

T  
615.58  
A31



NO SALE A

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**“DETERMINACIÓN DE LA CAUSALIDAD Y GRAVEDAD  
DE RAMs EN LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN  
PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO  
(Marzo-Setiembre 2008)”**

**TESIS**

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL  
DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

**Presentado por:** Bach. AGUILAR SALAZAR HANJE  
MARGARETH.

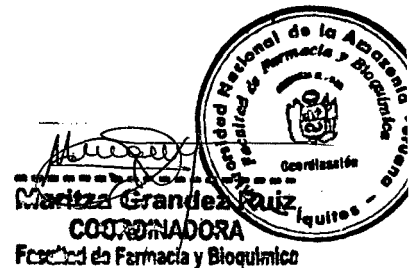
Bach. SALAZAR RUIZ SHARON  
JESSENIA

**Asesores:** Q. F. PINTO GUERRA HUGO MIGUEL  
Q. F. VILCHEZ ALCALA LUIS



00043

**IQUITOS – PERÚ**



**2008**



# Universidad Nacional de la Amazonia Peruana Facultad de Farmacia y Bioquímica

Carretera Zungarococha- Nina Rumi  
San Juan – Loreto – Perú



*Año de la Unión Nacional frente a la Crisis Externa*

## ACTA DE SUSTENTACION

En el caserío de Nina Rumi, Distrito de San Juan Bautista, Departamento de Loreto, a los 12 días del mes de Marzo del dos mil nueve, siendo las 10:25 horas, el Jurado de Tesis designado según Resolución de Coordinación N<sup>o</sup> 020- 2008 - FFB-UNAP, integrado por los señores docentes que a continuación se indica:

- |   |            |
|---|------------|
| • Q.F. Frida Enriqueta Sosa Amay            | Presidenta |
| • Q.F. Wilfredo Oswaldo Gutiérrez Alvarado  | Miembro    |
| • Q.F. Carlos Enrique Calloapaza Valladares | Miembro    |

Se constituyeron en las instalaciones del Laboratorio N<sup>o</sup> 4 de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, para proceder a dar inicio al Acto Académico de Sustentación Pública de la tesis intitulada "DETERMINACIÓN DE LA CAUSALIDAD Y GRAVEDAD DE RAMs EN LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO MARZO - SETIEMBRE 2008", presentado por las Bachilleres Hanje Margareth Aguilar Salazar y Sharon Jessenia Salazar Ruiz, para optar el TITULO PROFESIONAL DE QUIMICO FARMACEUTICO, que otorga la UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA, de acuerdo a Ley Universitaria N<sup>o</sup> 23733 y el Estatuto General de la UNAP vigente. Luego de haber escuchado con atención la exposición de las sustentantes, y habiéndose formulado las preguntas necesarias, las cuales fueron respondidas: satisfactoriamente

El Jurado llegó a la siguiente conclusión:

1. La tesis ha sido aprobado por unanimidad
2. Observaciones: Ninguna

Siendo las 11:20 am, se dio por concluido el Acto Académico de Sustentación Pública de Tesis, felicitándosele a las sustentantes por su satisfactoria sustentación.

  
.....  
Q.F. Frida Enriqueta Sosa Amay  
Presidenta

  
.....  
Q.F. Wilfredo Oswaldo Gutiérrez Alvarado  
Miembro

  
.....  
Q.F. Carlos Enrique Calloapaza Valladares  
Miembro

# ÍNDICE

## CONTENIDO

### CAPÍTULO I

1.1.- Introducción.....	01
1.2.- Identificación y Formulación del problema.....	03
1.3.- Objetivos generales y específicos. ....	04

### CAPÍTULO II

2.1.- Marco Teórico.....	05
2.17.- Definiciones Operacionales.....	43
2.18.- Hipótesis.....	53

### CAPÍTULO III

3.1.- Método de la Investigación.....	54
3.2.- Población, muestra.....	55
3.3.- Instrumentos de la Investigación.....	55
3.4.- Ubicación Tiempo y Espacio.....	56
3.5.- Procedimientos de Recolección de datos.....	56
3.6.- Protección de los Derechos Humanos.....	58

### CAPÍTULO IV

4.1. Resultados.....	60
4.2. Discusión.....	71
4.3. Conclusiones.....	78
4.4. Recomendaciones.....	80
4.5. Bibliografía.....	81
4.6. Anexos.....	88
4.7. Lista de Acrónimos.....	103
4.8. Glosario.....	104

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1.- Distribución por sexo de los Pacientes que reciben TARGA en el Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	60
Tabla N° 2.- Incidencia de Reacciones Adversas al TARGA en Pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	61
Tabla N° 3.- Frecuencia de Reacciones adversas según grupo Etario y sexo en pacientes del Hospital regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	62
Tabla N° 4.- Distribución de la Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA en Paciente del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	63
Tabla N° 5.- Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA según grupo etario y sexo en Pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	64
Tabla N° 6.- Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA según estadio de la enfermedad en Pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	65
Tabla N° 7.- Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA según tiempo de tratamiento en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	66

Tabla N° 8.- Gravedad de Reacciones Adversas al TARGA según esquema de tratamiento en el momento de la notificación en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	67
Tabla N° 9.- Frecuencia de Reacciones Adversas según Esquema de tratamiento TARGA en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	68
Tabla N° 10.- Relación de Causalidad de las Reacciones Adversas al TARGA en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	69
Tabla N° 11.- Adherencia de pacientes que presentaron Reacciones Adversa al TARGA en el Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	70

## INDICE DE GRAFICOS

Gráfico N° 1.- Distribución por sexo de los Pacientes que reciben TARGA en el Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	60
Gráfico N° 2.- Incidencia de Reacciones Adversas al TARGA en Pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	61
Gráfico N° 3.- Frecuencia de Reacciones adversas según grupo Etario y sexo en pacientes del Hospital regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	62
Gráfico N° 4.- Distribución de la Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA en Paciente del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	63
Gráfico N° 5.- Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA según grupo etario y sexo en Pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	64
Gráfico N° 6- Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA según estadio de la enfermedad en Pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	65
Gráfico N° 7.- Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA según tiempo de tratamiento en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	66

Gráfico N° 8.- Gravedad de Reacciones Adversas al TARGA según esquema de tratamiento en el momento de la notificación en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	67
Gráfico N° 9.- Relación de Causalidad de las Reacciones Adversas al TARGA en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	69
Gráfico N° 10.- Adherencia de pacientes que presentaron Reacciones Adversa al TARGA en el Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).....	70

## DEDICATORIA

A DIOS que es la LUZ que guía mis pasos, la ROCA mas firme en la que puedo descansar, CONSUELO para mis tristezas, adiestras mis manos para el combate, me diste tu escudo salvador en los momentos más difíciles de mi vida.

Gracias Señor Todopoderoso

A mi padre Eduardo, por ser el motor y la voz alentadora de todos mis días, por haberse privado de tantas cosas por el afán de concederme todo aquello que a Él la vida le negó. No es fácil expresar la gratitud que te debo, el amor y el respeto infinito que siento por ti. Por estar siempre a mi lado también en la realización de esta tesis, tu apoyo ha sido fundamental para finalizar este trabajo.

A Alain, por el amor brindado y cuyo empeño inquebrantable en que esta tesis saliera adelante, ha sido un pilar clave en su culminación.

Este trabajo lo dedico especialmente a todos los pacientes del Hospital Regional de Loreto que viven con VIH/SIDA, a los que ya no están y a los que continúan luchando con la esperanza de un futuro mejor; a todo el personal de salud y a las organizaciones que durante todos estos años han colaborado en la asistencia de todos los pacientes con infección VIH/SIDA. Por ellos y para ellos es este modesto trabajo.

*H.M.A.S*



## DEDICATORIA

Agradezco a nuestro buen "Dios" por la vida, por la salud por su protección y cuidado.

Este esfuerzo quiero dedicarlo a mis padres, GLORIA L. RUIZ RODRIGUEZ Y ALCIDES SALAZAR ZAAVEDRA, por que sin ustedes, sin su ayuda, animo, paciencia, amistad y cariño no hubiese llegado donde estoy. Gracias por darme la vida, estoy orgullosa de ustedes y espero que ustedes lo estén de mí. No hay nada en el mundo para agradecerles lo que hicieron por mí, Son lo mejor.

*S.H.J.S.R.*

## AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que colaboraron directa o indirectamente y sería interminable la lista de las personas que han hecho posible la realización de este trabajo,

A la Dirección Ejecutiva de Medicamentos Insumos y Drogas-Área de Farmacovigilancia por facilitarnos valiosos datos para la realización de este trabajo.

Al Director General del Hospital Regional de Loreto Dr. Jesús Magallanes Castilla por permitir la realización de nuestra Tesis en la institución que dirige.

Al Q.F Andrés Núñez, por su gran amabilidad e interés mostrado en el tema de estudio.

Al Dr. Cesar Ramal Asayag, por todas sus enseñanzas desde el principio y por la confianza que ha depositado en nosotras. Nuestra mayor admiración por su calidad humana y profesional.

A Lic. Enf. María Z. Herrera Grandez y Lic. Enf. Lorena A. Guevara nuestro más profundo agradecimiento y admiración por la gran labor que realizan en esta área, por su trato cordial hacia todos, por su apoyo, por su tolerancia y por su orden, gracias al cual ha sido posible obtener la mayoría de los datos de este estudio.

A la Tec. Enf Frida Peña Chumbe y C.E.P.S Anderson Pizango Panaifo por su gran colaboración y la amabilidad que siempre nos han mostrado durante este estudio sin la menor protesta.

A los pacientes que formaron parte de esta tesis, por la confianza que en todo momento tuvieron con nosotras.

Al Q.F Dan Joel Miranda Malatay, nuestro mas profundo agradecimiento por su gran profesionalismo y calidad de persona que reflejó en las enseñanzas brindadas durante la realización de este trabajo.

A nuestros asesores Q.F Hugo M. Pinto Guerra, Q.F Luis Vílchez Alcalá, admirables por su paciencia, por su capacidad de trabajo, por sus conocimientos, por su amistad, confianza y ánimo para que se hiciera realidad este trabajo.

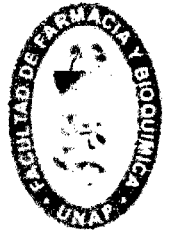
A nuestros jurados: Frida Sosa Amay, Wilfredo Gutiérrez, Carlos Calloapaza; por su gran capacidad didáctica, y sobre todo, por enseñarnos a amar la carrera de Químico Farmacéutico desde la etapa de estudiante.

Agradecemos con intenso cariño el apoyo y la comprensión a todos nuestros amigos de la FACULTAD de FARMACIA Y BIOQUIMICA UNAP-2006, con los que hemos compartido tantas horas de aprendizaje, que nos han escuchado y alentado en muchas ocasiones, y con los que hemos compartido también muchos ratos de buen humor y alegría.

Nuestro especial agradecimiento a todas las personas que durante todos estos meses han sido un fuerte apoyo y han colaborado en la realización de este trabajo. A todos, nuestro más sincero y profundo agradecimiento, sin vuestra colaboración no lo hubiéramos logrado.



## DETERMINACION DE LA CAUSALIDAD Y GRAVEDAD DE RAMs EN LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO (Marzo-Setiembre 2008)”



Bach. F.BQ. Hanje M. Aguilar S. y Bach. F.BQ. Sharon J Salazar R.

Facultad de Farmacia y Bioquímica.

hamas 1812@hotmail.com y sharonsalazar30@yahoo.es

### RESUMEN

- **Objetivo:** Determinar la Causalidad y Gravedad de las RAMs en la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) en Pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo-Setiembre 2008). **Métodos:** Se realizo un estudio descriptivo, transversal y prospectivo. Participaron 184 pacientes, entre las edades de 15-55 años del programa TARGA-PROCITSS del Hospital Regional de Loreto.
- **Resultados:** Se incluyeron 184 pacientes, se encontró una Incidencia de 27.72% (IC 95% 21.22 - 34.22) de RAMs al TARGA. Según la Gravedad de las RAMs al TARGA fueron leves 50.98%, moderado 39.22% y severo 9.80%. Según el estadio de la enfermedad la mayor prevalencia de RAMs se presentó en el estadio SIDA 60.78%. Las reacciones adversas mas graves se presentaron con mayor frecuencia con el esquema especial 1(AZT/3TC/EFV) 60.78%. El sexo femenino (RR 1.73; IC 95% 1.08 – 2.77) y estadio SIDA (RR 1.20; IC 95% 1.34 – 1.92) estuvieron asociadas con la presencia de RAMs. La Relación de Causalidad de las reacciones adversas al TARGA fue definida 68.6%, posible 1.96%, probable 25.49% y condicional 3.92%. La adherencia de pacientes que presentaron RAMs al TARGA fue 54.90% y los no adheridos 45.10%.
- **Conclusiones:** Presencia de RAMs en pacientes que reciben TARGA en el Hospital Regional de Loreto generalmente son leves y se presentan en el estadio SIDA de la enfermedad durante el primer trimestre del tratamiento./ con el esquema especial 1(AZT/3TC/EFV). La Relación de Causalidad RAMs al TARGA en pacientes del Hospital Regional de Loreto fue definida 68.6%. La presencia de RAMs influye en la adherencia al tratamiento sobre todo las severas ya que los pacientes con RAMs requerían suspender el esquema.

*Palabras claves: Causalidad, Gravedad, RAMs, Terapia Antirretroviral.*

## **“DETERMINATION OF CAUSATION AND SEVERITY OF RAM ON ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PATIENTS OF THE REGIONAL HOSPITAL OF LORETO (March – September 2008)”**

### **SUMMARY**

- **Objective:** Determine causation and severity of RAMs of antiretroviral Therapy in patients of Regional Hospital of Loreto (March – September 2008).
- **Methodology:** Study descriptive, cross-sectional, and prospective. Involved 184 patients, between ages 15 to 55 year of de program TARGA\_PROCITSS of de Regional Hospital of Loreto.
- **Results:** .It was found an incidence of 27.72% (IC 95% 21.22 - 34.22) RAMs to TARGA. Depending on the severity of RAMs were mild to TARGA 50.98%, 39.22% moderate and severe 9.8%. According to the stadium AIDS 60.78%. The most serious adverse reactions occurring more frequently with the special scheme 1 (AZT/3TC/EFV) 6.1%. It was found significant with the following factor: sex feminine (RR 1.73; IC 95% 1.08 – 2.77) and stadium AIDS (RR 1.20; IC 95% 1.34 – 1.92). The causal relationship of RAMs to TARGA was defined 68.6%, 1.96% possible, probable 25.49% and 3.92% conditional. The adherence of patients who had adverse reaction to TARGA was 54.90% and 45.10% non- adherent.
- **Conclusions:** Presence of RAMs in patients receiving TARGA at the Regional hospital of Loreto usually are mild and are presented on the stage of the disease lasts AIDS the firs three months of treatment with the special scheme 1. The causal relationship of RAMs to TARGA in patients of the Regional Hospital was defined 68.6%. The presence of adverse reaction influences on adherence to treatment especially severe because patients with RAMs required suspending the scheme.

*Key words: Causation, severity, RAMs antiretroviral therapy*

# **CAPÍTULO I**

## 1.1- INTRODUCCIÓN

La epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) constituye uno de los más grandes problemas que enfrenta la comunidad médica. La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un fenómeno dinámico que se caracteriza por replicación intensa del virus, pérdida de linfocitos CD4 e inmunodeficiencia profunda.

El descubrimiento acelerado de Antirretrovirales eficaces se materializó gracias a programas de obtención de fármacos, que habían operado contra otras enfermedades, como cáncer y otras infecciones por virus. En épocas anteriores, las compañías farmacéuticas habían producido innumerables análogos nucleósidos () como posibles agentes antivirales o antineoplásicos. Por procesos intensivos y difíciles fueron objeto de prueba miles de compuestos; los más promisorios fueron modificados para incrementar su actividad contra el VIH, llevar al mínimo sus efectos tóxicos y mejorar su biodisponibilidad.

Con la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) se ha logrado controlar infecciones oportunistas, reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida en los infectados por VIH /SIDA. Sin embargo, tales ventajas, sólo pueden ser posibles con un alto nivel de adherencia.

La Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) ha mejorado la supervivencia de pacientes infectados por el VIH. Las pautas habitualmente utilizadas como terapia inicial incluyen la combinación de dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa con un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, o bien con un inhibidor de la proteasa, o bien con dos inhibidores de la proteasa. Sin embargo, la terapia plantea problemas a corto y a largo plazo. Se sabe que la incidencia de reacciones adversas es alta en el momento inicial de la terapia y que la principal causa de suspensión del tratamiento es la toxicidad.

En el Perú, a pesar de existir una política nacional de acceso universal a la TARGA, hay pocos estudios a nivel nacional sobre reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales. La determinación de la incidencia, gravedad y causalidad nos daría a conocer la magnitud del problema y la identificación de factores asociados y permitiría una mejor elección del tratamiento inicial, que se adapte cada vez más a las características del paciente, contribuyendo a una mejor adherencia al tratamiento.



## 1.2- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) sufren una pérdida aguda de células inmunitarias, disminuyendo así las funciones del sistema inmunológico; en cuya situación los efectos adversos de los medicamentos antirretrovirales son más frecuentes afectando la permanencia del paciente ante complejos regímenes de tratamiento antirretroviral, aumentando la probabilidad del desarrollo de resistencia, lo que hace necesario monitorear el efecto potencialmente tóxico para detectar las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) causadas por antirretrovirales.<sup>1</sup>

La aparición de la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) ha disminuido la morbimortalidad en pacientes con VIH/ SIDA; sin embargo su uso generalizado han brindado la oportunidad de evaluar nuevas Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM's) que no se habían descrito cuando dichos medicamentos se encontraban en fase de investigación.<sup>1</sup> Por esta razón en el estudio se analizarán variables como: Causalidad de las Reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales, gravedad, estadio de la enfermedad, tiempo de tratamiento, sexo y edad.

El sistema de farmacovigilancia a nivel de los Hospitales de la Región Loreto no se encuentra activo motivo por el cual se desconoce la causalidad y gravedad de las reacciones adversas que sufren los pacientes con VIH/SIDA que reciben tratamiento antirretroviral; ya que los reportes actuales no registran dichos datos por la falta de notificación a nivel de la Región Loreto; por este motivo es de interés la realización de este estudio

## FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la causalidad y gravedad de las RAMs en la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo-Setiembre 2008)?

## 1.3- OBJETIVOS

### 1.3.1- General:

- Determinar la Causalidad y Gravedad de las Reacciones Adversas Medicamentosas en la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) en Pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo-Setiembre 2008).

### 1.3.2- Específicos

- Describir, Analizar y Determinar la Causalidad de las Reacciones Adversas en la TARGA en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo-Setiembre 2008).
- Describir, Analizar y Determinar la Gravedad de las Reacciones Adversas en la TARGA en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo-Setiembre 2008).
- Describir, Analizar y Determinar la Incidencia de las diferentes Reacciones Adversas en la TARGA en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo-Setiembre 2008).
- Describir, Analizar y Determinar la Frecuencia y Gravedad de las Reacciones Adversas en la TARGA, por edad y sexo.
- Describir, Analizar y Determinar las asociaciones de Gravedad de las Reacciones Adversas en la TARGA, según el tiempo de tratamiento y las etapas de la enfermedad.
- Identificar los Principales Fármacos Antirretrovirales y las Reacciones Adversas Medicamentosas más prevalentes según protocolos de tratamiento.
- Estimar la influencia de las Reacciones Adversas a fármacos Antirretrovirales en la adherencia al tratamiento.

# **CAPÍTULO II**

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. FARMACOVIGILANCIA

La Farmacovigilancia es un conjunto de procedimientos orientados a determinar posible causalidad, frecuencia de aparición y gravedad de eventos ocasionados por el uso de productos farmacéuticos en su etapa de comercialización, con la finalidad de establecer medidas que lleven a un uso más racional de los mismos.

