia, prurito, rash dérmico y diarrea.
4. Las complicaciones más frecuentes de las reacciones adversas medicamentosas con el uso de TARGA según esquema terapéutico de AZT+ 3TC+ EFV son: Dislipidemia, toxicidad farmacológica, hiperuricemia, hiperglicemia y lipodistrofia.

RECOMENDACIONES

1. Desarrollar protocolos de vigilancia epidemiológica en los pacientes VIH/SIDA para el diagnóstico de reacciones adversas medicamentosas y así dar continuidad a los pacientes en la clínica de Infectología.
2. En relación a las características clínicas de cada paciente, considero que el Ministerio de Salud debe trabajar arduamente para que en la clínica de Infectología de VIH/SIDA se cuente con los reportes de laboratorio en el menor tiempo posible y así no retrasar la instauración del TARGA en caso que el paciente lo requiera una vez confirmado el diagnóstico.
3. Continuar capacitando al personal médico y de enfermería sobre el TARGA para así identificar tempranamente las posibles reacciones adversas medicamentosas que puedan aparecer con el uso de antirretrovirales y determinar la conducta a seguir sobre el esquema terapéutico adecuado a cada paciente.
4. Así mismo, instruir a través de talleres o seminarios a los pacientes pertenecientes de la clínica de Infectología sobre el uso del TARGA y sus posibles reacciones adversas medicamentosas que puedan presentarse en el transcurso del tiempo para que éstos acudan lo más pronto posible a la unidad asistencial en casos de presentarlas y así prevenir complicaciones mayores.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. VIH-SIDA: Resistir a un agente mortífero. OMS. Cap.3; Pág: 49-61. Consultado: 12-12-10.
2. Marcelo Bortman; Luis B. Sáenz; Isabel Pimenta; Claudia Isern; Antonia Elizabeth. Rodríguez; Marianella Miranda, Leonardo Moreira, y Danilo Rayo. Reduciendo la vulnerabilidad al VIH-SIDA en Centroamérica. Nicaragua: Situación del VIH-SIDA y respuesta a la epidemia. Banco Internacional de Reconstrucción y Fomento / Banco Mundial; 2006. Pág: 1-9. Consultado: 06-02-11.
3. Devora Isabel Alcántara Gutiérrez. Factores asociados a la Adherencia al TARGA, en Pacientes con VIH/SIDA del Hospital Nacional Hipólito Unanue. Lima-Perú.2004-2007. Consultado: 08-12-10.
4. Rosario Palacios Muñoz, Mercedes González Serrano y Manuel Márquez Solero. Alteraciones metabólicas y toxicidad mitocondrial en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral. Cap. 37. La infección por el VIH: Guía práctica. Pág: 443-454. Consultado: 05-09-09 y 08-12-10.
5. Ana María Urdaneta. Mike Vivas. Avances en la terapia antirretroviral: inhibidores de entrada. Infectio 2006; 10(4): 266-272.Consultado: 04-10-09 y 12-12-10.
6. Dr. Roberto Larrea Fabra. Dra. María del Carmen Roque Acosta. Vigilancia farmacológica con el uso de los antirretrovirales. Hospital Clínico-quirúrgico "Cmdte. Manuel Fajardo" Rev. Cubana Med 2007; 46(4). Consultado: 27-01-11.

7. Gabriel Vallecillo, Hernando Knobel, Ana Guelary Pere Saballs. Evolución de una cohorte de pacientes mayores de 60 años infectados por el VIH tratados con tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(6): 388-392. Consultado: 05-09-09 y 08-12-10.
8. José Antonio Iribarrena, Pablo Labargab, Rafael Rubioc, Juan Berenguerd, José M. Miróe, Antonio Antelaf, Juan González, Santiago Morenof, Julio Arrizabalagaa, Lourdes Chamorroh, Buenaventura Cloteti, José M. Gatelle, José López-Aldeguerj, Esteban Martíneze, Rosa Poloh, Montserrat Tusete, Pompeyo Vicianak, Juan Miguel Santamaríal, José María Kindelánm, Esteve Riberan y Ferrán Segurao. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH (octubre 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(10): 564-642. Consultado: 08-12-10.
9. La búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos para el VIH/sida. Disponible en: www.kuleuven.ac.be/molvirgen/projects/trioh/indextr.htm. Consultado: 12-12-10.
10. Quant C, Moreira. Esquemas de TARGA más empleado en pacientes VIH/SIDA en Nicaragua; 2010. Consultado: 01-02-12.
11. Dra. María José Ayerdis Zamora. Alteraciones clínico metabólicas sugestivas de Síndrome metabólico en pacientes VIH/SIDA que reciben TARGA. Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez; 2009: 1-88. Consultado: 01-02-12.
12. Carlos Castro Sansores, Adrián Santos Rivero, Juan Carlos Salazar Rendón, Iván Díaz Rodríguez, Renán Góngora Biachi, Pedro González Martínez. Síndrome de lipodistrofia en pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral. *Med Int Mex* 2008; 24(1): 8-15. Consultado: 27-01-11.