Los estudios de **Farmacovigilancia**, también llamados de postcomercialización o de **fase IV**, constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar reacciones adversas y ocasionalmente efectos farmacoterapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento.<sup>1</sup>

El objetivo de la Farmacovigilancia es contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, a través de la detección precoz de las reacciones adversas a los medicamentos.<sup>2</sup>

En el Compendio de Normas Legales Relacionadas con la farmacovigilancia, en el artículo **Art. 136º**, La Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) conduce las acciones de Farmacovigilancia. La Farmacovigilancia se desarrolla a partir de:

- ✓ Información publicada en documentos oficiales de la Organización Mundial de la Salud, la Food and Drug Administration (FDA) y en la literatura científica.
- ✓ Información sobre diagnósticos de la Reacción Adversa a medicamentos (RAMs), registrados en el país.
- ✓ Información local sobre efectos inesperados o tóxicos reportada por los fabricantes, distribuidores o dispensadores de medicamentos registrados en el país.<sup>3</sup>

En el Compendio de Normas Legales Relacionadas con la farmacovigilancia, en el artículo **Art. 137°**, indica que el médico tratante informará, bajo responsabilidad, al Director del establecimiento o a la dependencia desconcentrada de salud de nivel regional o subregional, según corresponda, las reacciones adversas a medicamentos que diagnostique en sus pacientes, dentro de las 72 horas posteriores al diagnóstico.

La información reportada por el médico tratante será puesta en conocimiento de la DIGEMID, bajo responsabilidad del Director del establecimiento o de la dependencia desconcentrada de salud, según el caso, en el término máximo de 48 horas.<sup>3</sup>

En el Compendio de Normas Legales Relacionadas con la farmacovigilancia, en el artículo **Art. 138°**, indica que las reacciones adversas a medicamentos deberán ser informadas precisando, además del diagnóstico nosológico, el nivel de certeza diagnóstica, enunciada como posible, probable o definitiva.<sup>3</sup>

A pesar de la regulación y las legislaciones modernas sobre medicamentos, pueden ocurrir reacciones graves a medicamentos que se ponen de manifiesto solo cuando es comercializado y utilizado de manera general.<sup>3</sup>

## 2.2. REACCION ADVERSA AL MEDICAMENTO

Reacción adversa al medicamento (RAM) es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a la dosis normal utilizada en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica, descrita por la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>4</sup>

Se estima que las reacciones adversas a medicamentos son la sexta causa de muerte: en primer lugar las cardiopatías, luego cáncer, accidentes cerebrovasculares, enfermedades respiratorias y accidentes de tránsito.<sup>5</sup> Dependiendo del tipo de estudio y de la población que se investiga, la incidencia

de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) oscila entre el 1 y el 30%. Se estima que pueden ser responsables del 2-3% de las consultas generales, del 3-7% de las hospitalizaciones y del 3% de las muertes hospitalarias. Se acepta que muchas RAMs pueden no ser nunca diagnosticadas como tales; adicionalmente, una gran parte de ellas, especialmente las de menor gravedad, tienden a no ser comunicadas. Por estas razones, el verdadero impacto que tienen las RAMs está subestimado.<sup>5</sup>

## 2.2.1 CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Se han establecido 4 categorías según la información que se disponga en la notificación (ANEXO Nº 1):

- a) **Reacciones Adversas Leves:** Con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita antídoto, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización. Ej.: Nauseas, diarrea.
- b) **Reacciones Adversas Moderadas:** La reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente.
- c) **Reacciones Adversas Graves:** La reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización. Ej.: shock anafiláctico.
- d) **Reacciones Adversas Letales:** Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

La valoración de la gravedad requiere un estudio individualizado de cada notificación, de la duración e intensidad de la reacción.<sup>6</sup>

Es importante estudiar las Reacciones adversas porque afecta la calidad de vida del paciente, pueden generar pérdida de confianza en el médico, aumentan los costos de asistencia médica y pueden implicar un cambio en el tratamiento médico.<sup>2</sup>

## 2.2.2 BASES FARMACOLOGICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS FARMACOS.

Los fármacos son capaces de modificar significativamente a diversos procesos biológicos y como consecuencia su empleo esta asociado al desarrollo de reacciones adversas.<sup>6</sup>

Los riesgos y beneficios, o el balance costo/beneficio de todo tratamiento farmacológico, deben ser conocidos y evaluados cuidadosamente antes de que se adopte la decisión de prescribir un fármaco.<sup>6</sup>

Quienes se encuentran involucrados de manera directa (Médico) o indirecta (Químico Farmacéutico) en la prescripción de un fármaco, son los socios naturales del paciente en cuanto a su terapia medicamentosa.

El paciente debe obtener beneficios de los fármacos, a pesar de los riesgos que afronta y que en la mayoría de los casos no puede evitar por cuenta propia. Los involucrados en la prescripción y en el dispensado de los fármacos están obligados por razones éticas, morales y legales, a conocer terminantemente los términos de la relación riesgo/beneficio y su cinética química para obrar en consecuencia.<sup>6</sup>

Como norma general se evitara cometer errores por omisión, considerando que las Reacciones Adversas a medicamentos Antirretrovirales (RAMA) constituye un riesgo inevitable de la

farmacoterapia, aun de aquella que pueda ser considerada como muy inocua.<sup>6</sup>

El potencial que posee un fármaco para causar una reacción adversa, así como las características y la seriedad de estas últimas, dictan la elección del fármaco y los riesgos aceptables ante su empleo. Sin embargo, existen algunos casos en los que una droga más toxica o menos efectiva que la ideal, puede ser la única alternativa viable.<sup>6</sup>

Todas las reacciones adversas son el resultado de complejas interacciones entre la droga en cuestión, el paciente, la enfermedad y factores extrínsecos que pueden modificar la respuesta al tratamiento farmacológico.<sup>6</sup>

Algunas reacciones adversas pueden evitarse partiendo del conocimiento de las propiedades farmacológica de la droga en cuestión, de los mecanismos implicados en sus reacciones adversas y del grado de alerta que se posea respecto a los factores predisponentes, particularmente de aquellos que determinan una susceptibilidad especial para el paciente.<sup>6</sup>

Algunos de los factores predisponentes generales mas notables incluyen: sobredosis del fármaco en gestión al no existir una dosificación individual; dosificaciones que no toman en cuenta o minimizan las edades extremas de los pacientes sometidos al tratamiento en cuestión; y, las alteraciones naturales (fisiológicas) o adquiridas de los sistemas de metabolitos (hígado) y excretorios (riñón).<sup>6</sup>

La incidencia de reacciones adversas aumenta con el número de fármacos prescritos. Si una posible reacción adversa es predecible, esta debe ser evitada restringiendo su prescripción, teniendo en cuenta también que podría ser factible atenuar sus consecuencias mediante el empleo concurrente de otros fármacos. Todos los profesionales vinculados al medicamento tienen la responsabilidad de reconocer la presencia de posibles reacciones adversas y de ponerlas en conocimiento de las autoridades correspondientes.<sup>6</sup>



### 2.2.3 DETERMINANTES DE LAS REACCIONES ADVERSAS.

#### a) **Inherentes al Fármaco**

- ✓ Características fisicoquímicas y farmacocinéticas.
- ✓ Farmacodinamia.
- ✓ Formulación.
- ✓ Dosis.
- ✓ Administración (vías, esquemas de tratamiento).<sup>7</sup>

#### b) **Inherentes al paciente**

- ✓ Edad.
- ✓ Sexo.
- ✓ Estado Fisiológico (Embarazo)
- ✓ Estado Nutricional.
- ✓ Estado Fisiopatológico.
- ✓ Enfermedades concomitantes.
- ✓ Predisposición genética.
- ✓ Estado Inmuno-humoral.<sup>7</sup>

#### c) **Factores extrínsecos**

- ✓ Otros Fármacos.
- ✓ Alcohol, drogas, hábitos alimentarios, contaminantes ambientales, etc.<sup>7</sup>

### 2.3. RELACIÓN DE CAUSALIDAD O IMPUTABILIDAD

Para el establecimiento de la relación de causalidad o imputabilidad se utiliza una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna que contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad, teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas

conocidas del medicamento, el desenlace de la reacción después del retiro del fármaco, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reexposición al medicamento sospechoso y la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del fármaco.<sup>8,9</sup>

Para la imputabilidad se pueden utilizar diferentes algoritmos:

- ✓ Análisis de Relación de Causalidad según Algoritmo de Naranjo.
- ✓ Análisis de Relación de Causalidad según Algoritmo de la OMS.
- ✓ Análisis de Relación de Causalidad según Algoritmo de la FDA.
- ✓ Análisis de Relación de Causalidad según Algoritmo de Karch y Lasagna.<sup>9</sup> cuya ficha de evaluación se encuentra en el (ANEXO N° II)

### 2.3.1 CATEGORIAS DE CAUSALIDAD.

Como un paso hacia la armonización en la regulación de medicamentos en los países de la Unión Europea (UE), el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia Europeo (Pharmacovigilance Working Party) ha propuesto las siguientes categorías de causalidad:

- ✓ ***Definida o Probada (Certain)***: Relación temporal entre la administración del fármaco y el signo o síntoma. El síntoma o signo desaparece al suspender el fármaco y reaparece al administrar nuevamente. El síntoma o signo se ha asociado con anterioridad y no puede ser explicado por la enfermedad del paciente, enfermedades asociadas o por otras drogas o tratamientos.<sup>10</sup>
- ✓ ***Probable (Likely)***: Acontecimiento clínico que incluye alteraciones en las pruebas de Laboratorio y que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad

concomitante, ni a la administración de otros fármacos o sustancias, y que al retirar (dechallenge) el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición (rechallenge); es decir no hubo readministración del fármaco para asignar esta definición.<sup>10</sup>

- ✓ ***Possible (Possible)***: Acontecimiento clínico, que incluye alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente; es decir el síntoma o signo puede explicarse por la enfermedad del paciente, enfermedades asociadas o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.<sup>10</sup>
  
- ✓ ***Improbable (Unlikely)***: Acontecimiento clínico que incluye alteraciones en las pruebas de laboratorio, y se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.<sup>10</sup>
  
- ✓ ***Conditional/No clasificada (Conditional/ Unclassified)***: Acontecimiento clínico que incluye alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder realizar una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.<sup>10</sup>
  
- ✓ ***No evaluable/ Inclasificable (Unassessable/Unclassifiable)***: Notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.<sup>10</sup>

## 2.4. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH).

El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se reconoció por primera vez en 1981 entre hombres homosexuales en los Estados Unidos de América.<sup>11</sup>

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del SIDA, se identificó en 1983. Al parecer, la propagación extensa del SIDA comenzó a fines del decenio de 1970 y comienzos de 1980 entre hombres y mujeres sexualmente promiscuos en África oriental y central y entre hombres homosexuales y bisexuales en determinadas zonas urbanas de las Américas, Europa occidental, Australia y Nueva Zelanda. En la actualidad el virus se está transmitiendo en todos los países.<sup>11</sup>

Se han reconocido dos tipos principales de VIH: el VIH-1 y el VIH-2. El VIH-1 es el tipo predominante en el mundo. El VIH-2 se encuentra principalmente en África occidental, pero se han notificado casos en África oriental, Europa, Asia y América Latina. Existen al menos 10 subtipos genéticamente diferentes de VIH-1, pero actualmente su importancia biológica y epidemiológica es poco clara. Tanto el VIH-1 como el VIH-2 se transmiten de la misma manera.<sup>11</sup>

La vía principal de transmisión del VIH es la relación sexual sin protección entre hombre y mujer (heterosexual) o entre hombres (homosexual). No hay casos documentados de transmisión entre mujeres. El VIH también se transmite por transfusión sanguínea, productos sanguíneos, órganos donados y semen. La transmisión por la sangre ocurre principalmente por la utilización de agujas, jeringas u otros instrumentos insuficientemente esterilizados que atraviesan la piel y por la transfusión de sangre infectada.<sup>11</sup>

Por último, una madre infectada puede transmitir el virus al feto o al lactante durante el embarazo, el parto o la lactancia. Esta vía de transmisión se denomina de madre a hijo, o vertical.<sup>11</sup>

Si bien por las mismas vías, el VIH-2 parece transmitirse menos fácilmente que el VIH-1, y la progresión al SIDA de la infección por el VIH-2 parece ser más

lenta que la de la causada por el VIH-1. El SIDA parece ser clínicamente idéntico en ambos casos el SIDA es la última fase de la infección por el VIH y se caracteriza por una grave debilidad del sistema inmunitario, que se vuelve incapaz de detener las infecciones oportunistas y los cánceres que amenazan la vida.<sup>11</sup>

La Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tiene como consecuencia una elevada morbilidad y mortalidad, además del deterioro de la economía tanto familiar como de los servicios de salud.<sup>11</sup>

Se prevé que la gran mayoría de las personas infectadas por el VIH desarrollarán, en su momento, el SIDA. Aunque no se ha finalizado ningún estudio a largo plazo de cohortes, el avance de la infección inicial por el VIH al comienzo del SIDA tal vez sea más rápido en los países en desarrollo.<sup>11</sup>

#### 2.4.1 REPORTE HISTÓRICO VIH/SIDA EN EL PERÚ Y LA REGIÓN LORETO

- ✓ De enero\_ abril del año 2007 se diagnosticaron 591 casos de VIH y 148 casos de SIDA en Perú.<sup>12</sup>
- ✓ Según publicaciones del área de Epidemiología del Ministerio de Salud (MINSA) a nivel nacional, desde el año 1983 hasta el 30 de Abril del año 2007 Lima (12,736) presenta mayor número de casos acumulados de SIDA seguido de Callao (1,453), ICA (635), Arequipa (584) y Loreto (564).<sup>12</sup>
- ✓ En la Región Loreto en el año 1993 se reporto 44 casos de VIH y 31 casos de SIDA; a finales del año 2007 ya se tenían reportados 1835 casos de VIH y 599 casos de SIDA.<sup>13</sup>

- ✓ En el año 2005 el distrito de Iquitos presentó mayor número de casos VIH/SIDA acumulados en la Región de Loreto.<sup>13</sup>
- ✓ De enero a noviembre del año 2005 se diagnosticaron 56 casos de VIH 218 y casos de SIDA en la Región de Loreto.<sup>13</sup>

#### 2.4.2 COBERTURA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA) EN EL MINSA

- ✓ Diciembre 2004: 1224 pacientes.
- ✓ Junio 2005: 2887 pacientes
- ✓ Diciembre 2005: 3978 pacientes
- ✓ Enero 2006: 4083 pacientes.
- ✓ Febrero 2007: 5892 pacientes.
- ✓ Marzo 2007: 6408 pacientes.

En el 2004 el MINSA entrega el Primer Tratamiento Antirretroviral (ARV); antes de Mayo del 2004 solo se administraba en el Seguro Social (2000 pacientes aprox.) y Fuerzas armadas (300 pacientes aprox.).<sup>14</sup>

Hasta Marzo del 2007 el MINSA entregó tratamientos Antirretrovirales a 6114 Adultos y 294 Niños; a nivel Nacional 9428 personas recibieron tratamiento.<sup>14</sup>

En el año 2007 en Loreto se tenían 96 pacientes con tratamiento y 14 en espera.<sup>14</sup>

### 2.4.3 PUNTOS DE LA COBERTURA DE LA TARGA EN EL PERÚ

- ✓ COBERTURA A NIVEL NACIONAL:
- ✓ 23 Direcciones Regionales de Salud (DIRESAS)
- ✓ 05 Direcciones de Salud (DISAS)
- ✓ 57 Puntos de Distribución:
  - 51 establecimientos de Salud
  - 04 Organizaciones no Gubernamentales (ONG)
  - 02 Penales.<sup>14</sup>

### 2.5. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Los primeros ensayos con diferentes antivirales e inmunoreguladores para el restablecimiento de la función inmunitaria fueron desalentadores: se utilizaron la suramina, el HPA23 (antimonio tungstato), la ribavirina y el foscarnet, pero el virus reaparecía cuando se suprimía la medicación y su uso planteaba problemas importantes debido a la toxicidad de estos medicamentos. También se intentó sin éxito reconstituir el sistema inmune con trasplante de médula ósea, inmunoestimulantes como interleukina 2, gammainterferón, hormonas tínicas y sustancias que indujeran protección pasiva como el desarrollo de anticuerpos monoclonales y de inmunoglobulina hiperinmune.<sup>14</sup>

Desde las primeras etapas se consideraba útil la efectividad de un ataque agresivo en los primeros estadios de la enfermedad combinando antivirales e inmunoestimulantes.<sup>14</sup>

## 2.6. FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

Los fármacos antirretrovirales son medicamentos para el tratamiento de la infección por el retrovirus VIH causante del SIDA.<sup>15</sup> Se clasifican en:

### 2.6.1 INHIBIDORES NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (INTR)

Los análogos de los nucleósidos deben ser trifosforilados dentro de la célula diana para formar su metabolito activo, que inhibe la replicación vírica por:

- ✓ Inhibición competitiva de la transcriptasa inversa.
- ✓ Incorporación del análogo del nucleósido en lugar del nucleósido natural durante la síntesis del DNA provírico dando lugar a la terminación de la cadena.<sup>16</sup>

Los Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR) son los siguientes:

- a) Zidovudina.
- b) Didanosina.
- c) Zalcitabina.
- d) Lamivudina.
- e) Estavudina.
- f) Abacavir.
- g) Tenofovir.

Las Reacciones adversas más comunes en este grupo son: acidosis láctica y toxicidad hepática.<sup>16</sup> (ANEXO N° III)



a) ZIDOVUDINA (AZT)

El desarrollo clínico del AZT se realizó en 1985, tras la primera demostración de su actividad antiretroviral. Se aprobó por primera vez para el uso clínico en pacientes con enfermedad avanzada en marzo de 1987.<sup>17</sup>

Posteriormente se observó una respuesta eficaz en pacientes con infección sintomática precoz y en los asintomáticos con recuento de linfocitos CD4 menores de 500 cels/mL. Es un análogo de la timidina. Dentro de la célula se convierte en monofosfato de AZT por la timidincinasa y posteriormente en difosfato y trifosfato de Zidovudina, es un potente inhibidor de la transcriptasa inversa, esencial para la replicación viral. El AZT trifosfato se incorpora a la cadena de ADN proviral en lugar de la timidina causando la terminación de la cadena e interrumpiendo la replicación viral.<sup>17</sup>

El AZT tiene una buena biodisponibilidad oral (65%), atraviesa la barrera hematoencefálica (niveles de penetración del 50%-85%) y la placenta. Su eliminación es renal en el 75% y requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. Diversos ensayos demostraron la efectividad del AZT, tanto en pacientes con infección precoz como avanzada observándose beneficios en la enfermedad como supervivencia prolongada, descenso de la frecuencia y severidad de las infecciones oportunistas, retraso en la progresión hacia SIDA y mejoría de las funciones cognitivas, neurológicas y del rendimiento; también promueve un aumento de peso, incrementa el número de linfocitos CD4 y linfocitos CD8, desciende la viremia en plasma, aumenta el nº de plaquetas y las pruebas de reactividad cutánea.<sup>17</sup>

**Reacciones Adversas:** La mas frecuente es de tipo hematológica: anemia macrocítica severa y/o granulocitopenia (5 a 10%), es dosis dependiente, mas frecuente en enfermedad avanzada y cuando reciben medicamentos mielotoxicos (ganciclovir y pirimetamina). El

tratamiento es de soporte (incluidas transfusiones sanguíneas) si la anemia es de hematocrito menos de 24 o hemoglobina menor de 8 g/mm<sup>3</sup> debe suspenderse la Zidovudina. AZT se asocia a miopatía reversible (17%), con síntomas de mialgias, debilidad proximal, desgaste muscular con elevación de la creatinín fosfoquinasa, cardiomiopatía.<sup>18</sup>

Otros efectos adversos descritos son astenia, fiebre, malestar, vértigo, cefalea, insomnio, miopatías, parestesias, disnea, tos, dolor abdominal, anorexia, dispepsia, alteración del gusto, diarrea, náuseas, vómitos y erupciones cutáneas. Se han descrito muy pocas veces acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, pero pueden ser mortales. También se han descrito pancreatitis, convulsiones y pigmentación de las uñas, la piel y la mucosa oral.<sup>19</sup>

#### b) DIDANOSINA (DDI)

Tiene actividad in vitro contra las cepas de VIH resistentes a la Zidovudina. Utilizada por vía oral en pacientes con SIDA que no responden a la zidovudina o no toleran este fármaco.

Es estable a pH neutro o alcalino pero inestable a pH ácido. Tiene una biodisponibilidad oral del 40% cuando se administra con tampón antiácido. Debe administrarse con el estómago vacío porque la existencia de comida disminuye la biodisponibilidad en un 50%: debe tomarse como mínimo 30 minutos antes o dos horas y media después de las comida. Alcanza bajas concentraciones en el Líquido Céfalo Raquídeo (LCR) 21% de las plasmáticas.<sup>20</sup>

En caso de insuficiencia hepática y renal hay que disminuir la dosis (eliminación al 50% entre las dos vías). La dosis varía según el peso y el intervalo es cada 12 horas; peso mayor de 60 Kg: 200 mg cada 12 horas, peso menor de 60 Kg: 125 mg cada 12 horas.<sup>20</sup>

**Reacciones Adversas:** Los efectos adversos graves más frecuentes de la Didanosina son la neuropatía periférica y la pancreatitis, que es potencialmente mortal. Pueden alterarse las pruebas de función hepática y, en raras ocasiones, se han presentado casos de hepatitis o insuficiencia hepática mortal. Se han descrito casos de despigmentación retiniana y neuritis óptica en pacientes que han recibido dosis altas de Didanosina. Otros efectos adversos incluyen: náuseas, vómitos y dolor abdominal (que pueden ser también síntomas de pancreatitis), diarrea, cefalea, hiperglucemia, fatiga, mialgias, erupción cutánea, aumento de tamaño de las glándulas parótidas, alopecia, reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, e hiperuricemia. Se ha descrito acidosis láctica, asociada generalmente a hepatomegalia grave y esteatosis, en pacientes que reciben inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa.<sup>19</sup>

c) ZALCITABINA (DDC)

Es un análogo de la pirimidina. La combinación AZT+DDC es aditiva y no se superpone el mismo perfil de resistencias. Varios ensayos han demostrado el beneficio de la Zalcitabina sola o en combinación con Zidovudina en los pacientes con infección por VIH. Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad del 85-88%. Se puede administrar con las comidas, aunque es recomendable tomarlo con el estómago vacío. Su eliminación es vía renal en un 75% y se debe ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal pero no en caso de insuficiencia hepática. La dosis recomendada es de 0.75 mg cada 8 horas.<sup>21</sup>

**Reacciones Adversas:** neuropatía periférica, estomatitis y acidosis láctica.<sup>18</sup>

d) LAMIVUDINA (3TC)

Análogo de la citosina, inhibe la replicación del VIH tipo 1 y 2. Los primeros estudios en pacientes adultos y niños en diferentes estadios demostraron que la lamivudina tenía un buen perfil de seguridad pero sólo unos efectos transitorios sobre el recuento de linfocitos CD4 y la viremia ya que el VIH se hace rápidamente resistente al fármaco al desarrollar una mutación en el codón 184, lo que impide que adquiera resistencia al AZT y resensibiliza el virus al AZT si ya era resistente.<sup>20</sup>

La tolerancia es buena con una biodisponibilidad del 60%-90%. Su administración con las comidas altera su absorción pero no su biodisponibilidad. Su eliminación es renal en un 50% y es secretada activamente por el túbulo renal. Dosis: 150 mg cada 12 horas o 300 mg/día.<sup>20</sup>

**Reacciones Adversas:** Los efectos adversos más frecuentes de la lamivudina son dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, fiebre, erupciones cutáneas, alopecia, malestar, insomnio, tos, síntomas nasales, artralgia y dolor osteomuscular. Los pacientes que toman lamivudina para el tratamiento de la hepatitis B crónica normalmente también tienen aumentados los niveles séricos de la creatinacinasasa y alanina aminotransferasa. Se ha descrito neuropatía periférica en pacientes que tomaron lamivudina para la infección por el VIH, pero no en pacientes que tomaron lamivudina para la infección por el virus de la hepatitis B. En raras ocasiones se ha producido rabdomiólisis. La pancreatitis se ha descrito muy pocas veces. Se han producido neutropenia y anemia (generalmente cuando se administra junto con zidovudina), trombocitopenia y aumento de enzimas hepáticas y rara vez casos de hepatitis. Se ha descrito acidosis láctica, normalmente asociada con hepatomegalia grave y



esteatosis, durante el tratamiento con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa.<sup>19</sup>

e) ESTAVUDINA (D4T).

Es un análogo de la timidina. La Estavudina es útil en pacientes con intolerancia al AZT o previamente tratados con AZT durante un período superior a los 6 meses. Su estructura es similar a la del AZT. La biodisponibilidad es superior al 90% por su alta estabilidad a pH ácido. Los alimentos no modifican la cantidad total de fármaco pero retrasan la absorción y disminuyen la concentración plasmática, por lo que se recomienda administrarlo fuera de las comidas. Es menos lipofílica por lo que su concentración en LCR es el 10% la plasmática y difunde a la placenta pero la concentración es dos veces inferior a la del AZT. Su eliminación es renal en 40-50% como fármaco activo. Es activa frente a la mayor parte de las cepas resistentes al AZT.<sup>20</sup>

**Dosis:** 0.5-2 mg/Kg/día en dos tomas: 30-40mg cada 12 horas según el peso sea menor o mayor de 60 kg. No hay que ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática.<sup>20</sup>

**Reacciones Adversas:** La Estavudina produce neuropatía periférica dependiente de la dosis. Puede producir un aumento de la concentración de las enzimas hepáticas y, en raras ocasiones, hepatitis o insuficiencia hepática. Se han notificado pancreatitis y puede producirse la muerte, sobre todo cuando la Estavudina se ha administrado con hidroxycarbamida y Didanosina. Otros efectos adversos descritos en pacientes que tomaban Estavudina son astenia, dolor torácico, reacciones de hipersensibilidad y síndrome similar a la gripe; mareos, cefalea e insomnio; dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos; neutropenia y

trombocitopenia; artralgias y mialgias; cambios del estado de ánimo; disnea; prurito, erupciones cutáneas, linfadenopatías y neoplasias. Se ha relacionado la acidosis láctica, generalmente asociada a esteatosis y hepatomegalia aguda, con el tratamiento con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Han habido informes sobre debilidad motriz, particularmente acompañando a acidosis láctica, asociada al tratamiento con Estavudina.<sup>19</sup>

f) ABACAVIR (ABC).

Es un análogo de la guanósina. Varios estudios actuales están demostrando la eficacia del Abacavir en combinaciones triples como fármaco de primera línea e incluso en tratamientos de mantenimiento con otros dos NRTIs para evitar la toxicidad de los inhibidores de las proteasas.<sup>18</sup>

Se presenta en comprimidos (300mg) y en solución (20mg/ml), que se toman dos veces al día sin ningún tipo de restricción dietética. Es bien tolerado, aunque durante el tratamiento han aparecido náuseas, vómitos, fatiga generalmente transitoria y exantema en un 3% de los pacientes que obliga a suspenderlo.<sup>18</sup>

**Reacciones Adversas:** Fiebre, exantema, náuseas, vómito, fatiga, acidosis láctica, esteatosis.<sup>18</sup>

g) TENOFOVIR. Ver (ANEXO III)

## 2.6.2 INHIBIDORES DE LAS PROTEASAS (IP).

La proteasa de los retrovirus es una enzima que consiste en dos cadenas proteicas idénticas que se combinan para formar un único sitio activo. Durante la replicación el VIH genera grandes precursores proteicos que

sufren un procesamiento cuando las partículas virales se hallan proteccionando al exterior de las células infectadas. el procesamiento de estas proteínas lo llevan a cabo las proteasas dando lugar a la formación de proteínas estructurales y funcionales como la transcriptasa inversa, la ARNasa y la integrasa: los inhibidores de las proteasas inhiben este proceso dando lugar a estructuras virales desorganizadas, incapaces de funcionar.<sup>18</sup>

No precisan un procesamiento intracelular, como los análogos de los Nucleósidos, que requieren ser fosforilados para ejercer su actividad; por dicho motivo actúan frente a células infectadas tanto aguda como crónicamente.<sup>18</sup>

También inhiben la replicación del VIH en los macrófagos, considerados uno de los reservorios más difíciles de erradicar. La resistencia a los inhibidores de las proteasas está asociada con múltiples mutaciones y resistencias cruzadas entre todos los fármacos de la misma familia. Son metabolizados por el sistema citocromo P450 en el hígado y en el intestino delgado y por ello presentan muchas interacciones con fármacos que inducen o inhiben a los enzimas de este sistema.<sup>18</sup>

Los Inhibidores de las Proteasas son los siguientes:

- a) Saquinavir.
- b) Ritonavir.
- c) Nelfinavir.
- d) Indinavir.
- e) Atazanavir.

Las Reacciones adversas más comunes en este grupo son: Intolerancia gástrica, nauseas, alteración de lípidos.<sup>18</sup> (ANEXO N° IV)

a) SAQUINAVIR (SQV).

Ha sido el primer inhibidor aprobado por la FDA americana en 1995 para utilizarlo en combinación con uno o más análogos de los Nucleósidos. Actúa sobre el VIH tipo 1 y 2.<sup>18</sup>

Tiene una biodisponibilidad baja: sólo el 4% del fármaco vía oral llega a la sangre, porque se absorbe mal y además es destruido rápidamente por el citocromo P450, lo que limita su eficacia y facilita el desarrollo de resistencias. Se debe tomar dos horas después de las comidas.<sup>18</sup>

La dosis aprobada es de 600 mg tres veces al día (cápsulas de 200 mg).<sup>18</sup>

**Reacciones Adversas:** Redistribución de grasa, alteración de lípidos, intolerancia gástrica y náuseas.<sup>18</sup>

b) RITONAVIR

Aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) en 1996. Desde los primeros estudios realizados en 1995 con Ritonavir, Zidovudina y lamivudina, se demostró la efectividad sobre la viremia plasmática, en ganglios linfáticos y en semen. Los mejores resultados sobre la viremia y el recuento de linfocitos CD4 se han encontrado cuando el Ritonavir es usado en terapia combinada, en pacientes con infección avanzada y en asintomáticos.<sup>18</sup>

Se absorbe bien y alcanza concentraciones elevadas en sangre y en ganglios linfáticos. El Ritonavir es el peor tolerado de los cuatro fármacos comercializados; se debe tomar con las comidas; la formulación líquida tiene un sabor desagradable aunque actualmente existe la formulación en cápsulas que es mejor tolerada. Su tolerancia y absorción son mejores si se toman con alimentos grasos



(chocolate), salados o mermelada de fresa. Dosis: 600 mg cada 12 horas (cápsulas de 100 mg).<sup>18</sup>

**Reacciones Adversas:** Redistribución de grasa, alteración de lípidos, intolerancia gástrica y náuseas, vómitos, diarreas.<sup>18</sup>

Se ha relacionado frecuentemente el Ritonavir con vasodilatación. Pacientes que recibían Ritonavir han presentado pancreatitis con hipertrigliceridemia. Otros efectos adversos descritos son dispepsia, sequedad de boca, ulceración de la mucosa oral, irritación de la garganta, tos, hiperestesia, crisis convulsivas, ansiedad, sudoración y fiebre.<sup>19</sup>

c) NELFINAVIR (NFV)

Es el último inhibidor de proteasas aprobado por la FDA (marzo de 1997). Varios ensayos han demostrado la eficacia y seguridad del Nelfinavir sobre todo en combinación con análogos de los nucleósidos. Este fármaco tiene resistencias cruzadas con los otros fármacos de la misma familia, sobre todo si se utiliza después de otros inhibidores de proteasas. Tiene una buena biodisponibilidad oral. Dosis: 750 mg tres veces al día (comprimidos de 250 mg).<sup>18</sup>

**Reacciones Adversas:** Redistribución de grasa, alteración de lípidos y diarrea.<sup>18</sup>

d) INDINAVIR (IDV)

La eficacia del Indinavir ha sido estudiada en muchos ensayos que han demostrado su capacidad para reducir la carga viral e incrementar el recuento de CD4 en diferentes estadios de la enfermedad.<sup>17</sup>

Tiene buena biodisponibilidad oral. Debe tomarse una hora antes o dos después de las comidas, porque éstas interfieren con su absorción; además interfiere con la absorción del DDI porque reduce el pH gástrico y cuando se administran ambos deben separarse las tomas en dos horas. Dosis: 800 mg cada 8 horas (cápsulas de 400 mg).<sup>18</sup>

**Reacciones Adversas:** Entre los efectos adversos del Indinavir se encuentran náuseas, vómitos y diarrea. Otros efectos adversos descritos incluyen alteraciones del sentido del gusto, dolor abdominal, anorexia, aumento del apetito, flatulencia, astenia, fatiga, trastornos del sueño, cefalea, mareo, parestesias, mialgias, artralgias, alopecias, prurito e insuficiencia renal. Con frecuencia aparecen erupciones cutáneas que, de forma ocasional, pueden ser graves; se ha descrito una posible relación del síndrome de Stevens-Johnson y el eritema multiforme, con varios inhibidores de la proteasa del VIH. Puede presentarse una lipodistrofia (redistribución del tejido adiposo subcutáneo hacia los hombros y el abdomen).<sup>19</sup>

Entre los efectos sobre la sangre destacan la anemia incluso la anemia hemolítica aguda, trombocitopenia, y, en general, un bajo recuento de neutrófilos. El Indinavir se ha asociado a nefrolitiasis, a menudo con dolor en el flanco, y con hematuria o sin ella. Otros efectos notificados con el Indinavir son reflujo ácido, dispepsia, sequedad de boca, disuria, piel seca e hiperpigmentación.<sup>19</sup>

e) ATAZANAVIR. Ver (ANEXO Nº IV)

### 2.6.3 INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (NNRTIs).

Son inhibidores específicos no competitivos de la transcriptasa inversa del VIH. Se unen directamente a la transcriptasa inversa y bloquean la actividad de la Acido Desoxirribonucleico polimerasa produciendo la rotura del punto catalítico de la enzima.<sup>18</sup>

Los Inhibidores de la Transcriptasa Inversa no Análogos de Nucleósidos son los siguientes:

- a) Nevirapina.
- b) Efavirenz.
- c) Delavirdina.<sup>18</sup>

Las Reacciones adversas más comunes en este grupo son: exantema, aumento de los niveles de Transaminasas.<sup>18</sup> (ANEXO N° V)

#### a) NEVIRAPINA

Es el primero de esta familia comercializado en España. Aprobado por la FDA en Junio de 1996. La transcriptasa inversa del VIH-2 y las ADN polimerasas de eucariotas no son inhibidas por la Nevirapina. Tiene buena biodisponibilidad oral.<sup>18</sup>

**Reacciones adversas:** El efecto adverso más frecuente es la erupción cutánea, que generalmente se produce dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento. Se han descrito reacciones cutáneas graves que suponen riesgo de muerte para el paciente, entre las que se incluyen el síndrome de Stevens-Johnson y, rara vez, la necrólisis epidérmica tóxica. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad, como angioedema, urticaria y anafilaxia. Se

pueden producir erupciones cutáneas solas o asociadas a reacciones de hipersensibilidad que pueden ir acompañadas por otros síntomas como fiebre, artralgia, mialgia, linfadenopatía, eosinofilia, granulocitopenia o insuficiencia renal. Se ha descrito hepatotoxicidad grave, en la que se incluye hepatitis y necrosis hepática, en ocasiones mortales, y puede ser más frecuente en mujeres y en pacientes con recuentos elevados de linfocitos T CD4 al inicio del tratamiento.<sup>19</sup>

Se ha reportado un riesgo incrementado de Hepatotoxicidad por Nevirapina en pacientes con niveles basales de transaminasas elevados, con historia de alcoholismo, en personas mayores, mujeres, en pacientes con coinfección con hepatitis B o C, o en pacientes con recuento de linfocitos T CD4 elevado, sugiriendo un componente inmunológico de la toxicidad. La Nevirapina debe ser discontinuada permanentemente en pacientes con hepatitis asociada a Nevirapina.<sup>21</sup>

Entre otros efectos adversos habituales se cuentan náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fatiga, somnolencia, y cefalea. El rash cutáneo es un exantema eritematoso, maculopapular, confluyente y es mas prominente en el cuerpo y brazos, puede ser pruriginoso y puede ocurrir con o sin fiebre. Síndrome de Steven-Johnson o la necrólisis epidérmica toxica han sido reportados en 0.3% de pacientes en terapia con Nevirapina.<sup>19</sup>

El riesgo de reiniciar el tratamiento con Nevirapina es su severidad, que puede ocasionar inclusive la muerte. En pacientes con reacciones muy severas se debería de evitar el uso e inhibidores no Nucleósidos de transcriptasa inversa. El uso de corticoides no previene la hipersensibilidad por Nevirapina.<sup>20</sup>

b) EFAVIRENZ.

Es otro fármaco de la misma familia, aún no comercializado en Europa aunque sí en Estados Unidos. Su uso junto con Nelfinavir y con inhibidores de los Nucleósidos parece seguro en niños.

Es potente y selectivo: su dosis es de 600 mg/día, se deben evitar comidas con alto contenido graso. También es metabolizado por el citocromo P450 y generalmente es bien tolerado.<sup>21</sup>

**Reacciones Adversas:** Produce diversos efectos a nivel del sistema nervioso central (30 a 50%) y teratogenicidad. Los síntomas más frecuentes son: alteración sensoria que incluyen mareos, cefalea, insomnio, depresión, dificultad para concentrarse, agitación, sueños perturbados, pesadillas y somnolencia. Menos del 2% de los pacientes que reciben Efavirenz presentan síntomas psiquiátricos, incluyendo depresión severa, delusiones, episodios maniacos o ideación suicida, mas frecuente en personas con antecedentes de enfermedad mental o drogadicción. Se debe informar a los pacientes que reciben Efavirenz sobre la posibilidad de estos efectos adversos.<sup>21</sup>

Las erupciones cutáneas han sido asociadas con el uso de Efavirenz. No obstante, investigadores notaron que la frecuencia y la severidad del sarpullido es menor que con el uso de otros inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNITR). A la mayoría de los pacientes se les trató satisfactoriamente el sarpullido con el uso de antiinflamatorios cuando era necesario combatir estos síntomas.<sup>21</sup>

La administración de Efavirenz al acostarse durante las primeras dos a cuatro semanas de terapia y en los que presentan síntomas del SNC, puede mejorar la tolerancia a dichos efectos. Efavirenz no

debe ser administrado en mujeres gestantes por el riesgo de teratogenicidad.<sup>21</sup>

c) DELAVIRDINA.