13. Marcela Agostini, Sergio Lupo, Jorge Palazzi, Luis Marconi, Luciana Masante. Dieta y ejercicio físico aeróbico sistematizado: Tratamiento no farmacológico de la lipodistrofia en pacientes VIH positivos bajo tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Rev. Med. Rosario 2009; 75: 10-15. Consultado: 08-12-10.
14. Teresa Martín, María; del Cacho, Elena; López, Ester; Codina, Carles; Tuset, Montserrat; Lazzari, Elisa de; Miró, Josep M; Gatell, Josep M; Ribas, Josep. Reacciones adversas del tratamiento antirretroviral: relación entre los síntomas percibidos y el cumplimiento terapéutico. Publicado en Med Clin (Barc). 2007; Vol. 129(4): 127-133. Consultado: 12-12-10 y 02-09-11.
15. Jiovany Jhan Carlos Saldaña-Gastulo, Carlos Purizaca-Rosillo, Javier Carreño Ramírez, Christian Malqui-Huaman, Arnaldo La Chira-Albán, Alfonso Gutiérrez Aguado. Reacciones Adversas al Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad Inicial en el Hospital Santa Rosa – Piura. CIMEL 2009; Vol. 14(1): 21-25. Consultado: 05-09-09 y 08-12-10.
16. Sonak D. Pastakia, Amanda H. Corbett, Ralph H. Raasch, Sonia Napravnik y Todd A. Correll. Frecuencia de errores de medicación relacionados con la infección por el VIH: Factores asociados de riesgo entre pacientes hospitalizados. The Annals of Pharmacotherapy. Julio 2008; Vol.1: 140-146. Consultado: 27-01-11.
17. Shanda Tatiana Mora Berry. Depresión en pacientes con VIH – SIDA ingresados en el servicio de Infectología del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, Enero a Marzo 2008. Consultado: 04-10-09 y 12-12-10.
18. B. Baza Caraciolo, C. Pérez de Oteyza, D. Carrió Montiel, J. C. Carrió Montiel, M. Salguero Aparicio, J. del Romero Guerrero. Perfil lipídico en pacientes VIH (+) no tratados. Infección VIH: ¿factor de riesgo cardiovascular? An. Med. Interna (Madrid) 2007; Vol. 24(4): 160-167. Consultado: 08-12-10.

19. Dr. Carlos Beltrán B. Dr. Marcelo Wolff R. Evaluación de impacto del programa de acceso expandido a tratamiento antirretroviral, cohorte chilena de Sida. Primera edición. Publicaciones CONASIDA. Editorial Atenas Ltda. Año 2007. Consultado: 05-09-09 y 12-12-10.
20. E. Santos Corraliza, A. Fuertes Martín. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales. Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento An. Med. Interna (Madrid) 2006; Vol. 23(7): 338-344. Consultado: 12-12-10.
21. Sergio Reusa, Joaquín Portilla, Adelina Gimenoa, José Sánchez-Payáa, J.A. García-Henarejosb, Onofre Martínez-Madrid, Jordi Usóc, Bernardino Rocac, María José Galindo, José López-Aldeguer. Predictores de progresión y muerte en pacientes con infección avanzada por el VIH en la era de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22(3): 142-149. Consultado: 12-12-10.
22. Marleni Machado Hernández. Síndrome de reconstitución inmune; Disponible en: marleni@hpss.ssp.sld.cu; www.monografias.com. Consultado: 05-09-09 y 08-12-10.
23. José Moltó, Félix Gutiérrez, Antonia Mora, María del Mar Masiá, Clara Escolano, Eva González, Sergio Padilla, Juan Córdoba y Alberto M. Hidalgo. Factores asociados a la resistencia a los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 2002; 118(19): 721-724. Consultado: 08-12-10.
24. Jorge Marín Martín, Arístides Alarcón González, Pilar Serrano Aguayo. Capítulo 18. Pérdida de peso en el paciente VIH. La infección por el VIH: Guía práctica. Pág: 221-231. Consultado: 01-09-11.

25. Ministerio de salud, comisión nacional del sida. Evaluación del impacto de una política pública: Ampliación del acceso a terapia antirretroviral en Chile. Rev. Chil Infect 2003; 20(4): 277-284. Consultado: 04-10-09 y 12-12-10.
26. CONASIDA. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. Cuarta edición. México; 2009. Disponible en: www.salud.gob.mx/conasida. Consultado: 12-12-10.
27. Juan Astuvilca, Yaneth Arce Villavicencio, Raúl Sotelo, José Quispe, Regina Guillén, Lillian Peralta, Jorge Huaranga, César Gutiérrez. Incidencia y factores asociados con las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral inicial en pacientes con VIH. Rev. Perú Med Exp Salud Pública 2007; 24(3): 218-224. Consultado: 08-12-10.
28. Eduardo Remor. Valoración de la adhesión al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH (+). Psicothema 2002; Vol. 14(2): 262-267. Consultado: 08-12-10.
29. Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: Sida y procesos relacionados. Harrison: Principios de Medicina interna. Edición N°16. Editorial Mc Graw Hill. 2006. Pág: 1194-1264. Consultado: 27-01-11.
30. Mitchell H. Katz, MD. Andrew R. Zolopa, MD. Infección por VIH y Sida. Stephen J. Mc Phee/Maxine A. Papadakis. Diagnóstico clínico y tratamiento. Edición N° 48. Editorial Mc Graw Hill Lange. 2009. Pág: 1176-1204. Consultado: 27-01-11.
31. Luis Fransi Galiana; Cristiana Aguado Taberné. Guías Clínicas 2011 (32); 11. Disponible en: www.fisterra.com. Consultado: 02-09-11.

32. www.VIH/SIDA.com. Wikipedia. Consultado: 05-09-09 y 08-12-10.
33. Dr. Lorenzo Jorge Pérez Ávila. Manejo del paciente con VIH sida en atención primaria. Mayra Valdés Lara. Guía terapéutica para la atención primaria en salud. La Habana. Editorial Ciencias médicas; 2010. Pág: 22-30. Consultado: 02-09-11.
34. Fernando Lozano de León Naranjo, Juan Enrique Corzo Delgado, Eva María León Jiménez. Capítulo 39: Otros efectos adversos del tratamiento antirretroviral. La infección por el VIH: Guía Práctica. Pág: 475-485. Consultado: 27-01-11.
35. Ministerio de salud. Pautas de tratamiento antirretroviral. Programa nacional de ITS/VIH/SIDA. Managua, Nicaragua 2005. Pág: 13-60. Consultado: 01-02-12.
36. EACS. Available at: <http://www.eacs.eu/guide/1-treatment-of-HIV-Infected-Adults.pdf>. Consultado: 01-02-12.
37. British HIV Association. Available at: <http://www.bhiva.org/cms/1222226.asp>. Consultado: 01-02-12.
38. Recomendaciones de la Asociación Nicaragüense de Infectología, 2008 / 38 /. Consultado: 01-02-12.
39. [Http://: www. Who.int/hiv /pub/arv/rapid-advice-art. Pdf](http://www.who.int/hiv/pub/arv/rapid-advice-art.pdf). Consultado: 01-02-12.
40. Regímenes terapéuticos recomendados para el VIH. Junio, 2010. Disponible en: www.aidsinfo.nih.gov/infoSIDA. Consultado: 01-09-11.
41. Compromiso con los resultados: Mejorar la eficacia de la asistencia en la lucha contra el VIH/SIDA. Washington, 2005. Disponible en: <http://www.worldbank.org/oed/aids>. Consultado: 08-12-10.