Es inactiva frente al VIH-2 pero tiene actividad contra cepas del VIH-1 con alta resistencia a la Zidovudina o Didanosina. El tratamiento en Monoterapia favorece la selección de virus resistentes. La triple terapia mantiene una respuesta más sostenida de la viremia. Es bien tolerada, aunque puede aparecer rash hasta en un 44% de los pacientes en tratamiento y se une intensamente a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina, por lo que puede alterar el metabolismo de otras drogas.<sup>18</sup>

**Reacciones adversas:** Exantema, aumento de niveles de Transaminasas y cefalea.<sup>18</sup>

## 2.7. TERAPIA ANTIRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA)

La TARGA está diseñada para suprimir la replicación viral, lo que resulta en el incremento del recuento de linfocitos T CD4, mejoría de la función inmune, retraso de la progresión clínica y prolongación del tiempo de supervivencia. La magnitud de estos beneficios fue escasa durante la década de los 90, cuando el tratamiento consistía en 1 o 2 análogos Nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa.<sup>22</sup>

La introducción de la TARGA, capaz de alcanzar supresión máxima de la replicación viral, logró beneficios clínicos evidentes. Es considerada como una

de las mejores estrategias costo-efectiva introducidas en la última década, porque reduce la mortalidad, hospitalizaciones, la incidencia de infecciones oportunistas, el uso de servicios de salud y mejora la calidad de vida.<sup>22</sup>

## 2.8. ADHERENCIA AL TARGA

El objetivo de la TARGA; es la supresión sostenida de la replicación del VIH. Cuando los antiretrovirales no alcanzan concentraciones terapéuticas adecuadas se produce el fracaso terapéutico y se desarrollan cepas resistentes.<sup>22</sup>

Es indispensable la Adherencia a la TARGA; definida como el cumplimiento adecuado de la medicación antirretroviral, en un contexto social, afectivo-emocional y educativo; la que debe ser mayor al 95% con el objeto de alcanzar un máximo beneficio terapéutico. En este sentido el médico infectólogo y el equipo multidisciplinario utilizarán intervenciones encaminadas a lograr la adherencia del paciente.<sup>22</sup>

## 2.9. CONTROL DE LOS PACIENTES CON INFECCION POR VIH

Los pacientes con infección por VIH requieren un seguimiento continuado para controlar el tratamiento, predecir precozmente el fallo del mismo, prevenir infecciones oportunistas y detectar y tratar precozmente los procesos relacionados con la infección. El seguimiento del paciente, aparte de incluir una buena anamnesis y exploración, requiere además la realización de una serie de pruebas de laboratorio que se detallan a continuación.<sup>23</sup>

## 2.9.1 TEST DE LABORATORIO DE RUTINA EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS.

### a) *Test para confirmar la infección por VIH.*

Realizar dos pruebas no simultáneas de ELISA o una de ELISA y otra de Western-Blot. Repetir cada 3-6 meses si el resultado es indeterminado.<sup>23</sup>

### b) *Hemograma.*

Repetir cada 3 a 6 meses o con más frecuencia en caso de usar fármacos mielosupresores.<sup>23</sup>

### c) *Perfil bioquímico y pruebas de función hepática.*

Colesterol total, HDL-colesterol, VLDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, transaminasas, determinación de bilirrubinas, gammaglutamiltranspeptidasa y fosfatasa alcalina, creatinina, urea, electrolitos. Repetir anualmente o con mayor frecuencia en caso de administrar fármacos hepato o nefrotóxicos.<sup>23</sup>

### d) *Recuento y porcentaje de linfocitos CD4.*

Repetir cada 3 a 4 meses o en caso de tener que tomar decisiones de cambio de tratamiento o de iniciar profilaxis. Si el paciente tiene linfocitos CD4 menos de 50 cels/mm<sup>3</sup> no se recomiendan determinaciones rutinarias salvo para monitorizar la respuesta al tratamiento Antirretroviral.<sup>23</sup>

### e) *Radiografía de tórax*

Indicada si hay síntomas y signos de enfermedad pulmonar o para despistaje de tuberculosis si se detecta un Mantoux positivo. Se utiliza también para considerar profilaxis en pacientes con Mantoux negativo si se detectan lesiones antiguas tuberculosas.<sup>23</sup>



f) *Prueba de VDRL o RPR*

Se recomienda repetirlo anualmente debido a la alta frecuencia de coinfección. Más del 6% de los pacientes con infección por VIH tienen test falsos positivos. Los factores de riesgo para falsos positivos en los pacientes con infección por VIH son el uso de drogas por vía parenteral, el embarazo y la propia infección por VIH. Es rara la existencia de falsos negativos.<sup>23</sup>

g) *Prueba de la tuberculina (PPD)*

La CDC recomienda hacer test rutinarios con PPD (5 TU) y repetir cada año en pacientes con Mantoux negativo y riesgo de exposición. El criterio para un test positivo en un paciente con infección por VIH es de 5mm de induración; se considera anergia cuando no se observa induración con al menos dos de los test cutáneos reagínicos (toxina del tétanos, *Candida albicans* y/o paperas), aunque no se recomienda su utilización rutinaria por que los resultados en los pacientes con infección VIH son poco consistentes.<sup>23</sup>

h) *Serología de hepatitis*

La coinfección del VIH y el virus de hepatitis C se asocia a un aumento de las concentraciones séricas de ARN del virus de hepatitis C y puede acelerar el curso de las complicaciones hepáticas asociadas a la hepatitis C. Cuando existe alteración de las pruebas de función hepática se recomienda solicitar HbsAg y Ac VHC, y para detectar candidatos para vacunación de la hepatitis B, el AcHbs o AcHbc; la CDC recomienda serología postvacunación con AcHbs entre 1-6 meses después de la tercera dosis en pacientes con infección por VIH para confirmar una respuesta antigénica.<sup>23</sup>

i) *Serología de CMV (IgG)*

La prevalencia de anticuerpos IgG antiCMV en adultos varía del 40 al 100% en relación con las condiciones socioeconómicas. La

infección por CMV es muy frecuente entre los pacientes con infección por VIH llegando a alcanzar una prevalencia entre 70 - 100% en algunas zonas, aproximándose al 100% en el caso de homosexuales infectados por el VIH. Los Ac IgG CMV indican la existencia de una infección latente por CMV. La reactivación de la infección por CMV se puede detectar por cultivo del virus en sangre, semen y orina. Se recomienda realizar serología para CMV con el fin de prevenir la exposición sexual y evitar transfusiones de sangre con anticuerpos CMV positivos a pacientes con serología negativa.<sup>23</sup>

j) *Serología de toxoplasma*

Está indicado realizarla en todos los pacientes con el fin de identificar candidatos para iniciar profilaxis farmacológica, realizar diagnóstico diferencial de las complicaciones neurológicas y para tomar las medidas higiénicas de prevención adecuadas en caso de seronegatividad. Se recomienda repetir la determinación en seronegativos si el recuento de linfocitos  $CD4 < 100/mm^3$  y el paciente no toma profilaxis para PCP con cotrimoxazol o si el paciente tiene síntomas que sugieran encefalitis por toxoplasma. La técnica que se recomienda es la aglutinación para IgG; la IgM no es útil.<sup>23</sup>

k) *Citología vaginal*

Repetir cada 6 meses si el recuento de CD4 es menor de 500 CD4. Si no es así se repite a los 6 meses y si es normal posteriormente cada año.<sup>23</sup>

l) *Niveles de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (opcional)*

Pacientes susceptibles son: hombres con ascendencia africana, americana, italiana, judía sefardita, árabe, habitantes de la India y el sudeste asiático; los que reciben fármacos oxidantes, especialmente

primaquina y dapsona; o pacientes con síntomas que sugieran un déficit de la enzima.<sup>23</sup>

## 2.10. INDICACIONES PARA INICIAR TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL

La OMS recomienda que en entornos con recursos limitados, el tratamiento antirretroviral se inicie en adolescentes y adultos cuando se haya confirmado la infección y se cumpla una de las siguientes condiciones:

- Enfermedad por VIH avanzada desde el punto de vista clínico:
  - Enfermedad por VIH en el estadio IV de la OMS, independientemente del recuento de linfocitos T CD4.
  - Enfermedad por VIH en el estadio III de la OMS, considerando la posibilidad de utilizar los recuentos de linfocitos T CD4  $<350/\text{mm}^3$  como ayuda para la toma de decisiones.<sup>24</sup>
  
- Enfermedad por VIH en los estadios I o II de la OMS, con recuentos de linfocitos T CD4  $\leq 200/\text{mm}^3$ .<sup>24</sup>

La tendencia actual es iniciar el tratamiento lo más precozmente posible, basándose no sólo en hallazgos clínicos e inmunológicos sino también virológicos.<sup>24</sup>

De otro lado, los criterios médicos que se usan para que un paciente inicie la TARGA son los siguientes:

- Ser sintomático (SIDA) ó Asintomático: Cuando cumplan cualquiera de las siguientes características:

- CD 4 < 200 cel/ml
- CD4 entre 350 y 200 con Carga viral > 100,000 copias /ml.

En pacientes con CD4 entre 350 y 200 con cargas virales menores a 100,000 copias/ml, podría discutirse el inicio del tratamiento.<sup>24</sup>

I. *Pacientes sintomáticos (SIDA, Candidiasis oral, Fiebre prolongada):*  
Deben tratarse todos, independientemente de la carga viral y del número de CD4.<sup>24</sup>

II. *Pacientes asintomáticos con CD4<500 o una carga viral >20.000 copias (Por RT-PCR):*  
Debe ofrecerse tratamiento basándose en los datos de supervivencia sin enfermedad y en la conformidad del paciente.<sup>24</sup>

III. *Pacientes asintomáticos con CD4>500 y una carga viral <20.000 copias (Por RT-PCR):*  
Muchos expertos optan por no tratar y observar; sin embargo otros aconsejan iniciar el tratamiento.<sup>24</sup>

## 2.11. SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

El Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad – TARGA, implica la combinación de tres o más drogas de diferentes principios farmacológicos, lo cual permite la disminución de la carga viral en la sangre hasta niveles indetectables; ello conduce a la recuperación inmunológica del paciente.<sup>17</sup>

Se recomienda iniciar el tratamiento con tres fármacos que contengan dos análogos de Nucleósidos y un inhibidor de proteasas, o como tercer fármaco un NNRTI.<sup>17</sup>

### 2.11.1 PRIMER ESQUEMA DE TRATAMIENTO

El esquema aplicado a un paciente virgen (NAIVE) debe hacerse con la “columna vertebral” de dos inhibidores de transcriptasa reversa Nucleósidos y el tercer fármaco puede ser un Inhibidor de Transcriptasa Inversa no Nucleósidos o un Inhibidor de Proteasa reforzado.<sup>17</sup>

### 2.11.2 SEGUNDO ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Cuando se presenta fracaso al primer régimen de tratamiento, la elección del siguiente, debe hacerlo un experto con la ayuda de un test de resistencia y se recomienda cambiar selectivamente las drogas en falla. Si no es posible disponer de un test de resistencia, usualmente se cambia la “columna vertebral” de los dos inhibidores de transcriptasa reversa Nucleósidos y se adicionan uno o dos inhibidores de proteasa (cambio de todo el esquema).<sup>17</sup>

### 2.11.3 TERCER ESQUEMA DE TRATAMIENTO

El problema mayor surge cuando el paciente entra en falla luego de un segundo esquema y el test de resistencia muestra ineficacia de los tres grupos de drogas más comunes: ITRN, ITRNN e IP. Esta inferencia es posible dado el uso previo de los tres grupos.<sup>17</sup>

En estas circunstancias, debe usarse un esquema que sea el mejor para el paciente. Ello equivale a “optimizar” el régimen fundamentalmente con drogas que muestren sensibilidad o que nunca antes uso el paciente. En estas circunstancias los Inhibidores de Fusión - debido a su distinto mecanismo de acción - juegan un rol muy importante.<sup>17</sup>

No podemos dejar de mencionar las causas por las cuales puede fracasar la TARGA

1. Inadecuada potencia o biodisponibilidad de los fármacos.
2. Niveles sub terapéuticos de la droga.
3. Toxicidad (lo que genera la no adherencia de pacientes.
4. Resistencia directa o resistencia cruzada.
5. Infección avanzada por VIH.<sup>17</sup>

Es importante precisar que el uso de los Inhibidores de Fusión tales como el Enfuvirtide, son una alternativa que permite mejorar la salud integral del paciente y su calidad de vida.<sup>16</sup>

## 2.12 SUSTITUCIÓN DE LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL (ANEXO Nº VI)

Las razones para cambiar la terapia antirretroviral pueden ser por:

### 2.12.1 FALLO DEL TRATAMIENTO.

Definido como incremento en la CV (entre 0.3-0.5 log<sub>10</sub> de los niveles previos al tratamiento), disminución de los niveles de linfocitos CD4 en un 25% del máximo alcanzado con la terapia o progresión clínica. De ahí la importancia del uso de la CV como monitorización del tratamiento: lo ideal es realizar dos determinaciones separadas por 3 a 4 semanas un mes antes del inicio del tratamiento y luego periódicamente, junto con los niveles de linfocitos CD4 cada 3 a 6 meses.<sup>18</sup>

Se ha observado aumento de la CV alrededor de un mes después de inmunizaciones y de procesos intercurrentes que se regulariza sin necesidad de cambiar la terapia.<sup>18</sup>

### 2.12.2 TOXICIDAD, INTOLERANCIA.

Ocurre en pacientes con infección más avanzada. Habría que ajustar el tratamiento dependiendo de los efectos secundarios.<sup>25</sup>

### 2.12.3 USO DE MONOTERAPIA CON AZT.

Este es un tratamiento ineficaz y hay que plantearse el cambio o la adición de otros fármacos.

Se Deben de considerar varios factores para determinar qué drogas hay que añadir o sustituir como Fármacos que llevaba previamente, Estadio de la enfermedad, efectos secundarios y el perfil de resistencias (no aplicable actualmente a la clínica habitual).<sup>25</sup>

En caso de fallo del tratamiento deben usarse fármacos más potentes con diferente mecanismo de actuación y sin resistencia cruzada si es posible. En caso de intolerancia o toxicidad hay que usar fármacos con otro tipo de efectos secundarios.<sup>25</sup>

Hay que usar al menos dos fármacos nuevos aunque lo ideal es sustituirlos todos. En caso de tratamiento previo con inhibidores de las proteasas, la sustitución por otro inhibidor de proteasa es poco efectiva dadas las importantes resistencias cruzadas entre ellos; lo ideal es usar combinaciones que lleven uno o dos nuevos análogos de Nucleósidos y combinaciones de dos inhibidores de proteasas (ritonavir+saquinavir, nelfinavir+saquinavir) asociando o no un NNRTI (Nevirapina).<sup>25</sup>

Algunos autores recomiendan suspender el tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada en los cuales son muy tóxicos y altera la calidad de vida, aunque tras los últimos estudios se considera más apropiado

modificar el tratamiento según los efectos secundarios y no abandonarlo.<sup>25</sup>

### 2.13. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS QUE NO INDUCEN CAMBIO DE ESQUEMA O SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO.

Las reacciones adversas pueden ser leves y el monitoreo clínico de los efectos adversos se evaluara durante el tratamiento. Laboratorio de rutina no es requerido par tal fin.<sup>26</sup>

Las reacciones adversas leves son aquellas que no requieren suspensión de las actividades diarias de las personas tratadas, pueden ser controladas sintomáticamente, se resuelven rápidamente o no alteran de forma significativa las constantes hematológicas, bioquímicas o de función de algún órgano, estas incluyen dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, diarrea, rash dérmico y dificultad de dormir por las noches. Estos pueden ser manejados sintomáticamente y no hacen necesaria la suspensión del tratamiento antirretroviral.<sup>26</sup>

### 2.14. REACCIONES ADVERSAS SEVERAS QUE INDUCEN CAMBIO Y SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO. MANEJO DE LAS REACCIONES ADVERSAS.

Las reacciones adversas severas son aquellas que:

- Se presentan clínicamente con los mayores grados severos de signos, síntomas, producen afección sistémica.
- Afectan más de un órgano y sistema.



- Afectando un órgano o sistema presentan una alteración mayor a tres veces en las constantes que valoran su función a nivel de laboratorio.
  - Estos pueden presentarse a corto o a largo plazo.<sup>26</sup>
- ✓ **Corto Plazo:** Neuropatía periférica, hepatitis, pancreatitis e hipersensibilidad cutánea. Puede evitar suspensión de terapia antirretroviral según evaluación especializada.<sup>17</sup>
  - ✓ **A Largo Plazo:** Acidosis láctica y Síndrome de lipodistrofia. Dependiendo de la severidad podrían motivar suspensión de la terapia Antirretroviral.<sup>17</sup>

## 2.16. MONITORIZACIÓN DE LA REACCIONES ADVERSAS

La monitorización de la tolerancia y los efectos adversos de la TARGA se realiza a la segunda cuarta semana de iniciada la terapia antirretroviral con la finalidad de hacer los ajustes necesarios y posteriormente, a criterio del médico tratante.<sup>27</sup>

Se realiza a través del seguimiento clínico y de las pruebas de laboratorio se debe seguir las recomendaciones de la Norma Nacional del TARGA, y deben incluir hemograma completo, pruebas de función hepática, determinación de glucosa, creatinina y perfil lipídico.<sup>27</sup>

## 2.17. DEFINICIONES OPERACIONALES (ANEXO Nº VII)

En la presente investigación se tienen en cuenta 3 variables:

### A. VARIABLES DEPENDIENTES

#### 1. RELACIÓN DE CAUSALIDAD:

Es la determinación estructurada de la probabilidad de una relación causal entre la exposición al medicamento y los efectos adversos; es decir significa que una causa determinada esta indefectiblemente relacionada con un efecto.<sup>28</sup>

#### 2. INCIDENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS:

Es el número de casos nuevos de eventos adversos que se presentan durante un periodo concreto de tiempo sobre la población total de pacientes que reciben tratamiento antirretroviral.<sup>29</sup>

#### 3. GRAVEDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS:

Magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en el individuo. Puede calificarse como leve, moderada, severa, letal; según afecte o no, y en qué medida la actividad cotidiana del paciente. La gravedad de la afección valora el riesgo que la reacción ha supuesto para la vida del paciente.

- **RAM's No serio (leve):** Manifestaciones clínicas de baja intensidad, no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o suspensión del tratamiento.
- **RAM's Serio (moderado):** Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata de la vida del paciente; pero que requieren medidas terapéutica y/o suspensión del tratamiento.

- **RAM's Severo:** Amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización prolongada, producen anomalías congénitas o procesos malignos (shock anafiláctico).<sup>30</sup>
- **RAM's Letal:** Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.<sup>29</sup>

#### 4. FASE DE LA ENFERMEDAD

Son cada uno de los estados sucesivos que acontecen durante la enfermedad desde portador del VIH hasta la fase del SIDA.

#### 5. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Acción y efecto de adherirse o pegarse a ciertos regímenes del Tratamiento Antirretroviral.<sup>29</sup>

### B. VARIABLE INDEPENDIENTE

#### 1. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Conjunto de Medicamentos que se Utiliza en el Tratamiento antirretroviral de Gran Actividad (TARGA).<sup>22</sup>

### C. VARIABLE INTERVINIENTE

#### 1. EDAD:

Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio, expresado en años.

#### 2. SEXO:

Condición orgánica que distingue el Hombre de la Mujer en el estudio.

#### 3. TIEMPO DE TRATAMIENTO:

Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el momento del estudio.<sup>29</sup>

## 2.18. ANTECEDENTES

- **OLMO, H. (VALENCIA 1996):** Estudio del daño oxidativo del ADN por 3'azido-3' desoxitimidina (AZT). posible efecto preventivo de los antioxidantes orales. Nuestros objetivos fueron comprobar si el azt induce estrés oxidativo y si la ingesta de vitaminas antioxidantes puede evitar alguno de los efectos nocivos del azt. Para ello medimos los niveles de 8-Hidroxi-2'- Desoxiguanosina (8-OHDG) en orina de pacientes VIH seropositivos tratados con 500 mg/día de azt y con 1 g/día de vitamina C y 0,6 g/día de vitamina E. En ratones medimos 8-OHDG en ADN Mitocondrial (MT) de varios tejidos y en orina. Conclusiones: - los pacientes en tratamiento con AZT durante mas de 1 año presentan un incremento en el daño oxidativo del ADN. La administración de vitaminas C y E durante 30 días redujeron los niveles de 8-OHDG en orina. - en ratones, el tratamiento con AZT produjo leucopenia y aumento plasmático de CPK y ASAT (marcador de daño muscular). Efectos que fueron prevenidos con el empleo de vitaminas C y E. además, el tratamiento con AZT produjo un aumento en la producción de peróxidos mitocondriales en musculo esquelético que se acompaña de incrementos en los niveles de 8-OHDG en el MT DNA, Malondialdehido (MDA) y GSSG.<sup>31</sup>
- **HERNANDES, P. (ESPAÑA 2000):** Realizó un estudio de reacciones adversas a medicamentos en el síndrome de Inmuno deficiencia adquirida. Se observo que el grado de inmunodepresión padecido por los pacientes VIH (+) favorece la aparición de anemia como complicación terapéutica del empleo de Zidovudina a dosis medias altas de forma prolongada.

Otras manifestaciones clínicas, menos frecuentes pero con relación causa-efecto más específicamente relacionadas con distintos medicamentos, son: Anemia: con Zidovudina, Neuropatía periférica: con Zalcitabina, Didanosina y Aciclovir.<sup>32</sup>

- **CORCUERA, P. (2002):** En su tesis Doctoral realizó un Estudio experimental de las alteraciones mitocondriales inducidas por zidovudina (AZT) en rata. En 1991 describe toxicidad en animales de experimentación a los que se administra esta molécula. Sobre la base de estos hechos nos planteamos el estudio en un modelo experimental en ratas a las que se administra AZT en agua de bebida en diferentes concentraciones (2 mg AZT/ml agua, 1 mg azt/ml, o mg AZT/ml), para evaluar las posibles alteraciones tanto morfológicas como funcionales en distintos órganos: corazón, hígado, riñón, y sistema nervioso central (cerebro y cerebelo). Se observan alteraciones mitocondriales en todos los tejidos estudiados a nivel de microscopia electrónica, siendo apreciables a nivel de microscopia óptica en hígado. Así como alteraciones en valores analíticos e histoenzimáticos. Aparecen fenómenos de reversibilidad tras la supresión del fármaco.<sup>33</sup>
  
- **M. TORRALBA y col. (1996 - 2004)** Eficacia y Toxicidad del tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) en pacientes con infección por VIH sin tratamiento. El objetivo fue analizar la evolución clínica, inmunológica y virológica de los pacientes que iniciaban por vez primera el TARGA y analizar las causas de suspensión del primer tratamiento. Se seleccionó una muestra aleatoria de 196 pacientes que iniciaban TARGA en la Unidad VIH del Hospital 12 de Octubre a partir de 1996 hasta el 2004. Los pacientes fueron vistos periódicamente cada 4 meses donde se analizaban variables clínicas, inmunológicas (CD4) y virológicas (carga viral). El 68% eran varones con una mediana de edad de 36 años. En nuestra cohorte llama la atención el bajo número de fracasos virológicos, mientras que un gran porcentaje suspende el tratamiento por toxicidad, intolerancia o mala adherencia. Aunque no llega a la significación estadística, globalmente los pacientes con NNRTI tienen un mejor comportamiento.<sup>34</sup>

- **M. MARCOS MARTÍN y col. (1999-2004):** Mortalidad Intrahospitalaria de pacientes VIH. Evaluaron la mortalidad y causas en pacientes infectados por el VIH, ingresados a hospitalización desde 1999 a 2004. Revisó las variables referentes a los pacientes VIH hospitalizados en los últimos 6 años, recogiendo mediante revisión de la historia las referidas a los que fallecieron en ese periodo. En el período de estudio ingresan 1033 pacientes en los distintos servicios del hospital. El 39% recibió tratamiento antirretroviral. El motivo de muerte más frecuente en pacientes tratados con antirretrovirales es la hepatopatía.<sup>34</sup>
  
- **LARA C, J. y col. (MADRID 2004):** “Suspensión del tratamiento retroviral en pacientes con infección por VIH y buena respuesta inmuno virológica al tratamiento”. El diseño del estudio es observacional prospectivo. Se incluyeron 48 pacientes infectados por el VIH que se encontraban en seguimiento en el Hospital Gregorio Marañón. Todos eran mayores de 18 años, recibían TARGA con al menos tres drogas, presentaban CD4 > 500 células/mm<sup>3</sup> y carga viral < 50 copias/ml durante los últimos 6 meses. Se realizó una estadística descriptiva y analítica. Tras la suspensión se produjo una caída brusca de los CD4 durante los primeros 3 meses con un estacionamiento posterior. La carga vírica de VIH presentó un rebote en los 3 primeros meses con ulterior estabilización (aumento de 610 copias/ml al día durante el primer mes y de 323 copias/ml diarias entre los días 30 y 90 tras la suspensión). La suspensión del tratamiento retroviral en pacientes con infección por VIH y con una buena respuesta inmuno-virológica es una estrategia terapéutica segura y con pocos efectos adversos para el paciente.<sup>34</sup>
  
- **E. SANTOS y col. (2004)** Determinar la incidencia de hiperlactatemia en pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral y Analizar

la relación entre la aparición de hiperlactatemia y otros efectos adversos medicamentosos, secundarios a toxicidad mitocondrial. Se estudiaron los pacientes con infección por el VIH, con o sin tratamiento antirretroviral, que acudieron a revisión por 3 consultas externas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Se realizó el estudio con 133 casos. En la mayor parte de los casos se trata de una hiperlactatemia leve (37,59%). No se encontraron casos de hiperlactatemia grave.<sup>34</sup>

- **B. ROCA y col. (VALENCIA 2004):** Funcionalismo hepático antes y después de iniciar tratamiento antirretroviral con atazanavir; En este estudio se pretendió determinar la magnitud de la hiperbilirrubinemia que provoca Atazanavir. En esta cohorte de pacientes con infección por el VIH fueron comparados los niveles séricos de bilirrubina y de enzimas hepáticas antes y después de iniciar modalidades de tratamiento antirretroviral que incluyen Atazanavir. Están disponibles los resultados completos de los análisis de 23 pacientes; a continuación se resumen dichos datos del modo siguiente: mediana de los resultados antes y después de iniciar el tratamiento con Atazanavir: bilirrubina total, mg/dl: 0,63 y 1,25 (P = 0,000); alanín-aminotransferasa, UI/l: 44 y 39 (P = 0,131); fosfatasas alcalinas, UI/l: 159 y 84 (P = 0,001); ARN del VIH, log10 de las copias/ ml: 3,56 y 1,49 (P = 0,000); y recuento de linfocitos CD4, células por mm<sup>3</sup>: 209 y 266 (P = 0,046). Atazanavir produce un ligero aumento de los niveles séricos de bilirrubina. Son necesarios estudios más amplios para evaluar otros posibles efectos hepatotóxicos del fármaco.<sup>34</sup>
  
- **S. BAHAMONDE, y col (SALAMANCA 2004):** Alteraciones de los marcadores de metabolismo óseo en pacientes con infección por el VIH con tratamiento antirretroviral. Se determinó, mediante el estudio de marcadores de recambio óseo, si los pacientes con infección por el virus de

la inmunodeficiencia humana (VIH) que incluyen en su tratamiento fármacos como Inhibidores de la Proteasa (IP), Didanosina (DDI), Estavudina (D4T), y Tenofovir disopoxil fumarato (TDF) presentan más alteraciones óseas que aquellos que no los reciben. Como marcadores de formación ósea se determinaron fosfatasa alcalina ósea (FAO) y osteocalcina (OC), y como marcadores de resorción, deoxipiridinolina (Dpir) y Crosslaps (CL). Del total de 129 pacientes (90 hombres y 39 mujeres) un 58.1% presentaban valores de FAO por encima del límite alto de la normalidad, el 67.2% para la OC, el 54.5% para la Dpir y el 74.6% para los Crosslaps. En el caso de los pacientes que incluían IP en su tratamiento el 64% presentaban niveles elevados de FAO, 82,1% niveles elevados de OC, 62,5% de Dpir y el 85,4% de los Crosslaps. Estas alteraciones son especialmente llamativas en el caso de los Crosslaps. Fármacos clásicamente implicados en las alteraciones óseas de los pacientes con infección por VIH (IP, DDI, D4T, TDF) presentan con mayor frecuencia alteraciones en los MMO. Estas alteraciones son más pronunciadas en el caso del TDF. La afectación ósea en los pacientes con infección por VIH es frecuente, sobre todo en aquellos que reciben tratamiento.<sup>34</sup>

- **DIGEMID-CENAFIM (Perú 2004-2005):** La Dirección de General de Medicamentos Insumos y Drogas Realizo el estudio de análisis de reacciones adversas a medicamentos de pacientes en TARGA. De 392 notificaciones de RAM's en 365 pacientes, del sexo masculino 59% y el sexo femenino 41%. Al evaluar la causalidad se obtuvo 58% posibles, 19% probables y 13% condicional; en cuanto a la evaluación de la gravedad de RAM's se encontró 64% moderadas y 11% severos. Definidas mediante el algoritmo de Karch y Lasagna. Las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia, erupción cutánea, nauseas, vómitos y otras menos frecuentes: depresión de la medula ósea, neuropatía periférica, neutropenia y leucopenia.<sup>12</sup>



➤ **CERVERO J y col. (MADRID 2005):** El objetivo de este trabajo es comparar la Eficacia Inmunológica de TDF+3TC Y DDI+3TC, frente a DDI + TDF en pacientes VIH con supresión virológica, la eficacia inmunológica de DDI + TDF frente a DDI+3TC o TDF+3TC (asociados a un 3° fármaco). Este estudio muestra que mientras las combinaciones de análogos DDI+3TC o TDF+3TC incrementan la cifra de linfocitos CD4, la combinación DDI+TDF produce un descenso de los mismos, con independencia del tipo de TARGA utilizado. Esta reducción de la cifra de linfocitos CD4, puede deberse a la interacción TDF-DDI sobre la enzima PNP, cuya inhibición produce un aumento del dGTP, y efecto citotóxico, inhibiendo la replicación celular. Los regímenes que contienen la combinación de DDI+TDF no son aconsejables, al observarse descenso de linfocitos CD4.<sup>34</sup>

➤ **LOPEZ, F. y Col. (México (2005):** Realizaron un estudio de detección y evaluación de reacciones adversas metabólicas por antirretrovirales en una población ambulatoria del HGR – UMF. Analizaron pacientes ambulatorios con VIH /SIDA, con un período no menor a 6 meses de tratamiento mediante un estudio retrospectivo, abierto y unicentrico. Se obtuvieron 91 notificaciones de RAM's presentes en 72 pacientes, 83.33% del sexo masculino y 16.67% del sexo femenino. Las combinaciones más comunes fueron 2INRT+ IP (26.67%), INRT+ IP (16.67%), INRT+ INNRT (13.88%), INRT+ IP+ INNRT e 2INRT+ INNRT (11.11%). Las RAM's metabólicas detectadas con mayor incidencia fue la hipertrigliceridemia (60.44%); la lipodistrofia (25.27%), hipercolesteronemia (8.80%) y resistencia a insulina (2.20%).

Al evaluar la causalidad se detectaron 71.95% posibles, 34.15% probables y 4.88 definidas mediante el Algoritmo de Kramer; al evaluar la causalidad empleando el algoritmo de Naranjo el 4.88% resultó posible, 75.61% probable y 30.49% resultó definida.<sup>35</sup>

- **DIGEMID (Perú 2006):** La Unidad de Investigación: Equipo de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, analizo las notificaciones de RAM's en pacientes con tratamiento antirretroviral. Del total de pacientes con RAM's la edad promedio fue 38 años, el 72% pertenecieron al sexo masculino y 28% al sexo femenino. En la evaluación según gravedad se obtuvo: 189 Leves ,429 Moderadas, 207 Graves y 55 en blanco. En la evaluación de la causalidad dio como resultado 44% Posibles; 29% Probables, 20% Condicionales, 03% definidos y 4% no clasificables<sup>29</sup>
  
- **PADUA CA, CESAR CC, BONOLO PF, ACURCIO FA, GUIMARÃES MD. (Brazil 2006)** High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. Realizaron un Estudio en el cual encontraron una incidencia del 88.9%; los síntomas gastrointestinales eran las reacciones adversas más frecuentes, teniendo a las náuseas y vómitos con una incidencia de 14.5 y 13.1%, respectivamente.<sup>36</sup>
  
- **HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA (Perú 2007).**- La Alta Incidencia de Reacciones Adversas Medicamentosas al TARGA puede afectar la Calidad de Vida y Adherencia al Tratamiento". Se realizo un estudio de cohorte histórica con todos los pacientes VIH (+) mayores de 18 años que recibieron TARGA por primera vez en el Hospital arzobispo Loayza, con un seguimiento de 360 días desde la primera prescripción. Se recabo las reacciones de las historias clínicas y tarjetas de control. Incluyeron 353 pacientes, se encontró una incidencia acumulada de 66.7% de efectos adversos al TARGA inicial. Reacciones adversas: Anemia 23.4%, nauseas 20.6% y rash dérmico 17.2% fueron las reacciones mas frecuentes.<sup>37</sup>

- **TEDALDI, EM y col. (2008):** Ethnicity, race and gender. Differences in serious adverse events among participants in an antiretroviral initiation trial: results of the CPCRA 058 (FIRST Study). Un total de 1.301 personas fueron incluidas en el análisis. Todos estaban iniciando una terapia antirretroviral de gran actividad por primera vez. Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente a uno de tres brazos de tratamiento: un régimen basado en inhibidores de la proteasa (IP), otro basado en un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN) y un tratamiento que incluyó tanto un IP como un ITINN. La población del estudio fue étnicamente diversa, siendo un 54% afroamericanos y un 17% hispanos; el 20% fueron mujeres. Los hombres de etnia negra fueron más susceptibles a experimentar un efecto secundario de tipo psiquiátrico y las mujeres fueron más susceptibles que los hombres a desarrollar anemia. Los expertos llevaron a cabo una serie de análisis multivariable, que mostró que, tras controlar por otros factores potenciales, las mujeres tenían un aumento del riesgo de anemia de grado 4 (CR ajustado= 2,34; IC del 95% 1,09-4,99). La etnia negra se asoció con un aumento del riesgo cardiovasculares (RC) (RC ajustado=2,64; IC95%: 1,04-6,67) y de enfermedad renal (RC ajustado=3.83; IC95%: 1,13-5,30).<sup>38</sup>

## 2.18. HIPÓTESIS

La Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) determina la causalidad y gravedad de las RAMS en pacientes VIH del Hospital Regional de Loreto.

# **CAPÍTULO III**

### 3.1. MÉTODO DE LA INVESTIGACIÓN

#### 3.1.1.- TIPO DE INVESTIGACION: Transversal, descriptivo y prospectivo.

- **Transversal:** Porque no existió continuidad en el eje del tiempo, para conocer todos los casos de personas en un momento dado.
- **Descriptivo:** Porque se limitó a describir determinadas características en el momento de la investigación.
- **Prospectivo:** Porque para el registro de la información se tomó en cuenta los hechos a partir de la fecha del estudio.

#### 3.1.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

El presente proyecto planteó un diseño de investigación no experimental-observacional.

- **No experimental:** Porque no se intentó intervenir, ni alterar el curso de la enfermedad.
- **Observacional:** Porque no existió intervención por parte del investigador, y éste se limita a medir las variables que define en el estudio.

#### 3.1.3 SELECCIÓN DEL ÁREA O ÁMBITO DE ESTUDIO:

1.- Lugar: Hospital Regional de Loreto.

2.- Tiempo: 7 meses

### 3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población fue constituida por todos los pacientes del Programa TARGA del Hospital Regional de Loreto. El estudio realizó un seguimiento de pacientes con VIH/SIDA de marzo a setiembre del 2008

La muestra fue 184 pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Regional de Loreto considerados elegibles según los criterios de inclusión y exclusión

#### 3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- ✓ Pacientes VIH positivos incorporados al programa TARGA.
- ✓ Pacientes que se encuentren en el rango de edad de 15 a 55 años.

#### 3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- ✓ Pacientes VIH positivo que se encuentren en Pre-TARGA.
- ✓ Pacientes con VIH positivo que no estén dentro del rango de edades en estudio.
- ✓ Pacientes Gestantes incorporadas al TARGA.

### 3.3. INSTRUMENTOS DE LA INVESTIGACIÓN

- Tarjeta de control de Asistencia y administración del Tratamiento Antirretroviral. (ANEXO Nº VIII).
- Consentimiento informado para participar en el trabajo de investigación (ANEXO Nº IX)
- Ficha de Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos Antirretrovirales. (ANEXO Nº X)

- Ficha Instructiva para Evaluar la Relación de Causalidad y gravedad de una Reacción Adversa a Medicamento. **DECRETO SUPREMO N° 018-2001-SA** (Lima, 14 de Julio Del 2001). (ANEXO N° II)

### 3.4. UBICACIÓN, TIEMPO Y ESPACIO

La presente trabajo de investigación se realizó en el Hospital Regional de Loreto, ubicado en la Av. 28 de Julio s/n en el Distrito de Punchana, Provincia de Maynas, Departamento de Loreto.

El estudio se realizó durante el periodo de 7 meses, de marzo a setiembre del 2008.

El estudio se llevó a cabo en el Programa TARGA-PROCITSS del Hospital Regional de Loreto.

### 3.5. PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se presentó una solicitud dirigida a la Dirección del Hospital Regional solicitando el permiso respectivo para la ejecución del proyecto.

Se coordinó con el jefe responsable del programa TARGA, Dr. Cesar Ramal Asayag explicándole los objetivos de la tesis de grado y los beneficios que se obtendrán.

Se procedió a la recolección de datos a través de las Fichas de Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos Antirretrovirales en la consulta ambulatoria diaria en el área de Infectología.

Para el presente estudio, se necesitó la autorización de los pacientes a través de un consentimiento informado para la entrevista personal. (ANEXO N° IX)



De las Fichas de Notificación se recolectaron los datos de todos los pacientes que presenten alguna Reacción Adversa al TARGA. (ANEXO N° IX)

Los datos también fueron recolectados de las historias clínicas y de las fichas de registros de datos clínicos de los pacientes VIH positivos incorporados al TARGA que presentaron reacciones adversas, de ahí se obtuvieron datos como edad, sexo, fecha de inicio de terapia, tiempo de terapia, carga viral, recuento de células CD4 evolución de la enfermedad, y anotaciones de enfermería, etc.

La Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA fue determinada con la ayuda del Médico y la Ficha Instructiva para Evaluar la Relación de Causalidad y gravedad de una Reacción Adversa a Medicamento. (ANEXO N° II)

La causalidad de las Reacciones Adversas al TARGA fue determinada con la Ficha Instructiva para Evaluar la Relación de Causalidad y gravedad de una Reacción Adversa a Medicamento. (ANEXO N° II)

Finalmente los datos obtenidos fueron registrados en la Base de Datos de Farmacovigilancia en la Dirección Ejecutiva de Medicamentos Insumos y Drogas DIREMID.

### 3.6. PROTECCION DE LOS DERECHOS HUMANOS

El presente trabajo de investigación se ajusta con EL INFORME BELMONT PRINCIPIOS Y GUÍAS ÉTICOS PARA LA PROTECCIÓN DE LOS HUMANOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN; Los principios éticos básicos son:

#### 1. RESPETO A LAS PERSONAS

El respeto a las personas incorpora cuando menos dos convicciones éticas: primero, que los individuos deberán ser tratados como agentes autónomos y segundo, que las personas con autonomía disminuida tienen derecho a ser protegidas.