42. Veinticinco años en la lucha contra el SIDA: ¿Qué hemos aprendido? P.I. Perspective October 2006; Vol. 42. Pág: 4-20. Consultado: 08-12-10.
43. Juan Berenguera, Fernando Lagunab, José López Aldeguerc, Santiago Morenod, José R. Arribase, Julio Arrizabalagaf, Josu Baraiag, José Luis Casadod, Jaime Cosína, Rosa Poloh, Juan González Garcíaee, José A. Iribarrenf, José Kindeláni, Juan C. López Bernaldo de Quirósa, Rogelio López Vélez, Juan F. Lorenzoj, Fernando Lozanok, Joseph Mallolasl, José Miról, Federico Pulidom, Esteban Riberan. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22(3): 160-176. Consultado: 08-12-10.
44. Liz Highleyman. Interacciones Medicamentosas y Terapia Antirretroviral. The Body; 2005. Consultado: 02-09-11.
45. Acidosis láctica secundaria al tratamiento antirretroviral. Emergencias 2002; Vol.14: 113-114. Consultado: 02-09-11.
46. Eduardo Ticona Chávez. Conocimientos actuales y retos en la infección VIH/SIDA; 2005. Consultado: 02-09-11.
47. Dr. Leslie Soto, Dr. Raúl Gutiérrez Rodríguez, Dr. Ciro Maguiña Vargas. Médicos del instituto de Medicina tropical Alexander Von Humboldt de la Universidad peruana Cayetano Heredia. Esquemas de tratamiento antirretroviral. Pág:1-16. Consultado: 01-02-12.
48. Benhard Hasbum, Antonio Sotano, María Paz León, Ricardo Boza. AMC 2005; Vol. 47 (3):144-147. Consultado: 01-02-12.

ANEXOS

FICHA N° -----

“REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES VIH-SIDA DE LA CLINICA DE INFECTOLOGIA DEL HEODRA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2009 A DICIEMBRE 2010”.

ASPECTOS GENERALES

●Edad:

12 - 20 -----

21 - 30 -----

31 - 40 -----

41 - 50 -----

>50 -----

●Sexo:

Femenino -----

Masculino -----

●Procedencia:

Urbano -----

Rural -----

●Escolaridad:

Analfabeta -----

Primaria incompleta -----

Primaria completa -----

Secundaria incompleta -----

Secundaria completa -----

Universidad incompleta -----

Universidad completa -----

•Orientación sexual:

Homosexual -----

Bisexual -----

Heterosexual -----

ASPECTOS METABOLICOS

●Índice de masa corporal (IMC):

IMC del paciente (mg/kg)	Clasificación de IMC (Según OMS)	
	<18,5	Bajo Peso
	18,5-24,9	Normal
	25-29,9	Sobrepeso
	30-34,9	Obesidad tipo I
	35-39,9	Obesidad tipo II
	>40	Obesidad tipo III

●Enfermedades cómorbidas y hábitos tóxicos de los pacientes VIH (+).

Café -----

Tabaquismo -----

Hipertensión arterial-----

Diabetes mellitus-----

Cardiopatía isquémica crónica-----

Enfermedad aterosclerótica-----

Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica -----

Inactividad física -----

Consumo excesivo de alcohol (más de 60 g/día) -----

Consumo de drogas no inyectables -----

Consumo drogas inyectables-----

ASPECTOS CLINICOS

●CD4:

<200 -----

200 - 350 -----

>350 -----

No determinado-----

●Carga Viral:

< 55000 -----

≥ 55000 -----

No determinado-----

●Estadío clínico:

A1 ----- B1 ----- C1 -----

A2 ----- B2 ----- C2 -----

A3 ----- B3 ----- C3 -----

●Caso SIDA:

Si-----

No -----

ASPECTOS RELACIONADOS AL TARGA

●Inicio del TARGA:

0-29 días-----

1 a 3 meses-----

4 a 6 meses-----

7 a 9 meses-----

10 a 12 meses-----

Mayor de 12 meses-----

●Esquema Inicial:

AZT + 3TC + EFV-----

AZT + 3TC + NVP-----

D4T + 3TC + NVP-----

Otros -----

●Cambio de esquema del TARGA:

Si-----

No-----

¿Cuál? -----

●Reacciones adversas medicamentosas más frecuentes del TARGA:

Anemia -----

Prurito -----

Rash dérmico -----

Cefalea -----

Vómitos-----

Otros-----

Ninguna-----

●Presentación de las reacciones adversas más frecuentes una vez iniciado TARGA:

0-29 días-----

1 a 3 meses-----

4 a 6 meses-----

7 a 9 meses-----

10 a 12 meses-----

Mayor de 12 meses-----

●Hospitalización por RAM:

Si-----

No-----

●Complicaciones más frecuentes del uso de TARGA:

Dislipidemia-----

Hiperglicemia-----

Toxicidad farmacológica-----

Acidosis Láctica-----

Hiperuricemia-----

Otros-----

Tabla 1. Características sociodemográficas en los pacientes VIH/SIDA de la clínica de Infectología del HEODRA en el período comprendido de Enero 2009 a Diciembre 2010.

Variable	N°	Porcentaje
Edad		
12 - 20	4	10,0
21 - 30	18	45,0
31 - 40	10	25,0
41 - 50	6	15,0
>50	2	5,0
Sexo		
Femenino	15	37,5
Masculino	25	62,5
Procedencia:		
Rural	6	15,0
Urbano	34	85,0
Escolaridad		
Analfabeta	3	7,5
Primaria completa	6	15,0
Primaria incompleta	12	30,0
Secundaria completa	2	5,0
Secundaria incompleta	9	22,5
Universidad completa	5	12,5
Universidad incompleta	3	7,5

(N°= 40)

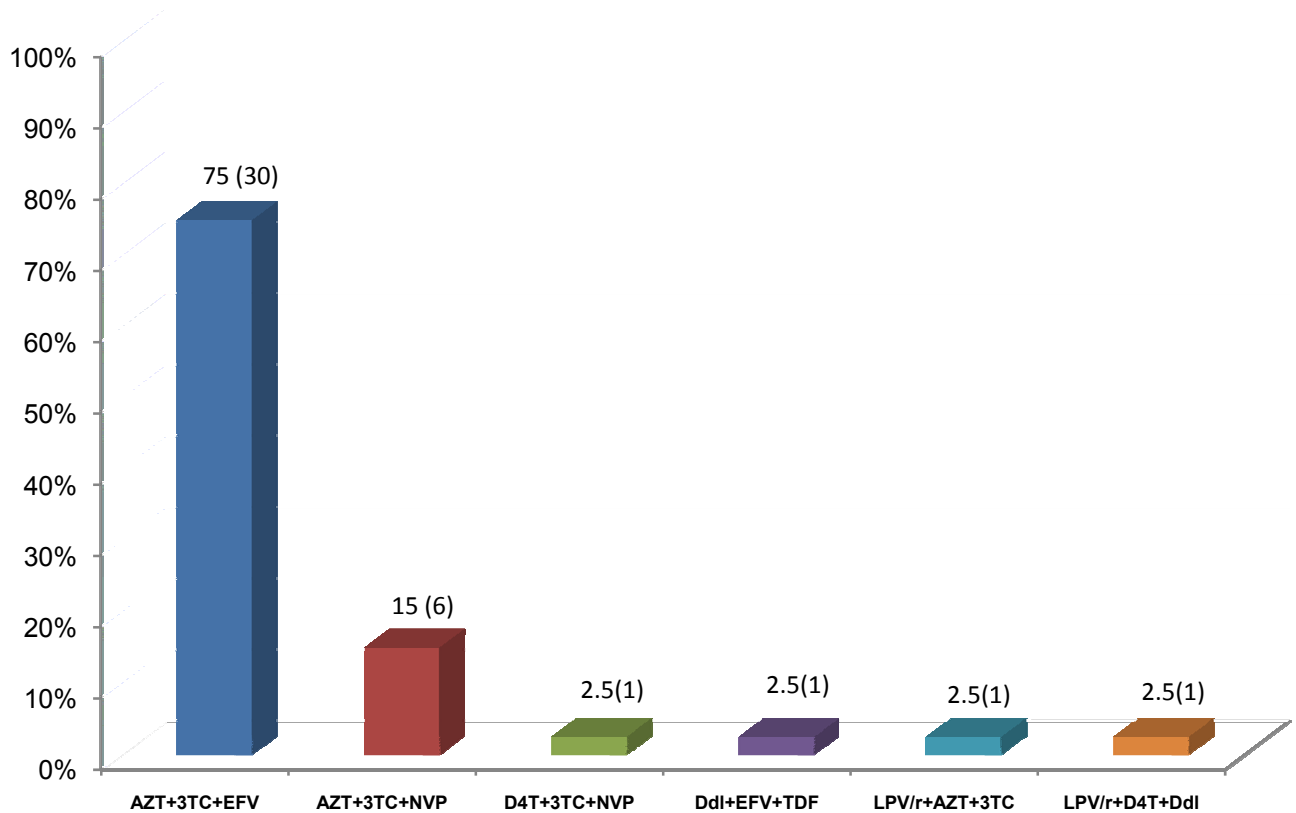
Fuente: Expediente clínico, HEODRA.