#### 2. BENEFICENCIA.

El concepto de tratar a las personas de una manera ética, implica no sólo respetar sus decisiones y protegerlos de daños, sino también procurar su bienestar. Para los propósitos de este documento, beneficencia se entiende en un sentido más fuerte, como obligación. En este sentido se han formulado dos reglas generales como expresiones complementarias de beneficencia: no hacer daño; y acrecentar al máximo los beneficios y disminuir los daños posibles.

#### 3. JUSTICIA.

El principio de justicia es que los iguales deben tratarse con igualdad. Sin embargo. Es necesario explicar en cuales aspectos se debe tratar a la gente con igualdad. Existen varias fórmulas, generalmente aceptadas, de modo justo de distribuir las responsabilidades y los beneficios. Cada fórmula menciona alguna propiedad apropiada, de acuerdo a cuales responsabilidades y beneficios deberán ser distribuidos.<sup>39</sup>

### 3.7. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

Se ingresó y se realizó el análisis en el software del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, en la Dirección Ejecutiva de Medicamentos Insumos y Drogas de la Dirección Regional de salud Loreto, el cual nos permitió determinar la Causalidad y Gravedad de las reacciones adversas.

El análisis estadístico se realizó en el programa Microsoft Office Excel 2007. Los resultados obtenidos del presente estudio de investigación, se presenta en tablas de frecuencias de dos a tres entradas, y gráficos (barras, tortas, etc.) realizadas en el programa Microsoft Office Excel 2007 y Microsoft Office Power Point.

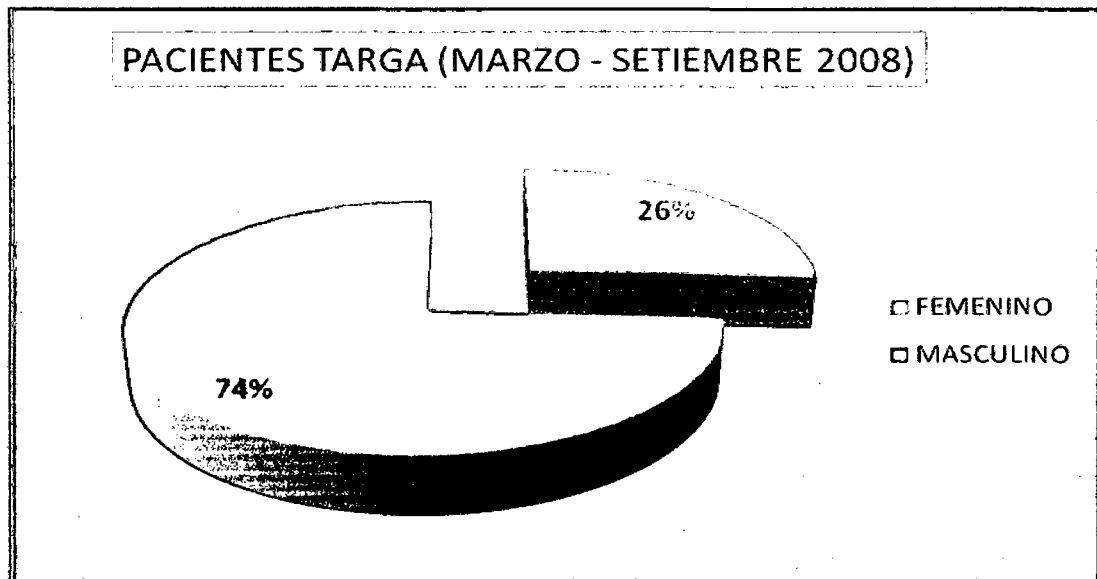
# **CAPÍTULO IV**

#### 4.1. RESULTADOS

**Tabla N° 1.- Distribución por sexo de los Pacientes que reciben TARGA en el Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).**

<i>SEXO</i>	<i>N°</i>	<i>PORCENTAJE %</i>
<i>FEMENINO</i>	<i>47</i>	<i>26%</i>
<i>MASCULINO</i>	<i>137</i>	<i>74%</i>
<i>TOTAL</i>	<i>184</i>	<i>100</i>

**Gráfico N° 1.- Distribución por sexo de los Pacientes que reciben TARGA en el Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).**



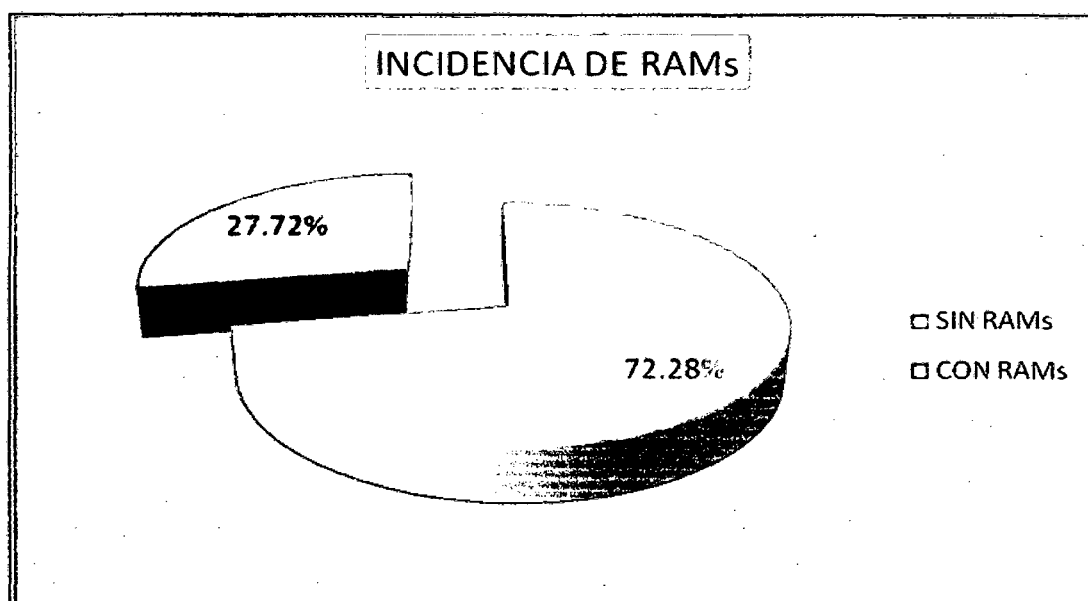
La Tabla N° 1 y Gráfico N° 1 nos indica que de los 184 pacientes que reciben TARGA en el Hospital regional de Loreto el 74% ( $n = 137$ ) representan al sexo masculino y el 26% ( $n = 47$ ) representan al sexo femenino.

**Tabla N° 2.- Incidencia de Reacciones Adversas al TARGA en Pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**

SEXO	CASOS	N° EN RIESGO	INCIDENCIA	IC 95%
FEMENINO	19	47	40.43%	(26.44 - 54.42)
MASCULINO	32	137	23.36%	(16.28 – 30.44)
TOTAL	51	184	27.72%	(21.22 - 34.22)

La tabla N° 2 muestra que de cada 100 pacientes del sexo femenino que reciben tratamiento antirretroviral, el 40.43% presenta alguna reacción adversa al TARGA y de cada 100 pacientes del sexo masculino que reciben tratamiento antirretroviral el 23.36% presenta alguna reacción adversa al TARGA.

**Gráfico N° 2.- Incidencia de Reacciones Adversas al TARGA en Pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**

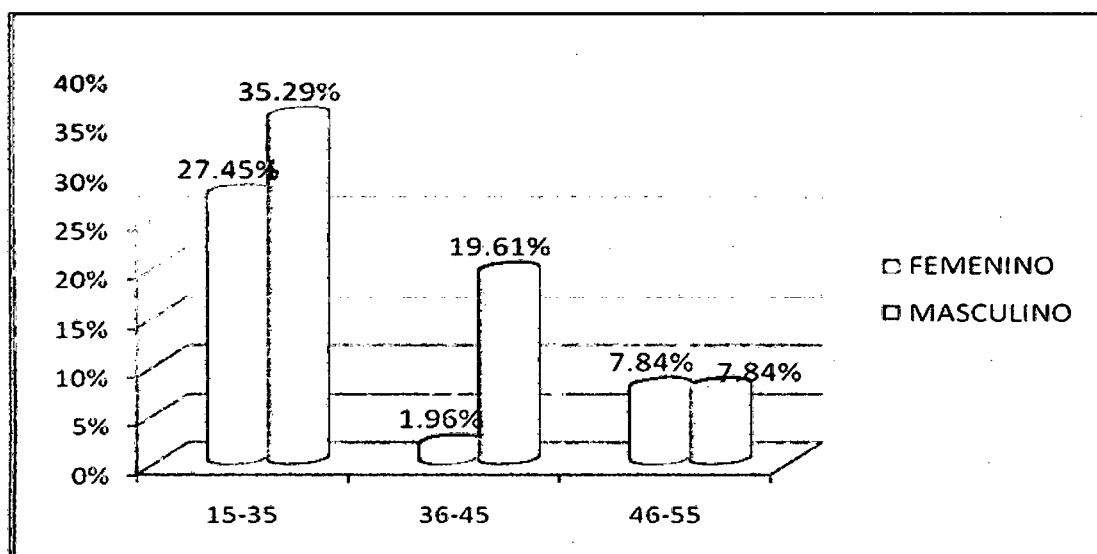


El gráfico N° 2 muestra que de cada 100 pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, el 27.72% presenta alguna reacción adversa al TARGA.

**Tabla N° 3.- Frecuencia de Reacciones adversas según grupo Etario y sexo en pacientes del Hospital regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**

EDAD	SEXO		TOTAL	
	FEMENINO	MASCULINO	N°	%
15-35	14	18	32	62.75
36-45	1	10	11	21.57
46-55	4	4	8	15.68
TOTAL	19	32	51	100

**Gráfico N° 3.- Frecuencia de Reacciones adversas según grupo Etario y sexo en pacientes del Hospital regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**

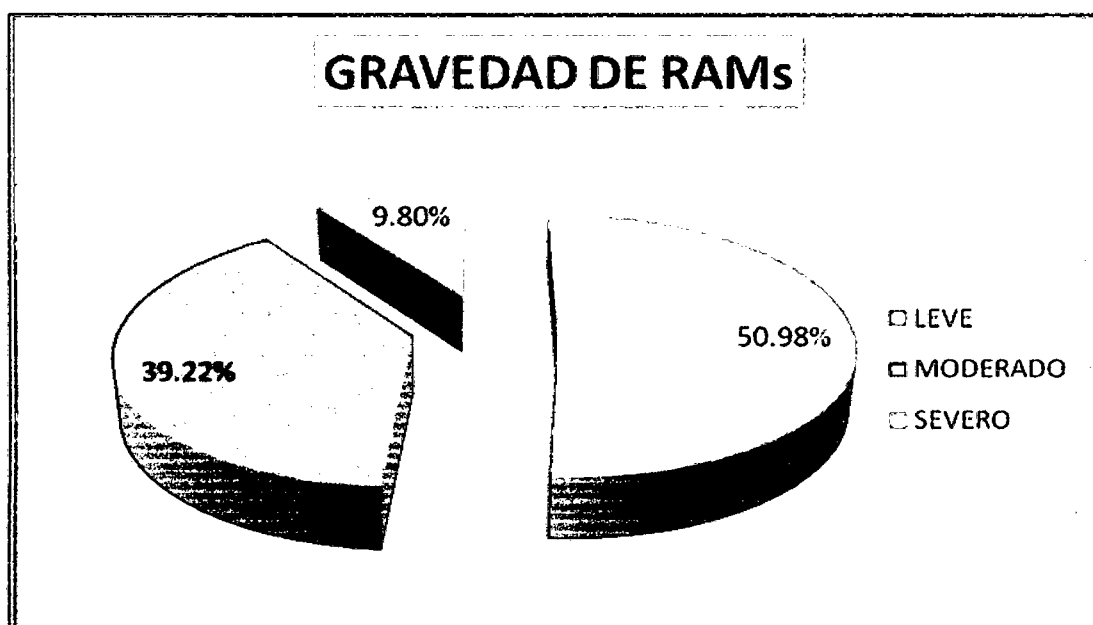


En la Tabla N° 3 y el gráfico N° 3 se observa que el grupo etario con mayor frecuencia de presentar alguna reacción adversa a la Terapia Antirretroviral de gran Actividad en el Hospital Regional de Loreto es de 15 a 35 años de edad con 62.75% ( $n = 32$ ) de reacciones adversas. También se observa que según el sexo, se presentó con mayor frecuencia que en el sexo Masculino 62.75% ( $n = 32$ ). La Edad Media de Pacientes con Reacciones Adversas al TARGA fue de 34 años con una Desviación estándar de 8.5. El sexo femenino presentó un RR de 1.73 (IC 95% 1.08 – 2.77).

**Tabla N° 4.- Distribución de la Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA en Paciente del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**

GRAVEDAD	REACCIONES ADVERSAS	
	N°	%
LEVE	26	50.98
MODERADO	20	39.22
SEVERO	5	9.80
TOTAL	51	100.00

**Gráfico N° 4.- Distribución de la Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA en Paciente del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**



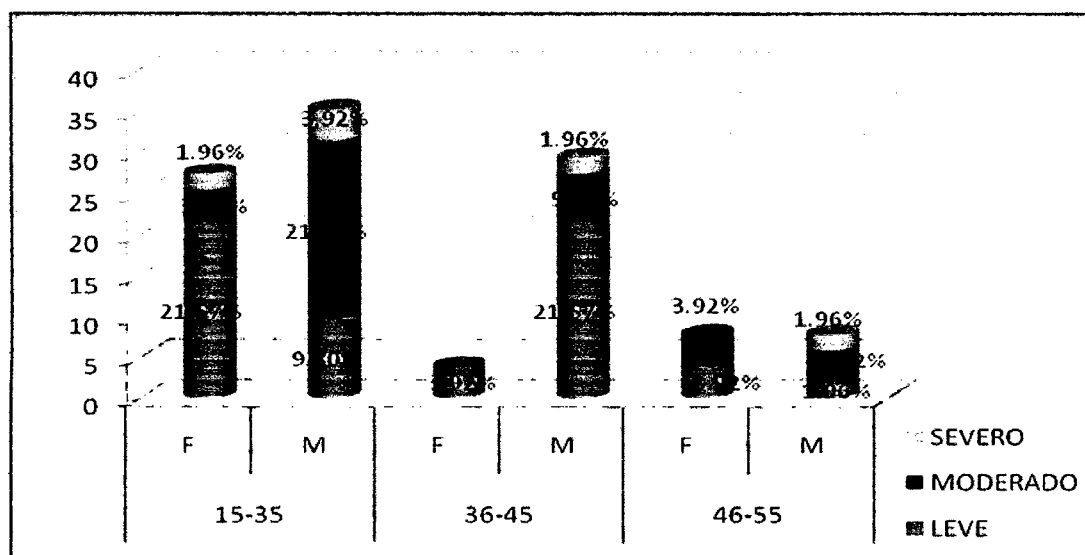
La Tabla N° 4 y el Gráfico N° 4 nos muestra que la gravedad de las reacciones adversas al TARGA en pacientes del Hospital Regional de Loreto fueron leves 50.98% ( $n = 26$ ), moderado 39.22% ( $n = 20$ ) y severo 9.80% ( $n = 5$ ).



**Tabla N° 5.- Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA según grupo etario y sexo en Pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**

EDAD	LEVE				% SUB TOTAL	MODERADO				% SUB TOTAL	SEVERO				% SUB TOTAL
	F	%	M	%		F	%	M	%		F	%	M	%	
15-35	11	21.57	5	9.8	31.37	2	3.92	11	21.57	25.49	1	1.96	2	3.92	5.88
36-45	1	1.96	6	11.76	13.72	0	0	3	5.88	5.88	0	0	1	1.96	1.96
46-55	2	3.92	1	1.96	5.88	2	3.92	2	3.92	7.84	0	0	1	1.96	1.96
TOTAL	14	27.45	12	23.53	50.98	4	7.84	16	31.37	39.21	1	1.96	4	7.84	9.8

**Gráfico N° 5.- Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA según grupo etario y sexo en Pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**

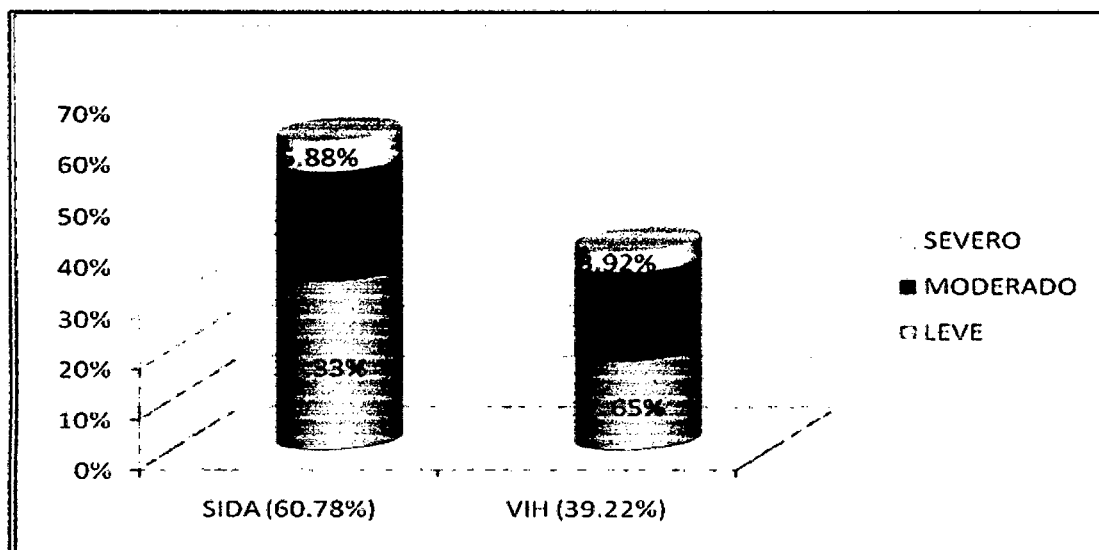


La Tabla N° 5 y el Gráfico N° 5 muestra que la distribución de la Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA fue de 15 a 35 años de edad, donde leves se presentaron en 21.57% (n = 11) del sexo femenino y Moderados en 21.57% (n = 11) del sexo masculino seguido del grupo etario de 36 a 45 años de edad donde el mayor porcentaje de Reacciones Adversas a Medicamentos Antirretrovirales fueron Leves en el sexo masculino 11.76% (n = 6).