Tabla 2. Características clínicas en los pacientes VIH/SIDA de la clínica de Infectología del HEODRA en el período comprendido de Enero 2009 a Diciembre 2010.

Variable	N°	Porcentaje
CD4		
< 200	22	55,0
200 – 350	12	30,0
>350	6	15,0
Carga viral		
< 55000	21	52,5
≥ 55000	18	45,0
No determinado	1	2,5
Estadío clínico		
A1	2	5,0
A2	15	37,5
A3	20	50,0
B2	1	2,5
C3	2	5,0
Caso SIDA		
Si	22	55,0
No	18	45,0

(N°=40)**Fuente: Expediente clínico, HEODRA.**

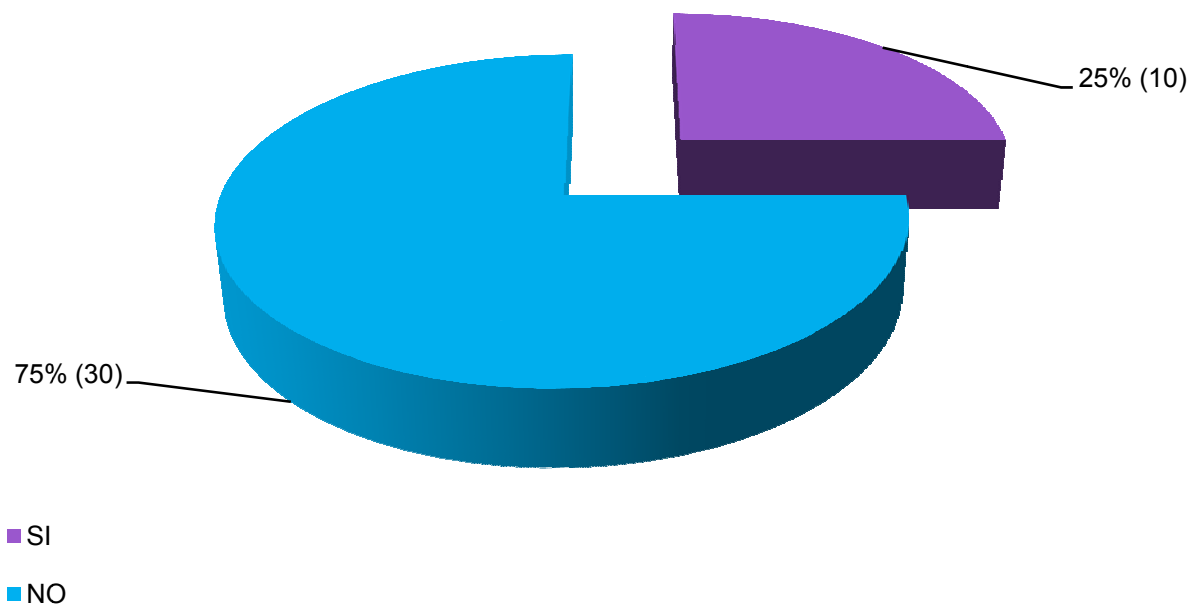
Gráfico 1. Esquemas iniciales de antirretrovirales empleados en pacientes VIH/SIDA de la clínica de Infectología del HEODRA en el período comprendido de Enero 2009 a Diciembre 2010.



(N°=40)

Fuente: Expediente clínico, HEODRA.

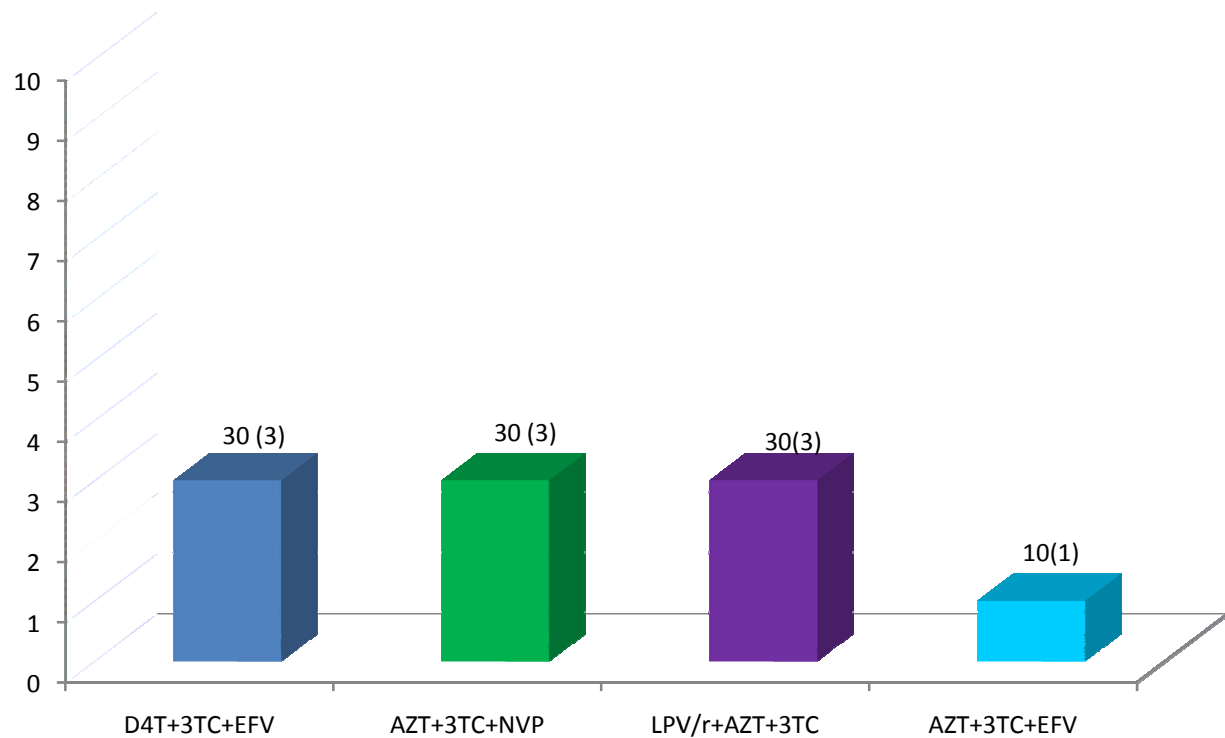
Gráfico 2. Cambio de esquemas de antirretrovirales empleados por presentar complicaciones en pacientes VIH/SIDA de la clínica de Infectología del HEODRA en el período comprendido de Enero 2009 a Diciembre 2010.



(N°=40)

Fuente: Expediente clínico, HEODRA.

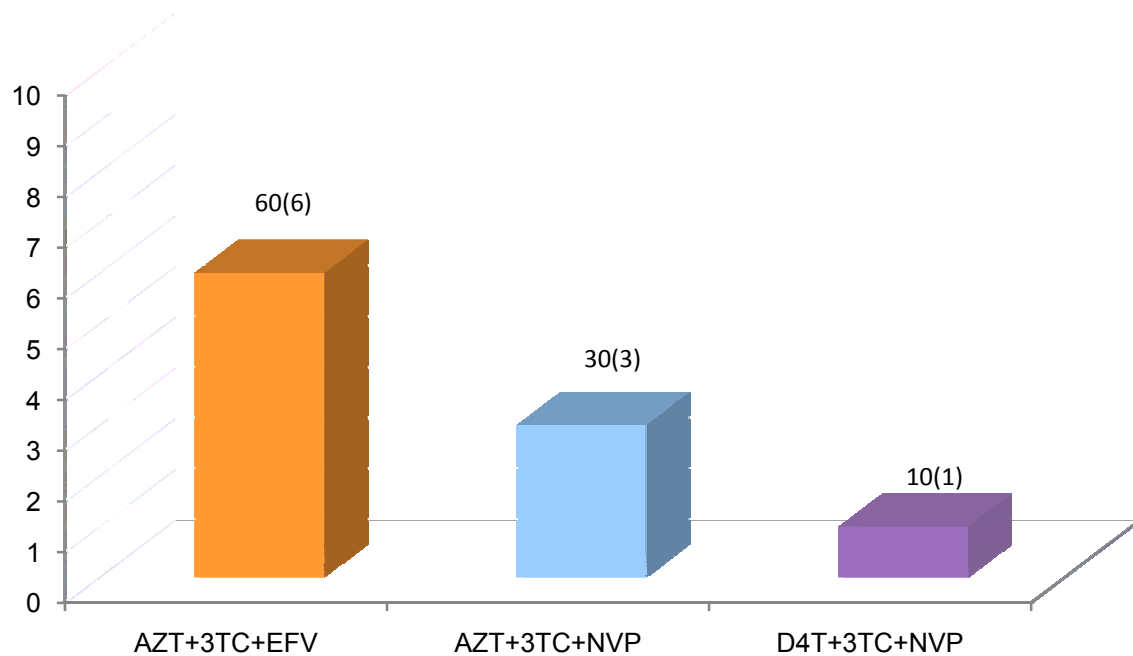
Gráfico 3. Opciones terapéuticas del cambio de esquemas antirretrovirales por presentar complicaciones en pacientes VIH/SIDA de la clínica de Infectología del HEODRA en el período comprendido de Enero 2009 a Diciembre 2010.