**Tabla N° 6.- Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA según estadio de la enfermedad en Pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).**

ESTADIO	GRAVEDAD						TOTAL	
	LEVE		MODERADO		SEVERO		n	%
	N	%	N	%	n	%		
SIDA	17	33.33	11	21.57	3	5.88	31	60.8
VIH	9	17.65	9	17.65	2	3.92	20	39.2
TOTAL	26	50.98	20	39.22	5	9.80	51	100.0

**Gráfico N° 6- Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA según estadio de la enfermedad en Pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**

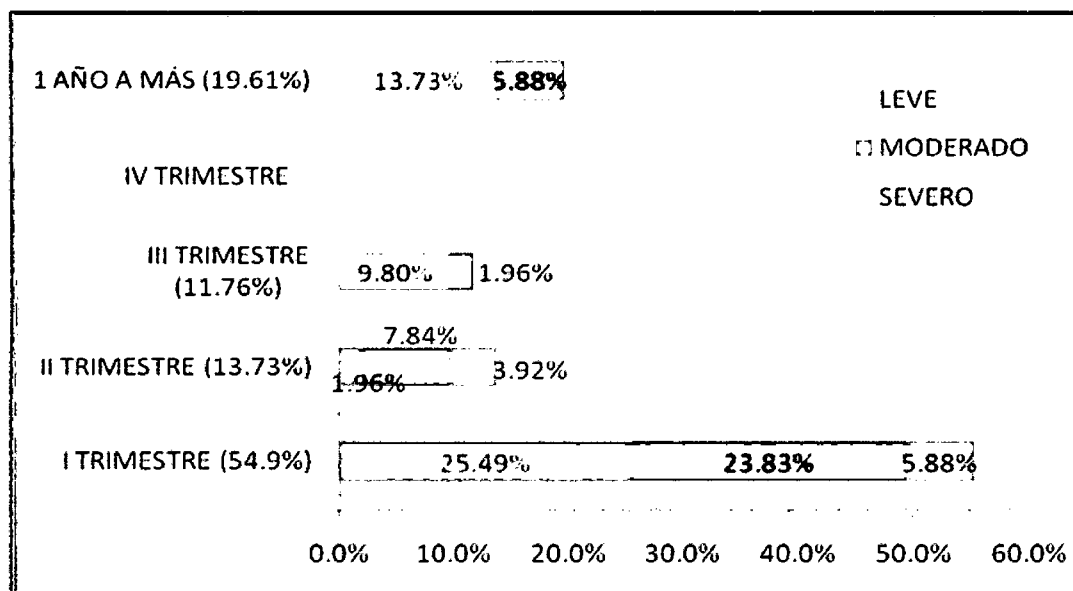


En la Tabla N° 6 y el Gráfico N° 6 podemos observar que el mayor porcentaje de Reacciones Adversas a Medicamentos Antirretrovirales se presentó en el estadio SIDA de la enfermedad 60.8% ( $n = 31$ ) y según su gravedad: leves 33.33% ( $n = 17$ ) moderados 21.57% ( $n = 11$ ) y severos 5.88% ( $n = 3$ ); mientras que en la estadio VIH se presentó 39.2% ( $n = 20$ ) de Reacciones Adversas a Medicamentos Antirretrovirales siendo moderados 17.65% ( $n = 9$ ), leves 17.65% ( $n = 9$ ) y severo 3.92% ( $n = 2$ ); el estadio SIDA presentó RR de 1.20 (IC 95% 1.34 – 1.92).

**Tabla N° 7.- Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA según tiempo de tratamiento en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).**

TIEMPO DE TRATAMIENTO	GRAVEDAD						TOTAL	
	LEVE		MODERADO		SEVERO		n	%
	n	%	N	%	n	%		
I TRIMESTRE (54.9%)	13	25.49	12	23.53	3	5.88	28	54.90
II TRIMESTRE (13.73%)	1	1.96	4	7.84	2	3.92	7	13.73
III TRIMESTRE (11.76%)	5	9.80	1	1.96	0	0	6	11.76
IV TRIMESTRE		0.00	0	0.00	0	0	0	0.00
1 AÑO A MÁS (19.61%)	7	13.73	3	5.88	0	0	10	19.61
TOTAL	26	50.98	20	39.22	5	9.80	51	100.00

**Gráfico N° 7.- Gravedad de las Reacciones Adversas al TARGA según tiempo de tratamiento en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008).**

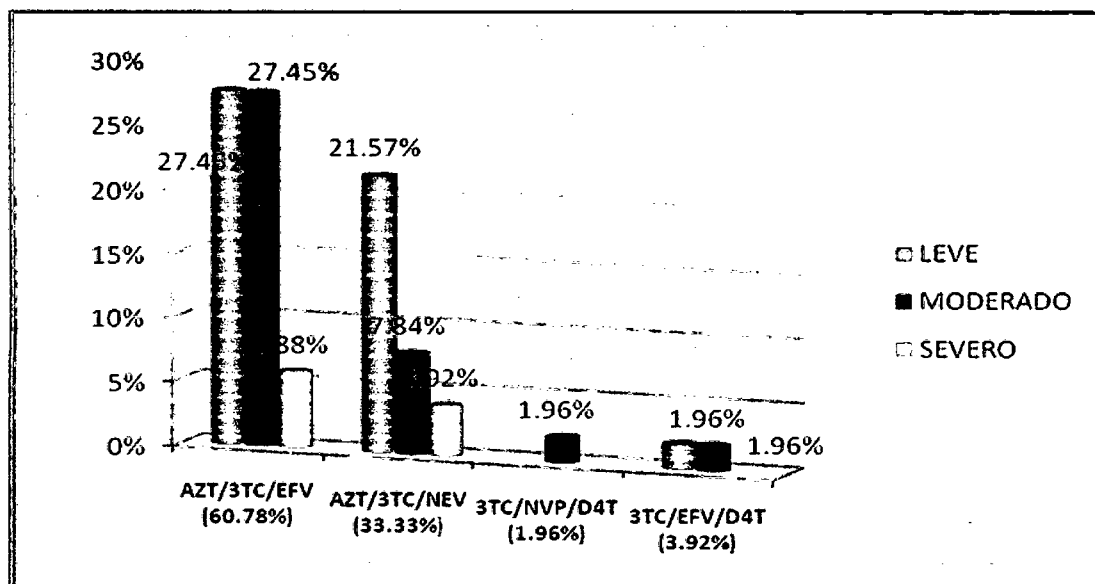


La Tabla N° 7 y el Gráfico N° 7 se observa que el mayor porcentaje de Reacciones Adversas a Medicamentos Antirretrovirales se presentaron con mayor frecuencia en el primer trimestre del TARGA 54.90% (n = 289 y según su gravedad leves 25.49% (n = 13), moderados 23.53% (n = 12) y severo 5.88% (n = 3).

**Tabla N° 8.- Gravedad de Reacciones Adversas al TARGA según esquema de tratamiento en el momento de la notificación en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**

ESQUEMA DE TRATAMIENTO	GRAVEDAD							
	LEVE		MODERADO		SEVERO		TOTAL	
	n	%	N	%	n	%	n	%
AZT/3TC/EFV (especial 1)	14	27.45	14	27.45	3	5.88	31	60.78
AZT/3TC/NEV (naive 1)	11	21.57	4	7.84	2	3.92	16	33.33
3TC/NVP/D4T (naive 2)		0.00	1	1.96	0	0.00	2	1.96
3TC/EFV/D4T (otro)	1	1.96	1	1.96	0	0.00	2	3.92
TOTAL	26	50.98	20	39.22	5	9.80	51	100.00

**Gráfico N° 8.- Gravedad de Reacciones Adversas al TARGA según esquema de tratamiento en el momento de la notificación en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**



En la Tabla N° 8 y el Gráfico N° 8 se observa que las reacciones adversas más graves se presentaron con mayor frecuencia con el esquema Especial 1 (AZT/3TC/EFV) 60.78% (n = 18); según gravedad en el esquema especial 1 las reacciones adversas moderadas 27.45% (n = 14) y leves 27.45% (n = 14), fueron las más frecuentes.

**TABLA N° 9.- Frecuencia de Reacciones Adversas según Esquema de tratamiento TARGA en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**

REACCIONES ADVERSAS	ESQUEMA DE TRATAMIENTO					TOTAL	
	NAIVE	NAIVE	ESPECIAL	OTROS	SOSPECHOSO	N°	%
	1	2	1				
ANEMIA	3		6		AZT/3TC	9	17.7%
MAREO	2		5		AZT/EFV	7	13.7%
CEFALEA	2		2		AZT/3TC/NVP/EFV	4	7.8%
NEUROPATIA PERIFERICA	1		2		3TC	3	5.9%
FALTA DE APETITO	1		2		AZT	3	5.9%
RASH DERMICO			3		EFV/3TC/EFV	3	5.9%
CONFUSION			1		AZT	1	2.0%
INSOMNIO			2		AZT/3TC/EFV	2	3.9%
LIPODISTROFIA		2			D4T	2	3.9%
CANSANCIO/FATIGA	1				AZT/3TC/NVP	2	3.9%
DOLOR ABDOMINAL			1	1	AZT/3TC/D4T	2	3.9%
SUEÑOS ANORMALES			2		EFV	2	3.9%
DEPRESION	2				3TC	2	3.9%
FIEBRE			2		AZT/3TC	2	3.9%
GASTRITIS				1	3TC	1	2.0%
ALTERACION DEL GUSTO			1		AZT	1	2.0%
DESMAYO			1		EFV	1	2.0%
DEBILIDAD	1				AZT/NVP	1	2.0%
NAUSEAS	1				AZT/3TC/NVP	1	2.0%
PALIDEZ	1				AZT	1	2.0%
BOCHORNO			1			1	2.0%
TOTAL	16	2	31	2		51	100.0%

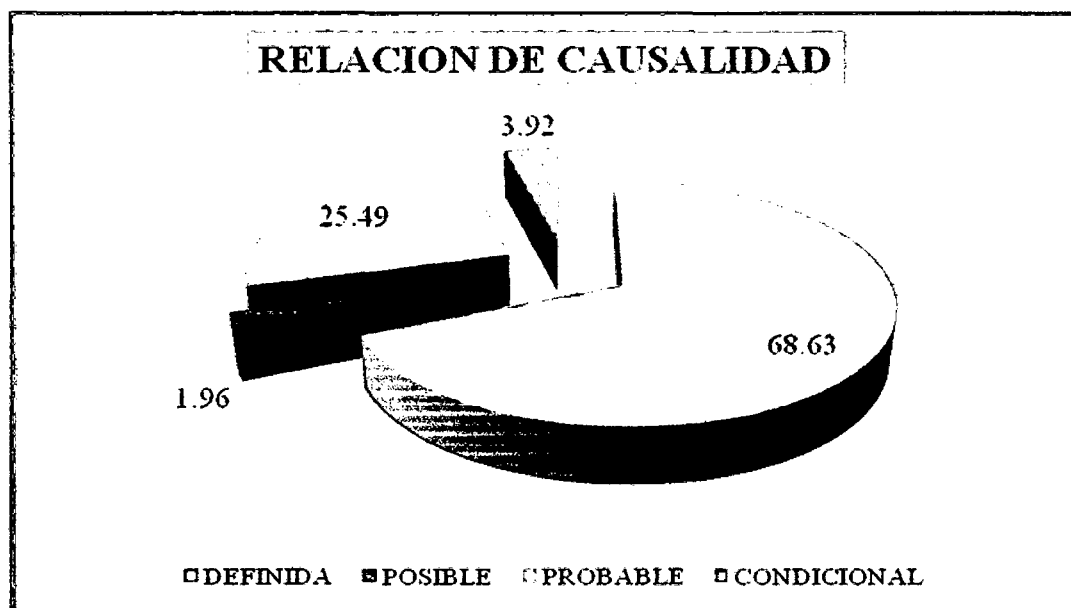
AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, NVP: Nevirapina, EFV: Efavirenz, D4T: Estavudina.

*La Tabla N° 9 Se observa que la Zidovudina es el Fármaco responsable del mayor número de reacciones adversas, seguido de Lamivudina y Efavirenz; debido a esto la unión de estos tres Fármacos (esquema Especial 1) produjo mayor frecuencia de reacciones adversas; las cuales son: anemia, mareo, cefalea, neuropatía periférica, falta de apetito y rash dérmico.*

**Tabla N° 10.- Relación de Causalidad de las Reacciones Adversas al TARGA en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**

RELACION DE CAUSALIDAD	REACCIONES ADVERSAS	
	N°	%
DEFINIDA	35	68.63
POSIBLE	1	1.96
PROBABLE	13	25.49
CONDICIONAL	2	3.92
TOTAL	51	100

**Gráfico N° 9.- Relación de Causalidad de las Reacciones Adversas al TARGA en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**

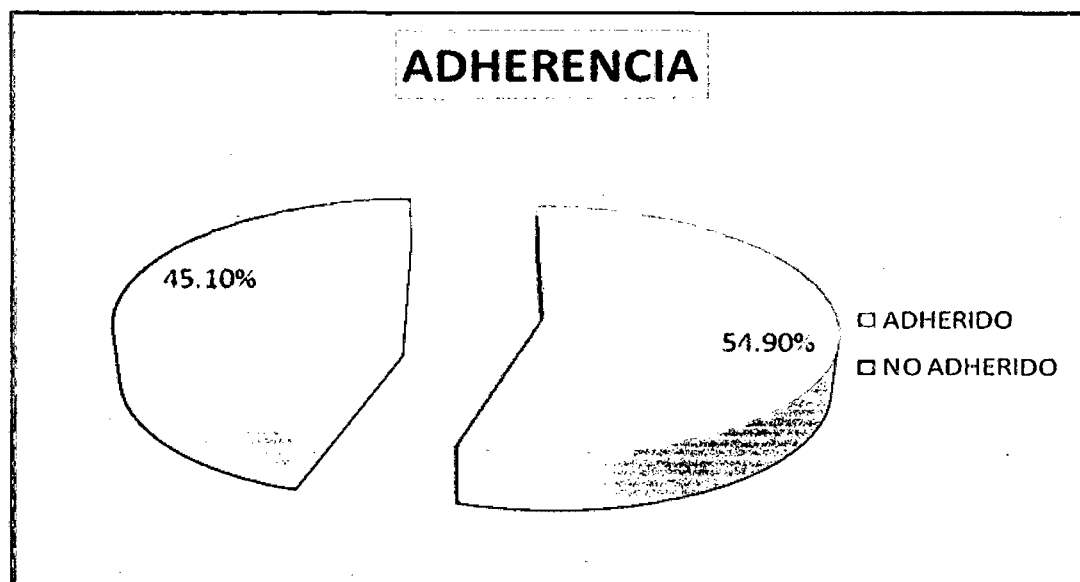


La Tabla N° 10 y el Gráfico N° 9 muestran que la Relación de Causalidad de las reacciones adversas al TARGA en pacientes del Hospital Regional de Loreto fue definida 68.6% (n = 35), posible 1.96% (n = 1), probable 25.49% (n = 13) y condicional 3.92% (n = 2).

**Tabla N° 11.- Adherencia de pacientes que presentaron Reacciones Adversa al TARGA en el Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**

ADHERENCIA	N°	%
ADHERIDO	28	54.90%
NO ADHERIDO	23	45.10%
TOTAL	51	100.00%

**Gráfico N° 10.- Adherencia de pacientes que presentaron Reacciones Adversa al TARGA en el Hospital Regional de Loreto (Marzo – Setiembre 2008)**



En la Tabla N° 11 y en el Gráfico N° 10 observamos que la adherencia de pacientes que presentaron reacciones adversa al TARGA en pacientes del Hospital Regional de Loreto fue 54.90% (n = 28) y los no adheridos 45.10% (n = 23).

## 4.2- DISCUSIÓN

Sabemos ahora que el VIH/SIDA es una epidemia que afecta a la población joven de ambos sexos (entre los 20 y 35 años) donde la vía de transmisión sexual es la más importante para el crecimiento de la misma. Es una epidemia fundamentalmente urbana con un patrón geográfico definido que implica a la capital con más de la mitad de los casos, las regiones que reportan el mayor número de casos son la selva nororiental y la costa norte del País.

Desde que en 1997 se acuñó claramente el concepto de HAART “Highly active antiretroviral therapy” que en español podría resumirse como “Tratamiento intensivo, potente o de gran actividad”, mucho ha cambiado el escenario de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se ha considerado desde entonces que los pacientes deben ser tratados al menos con tres fármacos, preferentemente de familias o grupos de antiretrovirales diferentes siendo la asociación de dos análogos de nucleósido y un inhibidor de la proteasa hasta hace pocos meses la terapia estándar.

Los antirretrovirales son aprobados a nivel mundial por “procedimientos de autorización rápida” debido al impacto sanitario del VIH, por lo que la experiencia de uso de los nuevos antirretrovirales es limitada. Asimismo, las características propias de un paciente con VIH; su estado inmunológico, su cuadro clínico, su evolución, la genética, alimentación y tradiciones socioculturales, la infraestructura de un servicio hospitalario de nuestro país; pueden hacer que el *efecto deseado* o *indeseado* (reacción adversa) de un medicamento varíe de un lugar a otro.

Los tratamientos actuales hasta hace poco y aún en la actualidad suponen para el paciente la toma de un mínimo de 4 pastillas y un máximo difícil de precisar pero que podría llegar a las 20 pastillas diarias. Estos fármacos pueden provocar (como cualquier fármaco en general) ciertos efectos secundarios que en ocasiones pueden alterar la calidad de vida de dichos pacientes.<sup>40</sup>



En la Determinación de la Causalidad y Gravedad de las reacciones adversas en la Terapia Antirretroviral en pacientes del Hospital Regional de Loreto (Marzo – setiembre 2008), la distribución por sexo mostró que de 184 pacientes que reciben TARGA en el Hospital regional de Loreto 74% (n = 137) pertenecen al sexo masculino y 26% (n = 47) al sexo femenino; el estudio realizado encontró una Incidencia de reacciones adversas de 27.72% IC 95%: (21.22 - 34.22), aproximadamente similar a la observada por otros investigadores.<sup>36</sup> Una incidencia mayor a la nuestra fue observada en dos estudios, uno realizado en el Hospital Arzobispo Loayza (66.6%),<sup>37</sup> y el otro en un estudio realizado en Brazil por Padua CA, y Col. En el 2006; donde encontraron una incidencia de (88.9%), el cual pudo haberse sobreestimado debido a la dificultad de diferenciar dichas reacciones de las propias producto de la enfermedad de fondo.<sup>36</sup>

El grupo etario de 15 – 35 años presentó mayor número de reacciones adversas en el estudio Determinación de la Causalidad y Gravedad de las reacciones adversas en la Terapia Antirretroviral en el Hospital regional de Loreto, la edad promedio de pacientes TARGA con reacciones adversas encontradas es 34 años con una desviación estándar de 8.5, que se comparan con el Análisis de DIGEMID- Unidad de Investigación: Equipo de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia en el cual la edad promedio fue de 38 años.<sup>29</sup>

En los pacientes del Hospital Regional de Loreto el sexo masculino (62.74%) se presentó mayor número de reacciones adversas que el género femenino (37.26%), *teniendo en cuenta que el sexo femenino es menor presentó RR de 1.73 (IC 95% 1.08 – 2.77)* se comportó como un factor de riesgo; las mujeres expuestas tienen 1.73 veces más probabilidades de presentar reacciones adversas a la terapia antirretroviral que el sexo masculino, esto podría deberse a que el sexo femenino alcanza *concentraciones más elevadas de fármaco en sangre, o que sean más susceptibles a los efectos tóxicos o que comuniquen más dichos efectos que los pacientes del genero masculino.* En el Hospital Arzobispo Loayza se encontró un RR en el sexo femenino de 1.19 (IC 95% 1.03 – 1.38) en el cual se comporto como un factor de riesgo leve en dicho estudio.<sup>37</sup>

En nuestro estudio la Gravedad de las reacciones adversas fue analizada y determinada según: tratamiento terapéutico, cambio de tratamiento, hospitalización y suspensión del tratamiento. Las reacciones adversas en pacientes del Hospital Regional de Loreto fueron leves (50.98%), moderadas (39.22%) y severas (9.80%); difiriendo con el análisis de notificación del CENAFIM (2006) en el cual las reacciones adversas moderadas (48.75%) fueron más frecuentes;<sup>29</sup> en los pacientes del Hospital Regional de Loreto el grupo etario de 15-35 años presentó mayor Reacciones Adversas a Medicamentos Antirretrovirales Leves en mujeres (21.57%), Moderados en varones (21.57%), no pudiendo comparar estos resultados por no existir estudios analizados desde este punto vista.