(N°=10)

Fuente: Expediente clínico, HEODRA.

Gráfico 4. Esquemas anteriores de antirretrovirales en pacientes VIH/SIDA de la clínica de Infectología del HEODRA en el período comprendido de Enero 2009 a Diciembre 2010.



(N°=10)

Fuente: Expediente clínico, HEODRA.

Tabla 3. Reacciones adversas medicamentosas más frecuentes según esquema de TARGA en pacientes VIH/SIDA de la clínica de Infectología del HEODRA en el período comprendido de Enero 2009 a Diciembre 2010.

RAM de la terapia antirretroviral	N°	Porcentaje
AZT + 3TC + EFV (30 pacientes)		
Anemia	8	26,8
Prurito	4	13,3
Rash dérmico	4	13,3
Diarrea	4	13,3
Ninguno	3	10,0
Dolor abdominal	3	10,0
Insomnio	4	13,3
AZT + 3TC + NVP (6 pacientes)		
Anemia	2	33,3
Diarrea	1	16,7
Insomnio	1	16,7
Azoemia	2	33,3
D4T + 3TC + NVP (1 paciente)		
Depresión	1	100,0
Ddl + EFV + TDF (1 paciente)		
	0	0
LPV/r + AZT + 3TC (1 paciente)		
Diarrea	1	100,0
LPV/r + D4T + ddl (1 paciente)		
Azoemia	1	100,0

(N°=40)

Fuente: Expediente clínico, HEODRA.

Tabla 4. Frecuencia de reacciones adversas medicamentosas según tiempo de TARGA en pacientes VIH/SIDA de la clínica de Infectología del HEODRA en el período comprendido de Enero 2009 a Diciembre 2010.

Variable	N°	Porcentaje
Presentación de las RAM más frecuentes:		
0-29 días	1	2,5
1-3 meses	21	52,5
4-6 meses	5	12,5
7-9 meses	4	10,0
10-12 meses	3	7,5
> 12 meses	3	7,5
Ninguna	3	7,5
Hospitalización por RAM:	1	100,0

(N°=40)

Fuente: Expediente clínico, HEODRA.

Tabla 5. Factores relacionados a la presencia de reacciones adversas medicamentosas en pacientes VIH/SIDA de la clínica de Infectología del HEODRA en el período comprendido de Enero 2009 a Diciembre 2010.

Variable	N°	Porcentaje
Edad: 21-30	14	35,0
Sexo: Masculino	21	52,5
Índice de masa corporal (IMC) bajo:		
18.5 - 24.9	22	55,0
Enfermedades cómorbidas y hábitos tóxicos: Café	16	40,0
CD4: < 200	18	45,0
Carga viral: < 55000	19	47,5
Estadío clínico: A3	20	50,0
Caso SIDA	19	47,5
Inicio del TARGA:		
4 a 6 meses	12	30,0
7 a 9 meses	12	30,0

(N°=40)

Fuente: Expediente clínico, HEODRA.

Tabla 6. Complicaciones más frecuentes de las reacciones adversas medicamentosas según esquema de TARGA presentadas con el uso de la terapia antirretroviral de los pacientes VIH/SIDA de la clínica de Infectología del HEODRA en el período comprendido de Enero 2009 a Diciembre 2010.

Variable	N°	Porcentaje
AZT + 3TC + EFV (30 pacientes)		
Dislipidemia	2	25,0
Toxicidad farmacológica	1	12,5
Hiperuricemia	2	25,0
Hiperglicemia	1	12,5
Lipodistrofia	2	25,0
AZT + 3TC + NVP (6 pacientes)		
Hiperuricemia	1	100,0
D4T + 3TC + NVP (1 paciente)		
Hiperuricemia	1	100,0
Ddl + EFV + TDF (1 paciente)	0	0
LPV/r + AZT + 3TC (1 paciente)	0	0
LPV/r + D4T + ddl (1 paciente)	0	0

(N°=40)

Fuente: Expediente clínico, HEODRA.