En pacientes del Hospital Regional de Loreto se observó que el mayor porcentaje de Reacciones Adversas a Medicamentos Antirretrovirales se presentó en el estadio SIDA de la enfermedad 60.8% y según su gravedad: leves 33.3%, moderados 21.6% y severos 5.9%; mientras que en la estadio VIH se presentó 39.2% siendo: moderados 17.6%, leves 17.6% y severo 3.9%; en el estadio SIDA se encontró un RR de 1.20 (IC 95% 1.34 – 1.92). Las reacciones adversas se presentaron con mayor frecuencia en el Primer Trimestre de Tratamiento Antirretroviral, siendo estas leves (25.49%), moderadas (23.83%) y severas (5.88%); la frecuencia de Reacciones Adversas a Medicamentos Antirretrovirales se van presentando según el tiempo de tratamiento en el primer trimestre del TARGA 55.2%, entre el II trimestre (6 meses) 13.73%, III trimestre (9 meses) 11.76% y de 1 año a más 19.61% ; se observa una disminución de la tasa de RAM, se sabe que las reacciones adversas depende de la dosificación, tiempo de tratamiento; pero el paciente con el tiempo puede presentar tolerancia, adaptación al medicamento y reducir algunos efectos adversos; las reacciones adversas graves motivaron un cambio o suspensión del tratamiento Antirretroviral. También se observó que las reacciones adversas graves se presentaron con mayor prevalencia con el esquema Especial 1(AZT/3TC/EFV) 60.78% donde fueron moderados 27.45%, leves 27.45% y severo 5.88%, resultado que difieren del estudio realizado en el Hospital Arzobispo Loayza donde el esquema

Especial 1(AZT/3TC/EFV) presentó menor cantidad de reacciones adversas, debido que dicho estudio se realizó con pacientes en terapia inicial que tienen esquema de primera elección Naive 1 (AZT/3TC/7NVP).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron: anemia 17.7% (zidovudina, lamivudina), mareo 13.7% (Efavirenz), cefalea 7.8% (zidovudina, lamivudina, Efavirenz), neuropatía periférica (lamivudina), rash dérmico (Efavirenz, lamivudina) y falta de apetito 5.9% (zidovudina, lamivudina), resultados que se pueden confirmar con la bibliografía de la Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica de Martindale.<sup>19</sup>

Las anomalías hematológicas están entre las manifestaciones más comunes de la infección avanzada (SIDA) por el virus de la inmunodeficiencia humano (VIH). Dentro de estas anomalías, la anemia es una complicación común y seria de la infección por el VIH y de su tratamiento. A partir del primer mes de farmacoterapia con zidovudina puede surgir **Anemia** en 7% de individuos con enfermedad avanzada por VIH (SIDA) y quizá dependa de efectos tóxicos en la línea eritroide de hemoblastos.<sup>40</sup>

En el estudio realizado se encontró que la reacción adversa con mayor frecuencia es la **Anemia** (17.7%) que se presentó con mayor prevalencia es en el estadio SIDA (11.80%) teniendo como tratamiento antirretroviral el esquema especial 1 (AZT/3TC/EFV) que contiene Zidovudina el cual es el principal medicamento sospechoso de toxicidad hematológica; hallazgos que confirman la bibliografía y el estudio realizado por HERNANDEZ, P. que nos muestran que el grado de inmunodepresión padecido por los pacientes VIH (+) favorece la aparición de anemia como complicación terapéutica del empleo de Zidovudina a dosis medias/altas de forma prolongada.<sup>32</sup> Otros estudios registran anemia (23.4%) como la enfermedad más frecuente.<sup>41</sup> La **Anemia** severa es una condición potencialmente fatal, (definida aquí como hematocrito menor de 20%). La incidencia de anemia en pacientes infectados con el virus VIH varía de 63% a 95%. Esta alta prevalencia de anemia puede ser causada por una elevada incidencia de anemia, o anemias de larga duración, o una combinación de ambas.<sup>38</sup> En el estudio realizado en el Hospital

Regional de Loreto se observó que el porcentaje de anemia severa fue de 9.8% y moderada 7.9% del total de reacciones adversas; de los cuales 2 pacientes fallecieron por causa de anemia.

La **Anemia** causa una variedad de síntomas que incluyen fatiga, falta de aire, y dificultad en concentración mental. En pacientes HIV seropositivos, anemia se ha asociado con *disminución de la calidad de vida, estado funcional y supervivencia*. También se reconoce que la anemia severa puede incrementar la mortalidad de estos pacientes.<sup>41</sup>

La propia infección por VIH puede producir alteraciones neurológicas; adicionalmente, muchos de los fármacos utilizados para el tratamiento antirretroviral y enfermedades asociadas se relacionan con la aparición de neuropatía periférica como lo son Estavudina, Lamivudina e Isoniazida entre otros.<sup>42</sup> En el estudio Determinación de la Causalidad y Gravedad de Reacciones Adversas en la Terapia Antirretroviral en pacientes del Hospital Regional de Loreto, una de las Reacciones Adversas más frecuentes fue Neuropatía Periférica en 5.9% (n = 3) de los pacientes, los cuales tenían como tratamiento el esquema Especial 1 (AZT/3TC/EFV9) 3.9% (n = 2), y el esquema Naive 1 (AZT/3TC/NVP) 2.0% (n = 1) y como profilaxis terapéutica se les administraba Isoniazida 300mg/día; teniendo como sospechosos de dicha reacción a Lamivudina (3TC) e Isoniazida resultados confirmados con La Guía Farmacoterapéutica Martindale menciona como responsables de la Neuropatía periférica a los Fármacos: lamivudina (3TC) e Isoniazida.<sup>19,41</sup>

El análisis realizado con el esquema Naive 2 (D4T/3TC/NVP) que contiene Estavudina apareció lipodistrofia en un 3.9%, aunque estos hallazgos no sean comparables con el estudio de LOPEZ, F y Col que encontró lipodistrofia en un 25.27% de 91 notificaciones durante 6 meses de estudio;<sup>33</sup> esto se debe a que el Programa TARGA presenta pocos pacientes que reciben como tratamiento dicho esquema. Es importante recalcar que la Lipodistrofia es una enfermedad que suele presentarse a largo plazo, con un tiempo de administración del TARGA mayor a un año.<sup>37</sup>

Con la administración de lamivudina se ha señalado aparición de cefaleas y náuseas.<sup>19</sup> En este estudio se encontró cefalea 7.8%, con los esquemas Naive 1 y especial 1 y solo 1 caso presentó náuseas con Naive 1; todos los esquemas mencionados contienen lamivudina como fármaco sospechoso.

Los efectos adversos más frecuentes con el uso de Nevirapina incluyen exantemas, fiebre, fatiga, cefalea, somnolencia, náusea e incremento de la concentración de las enzimas del hígado. En 16% de los pacientes, aproximadamente, aparece algún exantema; por lo regular se trata de uno leve que abarca tronco, cara y extremidades y que suele aparecer luego de las seis semanas del tratamiento. Es frecuente el prurito.<sup>19, 40</sup>

En el estudio Determinación de la Causalidad y Gravedad de reacciones adversas en la terapia antirretroviral en pacientes del Hospital Regional de Loreto también fue encontrado cansancio/fatiga (3.9%); coinciden con la Guía de consulta Farmacoterapéutica Martindale<sup>19</sup> ya que los esquemas que se administraban en el momento de la notificación Naive 1 y Naive 2 contienen como principal sospechoso Nevirapina; también se encuentran como sospechosos la Zidovudina y Lamivudina.

Las reacciones adversas más comunes causadas por Efavirenz incluyen cefalea, mareo, pesadillas, disminución de la concentración psíquica y exantema. Los síntomas del sistema nervioso central casi siempre aparecen después de la primera dosis y pueden persistir durante horas. En 27% de los pacientes aparece exantema por lo general después de la primera o segunda semanas de uso; es leve y rara vez obliga a interrumpir el uso del medicamento. Pocas veces los exantemas son graves.<sup>18, 40</sup> Lo reportado por la Guía de consulta Farmacoterapéutica Martindale<sup>19</sup> coincide con los resultados obtenidos en la Determinación de la Causalidad y Gravedad de reacciones adversas en la terapia antirretroviral en pacientes del Hospital Regional de Loreto ya que las reacciones adversas observadas fueron cefalea (3.9%), mareo (9.8%), alteración del sueño “pesadillas” (3.9%) de los casos y los esquemas administrados al momento de la notificación (NAIVE 1, ESPECIAL 1) contienen como principal fármaco sospechoso es Efavirenz.

El resultado de la Relación de Causalidad de las reacciones adversas al TARGA en pacientes del Hospital Regional de Loreto fue definida 68.63%, posible 1.96%, probable 25.49% y condicional 3.92%; hallazgos que se comparan con el Análisis de DIGEMID- Unidad de Investigación: Equipo de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, en la evaluación de la causalidad dio como resultado 44% Posibles; 29% Probables, 20% Condicionales, 03% definidos y 4% no clasificables.<sup>29</sup>

El 54.90% de pacientes que presentaron reacción adversa en el Hospital Regional de Loreto estuvieron adheridos (cumplimiento > 95%) al tratamiento antirretroviral estos resultados no se pueden comparar con otros estudios por no existir datos sobre Adherencia al Tratamiento Antirretroviral en Perú.

#### 4.3- CONCLUSIÓN

1. La Relación de Causalidad de las reacciones adversas al TARGA en pacientes del Hospital Regional de Loreto fue definida 68.63%, probable 25.49% posible 1.96%, y condicional 3.92%.
2. Al evaluar la gravedad se observó que las reacciones adversas al TARGA en pacientes del hospital regional de Loreto fueron mayormente leves 50.98%, seguido de moderado 39.22% y severo 9.8%.
3. La Incidencia de cada 100 pacientes que reciben Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad 28 presentan alguna reacción adversa. De cada 100 pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, 4.9% presentan anemia, 3.8% mareo, 2.2% cefalea, 1.6% neuropatía periférica, 1.6% falta de apetito, 1.6% rash dérmico.
4. El grupo etario de 15-35 presentó mayor Reacciones Adversas a Medicamentos Antirretrovirales leves con mayor prevalencia en mujeres 21.57% y moderadas con mayor prevalencia en varones 21.57%, seguido de severo 3.92%. El grupo etario de 36-45 presentó mayor prevalencia de reacciones adversas moderadas en varones 11.76%.
5. En cuanto al tiempo de tratamiento, este estudio muestra que la mayor frecuencia de Reacciones Adversas a Medicamentos Antirretrovirales se presentaron en el primer trimestre del TARGA 55.2% y según su gravedad la prevalencia es de tipo leve 25.49% seguido de moderado 23.83%. Se observó que la mayor prevalencia de Reacciones Adversas a Medicamentos Antirretrovirales se presentó en el estadio SIDA de la enfermedad 60.8% y según su gravedad el mayor porcentaje fueron leves 33.3%; en este estadio se presenta mayor riesgo de presentar reacciones adversas; en el estadio VIH fueron más frecuentes las reacciones adversas moderados 17.6%.

6. El esquema de tratamiento que presentó mayor porcentaje de reacciones adversas fue el esquema especial 1(AZT/3TC/EFV) 60.78% donde: severo 5.88% moderados 27.45%, leves 27.45%. Las reacciones adversas mas frecuentes fueron: anemia 17.7%, mareo 13.7%, cefalea 7.8%, neuropatía periférica, rash dérmico y falta de apetito 5.9%.
7. La adherencia de pacientes que presentaron reacciones adversa al TARGA fue 54.90% y los no adheridos 45.10%, lo cual muestra que casi la mitad de pacientes que presentaron alguna reacción adversa no se adhirieron adecuadamente al tratamiento y se manifiesta en disminución de la calidad de vida de los pacientes.
8. De 184 pacientes que cumplen los criterios de inclusión el género masculino representa el 74% y el género femenino el 26% del total de pacientes que reciben Terapia Antirretroviral de gran Actividad en el hospital regional de Loreto.
9. El sexo femenino tiene mayor riesgo de presentar reacciones adversas en comparado al género masculino.
10. El grupo etario con mayor frecuencia de presentar alguna reacción adversa a la Terapia Antirretroviral de gran Actividad en el hospital regional de Loreto es de 15 a 35 años de edad, con una Edad Media de 34 años y una Desviación estándar de 8.53; teniendo en cuenta que en los varones 35.29% se presentan con mayor frecuencia que en las mujeres 25.49%.



#### 4.4 RECOMENDACIONES:

1. Activar el comité de Farmacovigilancia en los hospitales de la Región Loreto
2. Reportar todas las RAM (conocidas o no, serias o no) pues es necesario crear una cultura de reporte de RAMs.
3. Tener en cuenta los resultados encontrados en el estudio ya que fue realizado con población propia de la región cuyos datos se pueden manejar para futuros casos.
4. Mejorar el monitoreo de pacientes con reacciones adversas al TARGA en cuanto a análisis para caracterizar mejor el comportamiento de las manifestaciones clínicas de las reacciones adversas.
5. Sensibilizar y educar a los profesionales de salud sobre el uso de las Hojas Amarillas y su importancia estadística para el Sistema de Farmacovigilancia.
6. Incluir al profesional Químico Farmacéutico en el equipo multidisciplinario de programas estratégicos para que colabore en la asistencia sanitaria en materia de información de medicamentos, **Farmacovigilancia** y promoción de la salud a todos los pacientes sobre todo de programas estratégicos para alcanzar así el éxito en el tratamiento.
7. Educar a los futuros profesionales químicos farmacéuticos sobre la importancia de la Farmacovigilancia en la carrera profesional.

#### 4.5- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y Farmacovigilancia. Principios de epidemiología del medicamento, 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1993. p. 1-24.
2. Valsecia M. Farmacovigilancia. 2004. Disponible en: URL:<http://med.unne.edu.ar/farmaco.html>. Consultado Noviembre 26, 2008.
3. Ministerio de Salud Dirección General de Medicamentos, Insumos y drogas. Centro Nacional de farmacovigilancia e Información de Medicamentos (CENAFIM). Normas Legales Relacionadas con la Farmacovigilancia.
4. Organización Mundial de la Salud. International drug monitoring: The role of national centres. Tech Rec Ser N°498. Ginebra; 1972.
5. González RF, Jiménez ÓE, Borra ME, González T, Fuertes F, Palacios P, Buñuel G. Talleres de Instrumentos y Metodología Docente “La farmacovigilancia como oportunidad formativa para los médicos de familia. Un proyecto docente para mejorar la calidad asistencial”. Vol. 08, N° 05, p – 1. 2006.
6. Revista Panamericana de Salud Publica. Reacciones Adversas Julio 2002: [12] Disponible en: URL:[http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S102049892002000700012&script=scvi\\_arttext](http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S102049892002000700012&script=scvi_arttext). Consultado Noviembre 26, 2008.
7. Baratti MC, Boccio MM. Bases Farmacológicas de las Reacciones Adversas a los Fármacos y de las Interacciones Medicamentosas. Disponible en: URL:<http://www.farmakos.com/interacciones.htm>. Consultado Enero 26, 2008.

8. Biron P, Dominique B. "Estimation of the signal generation value of spontaneous reports of adverse reactions". *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1993 ;( 2): 579-583.
9. Frick P., Cohen L. and Rovers J. Algorithms Used In Adverse Drug Event Reports: A Comparative Study. *The annals of pharmacotherapy* 1997 31: 164-167, 49.
10. Palop R. Adín J. "Sistema Español de Farmacovigilancia" y Anexo XII "Clasificación de la Comunidad Europea sobre causalidad en Farmacovigilancia 1992.
11. Virus de Inmuno deficiencia Adquirida. Disponible en: URL:<http://www.ctv.es/USERS/fpardo/vihoms01.htm#Inicio>. Consultado Noviembre 24, 2008.
12. Ministerio de Salud del Perú. Epidemiología del VIH y Sida en el Perú. Disponible en: URL: [Epidemi ITS\\_VIH\\_Sida.pdf](#). Consultado Febrero 17, 2008.
13. Carey AC. Principales problemas de salud en la Región Loreto. 2005. URL:[http://www.transparencia.org.pe/documentos/salud\\_loreto\\_carey.pdf](http://www.transparencia.org.pe/documentos/salud_loreto_carey.pdf) Consultado Noviembre 24, 2008.
14. DAUM – DIGEMID. Tratamiento Antirretroviral De Gran Actividad – TARGA. (Fecha de acceso 30/11/2008) [www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Reuni%F3n%20T%E9cnicaTARGA0307/TARGA%20HIST.ppt](http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Reuni%F3n%20T%E9cnicaTARGA0307/TARGA%20HIST.ppt)
15. Diccionario de Medicina Océano Mosby. Editorial Océano. Barcelona España.

16. Schockmel GA, Sabine Y, Perrin L. Detection of low RNA levels in plasma. *J. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14:179-183.
17. Fischl M, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, et al. The AZT Collaborative Working Group. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317:185-191.
18. *Manual de Manejo de Antirretrovirales*. Ministerio de Salud Perú 2002.
19. Martindale: Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. Consultado Mayo 2008.
20. *Al Dinfo Drugd data basa 2003 US Department of Health and Human Services*.
21. Fattarusso V, Ritter O. *Vademécum Clínico del Diagnostico al Tratamiento*. El Ateneo 9° Ed. 2001 Buenos Aires-Argentina.
22. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, et al. El tratamiento combinado con Efavirenz junto a Nelfinavir e inhibidores nucleósidos de la transcriptas inversa es seguro y virológicamente eficaz en niños. 38th Anual ICAAC, San Diego; 1998. Abstract LB-6.
23. Mendo Urbina, F. *Actualización en Targa 2005-12-01 HNERM–Infectología*.
24. Recomendaciones para la terapia Antirretroviral en Adultos y adolescentes Infectados con el VIH 2004 Brasilia-DF-Brasil. Disponible en: [URL:http://www.cibernetia.com/tesis\\_es/CIENCIAS\\_MEDICAS/PATOLOGIA/SINDROME\\_DE\\_INMUNODEFICIENCIA\\_ADQUIRIDA/5](http://www.cibernetia.com/tesis_es/CIENCIAS_MEDICAS/PATOLOGIA/SINDROME_DE_INMUNODEFICIENCIA_ADQUIRIDA/5). Consultado Marzo 24, 2008.

25. Organización Mundial de la Salud. Expansión del Tratamiento Antirretroviral en entornos con recursos limitados: Directrices Terapéuticas para un Enfoque de Salud Pública. Ginebra-Suiza. 2004 Rev: 2003. E-mail: [hiv-aids@int](mailto:hiv-aids@int). Disponible URL: <http://www.who.int/hiv/en>
  
26. Ministerio de salud de Chile. Guía de tratamiento Antirretroviral para adultos, Sociedad Chilena de Infectología, 2002.
  
27. Carrión C, Morales M, Susceptibilidad aumentada a reacciones adversas a medicamentos (RAMs) en pacientes VIH positivos. A propósito de tres casos; Farmacia Hospitalaria 1998; 22: 39 – 40.
  
28. Sistema Peruano de farmacovigilancia. Farmacovigilancia Intensiva de los medicamentos estratégicos. R.D 1308-2005 FARM-INTENSIVA.pdf. DG-DIGEMID/MINSA. 2005, p 13.
  
29. DAUM – DIGEMID. Tratamiento Antirretroviral De Gran Actividad – TARGA. (Fecha de acceso 05/01/09) [www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Reuni%F3n%20T%E9cnicaTARGA0307/TARGA%20HIST.ppt](http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Reuni%F3n%20T%E9cnicaTARGA0307/TARGA%20HIST.ppt)
  
30. Page, Curtis, Sutter, Walter, Hoffman. Farmacología Integrada. Ediciones Harcourt España, S.A.
  
31. Estudio del daño oxidativo del ADN por 3'azido-3' desoxitimidina (AZT) posible efecto preventivo de los antioxidantes orales. [http://www.cibernetia.com/tesis\\_es/CIENCIAS\\_DE\\_LA\\_VIDA/FISIOLOGIA\\_HUMANA/FISIOLOGIA\\_MUSCULAR/2](http://www.cibernetia.com/tesis_es/CIENCIAS_DE_LA_VIDA/FISIOLOGIA_HUMANA/FISIOLOGIA_MUSCULAR/2) (Fecha de acceso 07/01/09).
  
32. Hernández P. Reacciones adversas a Medicamentos en el Síndrome de Inmuno Deficiencia adquirida. 2000. Disponible en:

URL:[http://www.cibernetia.com/tesis\\_es/CIENCIAS\\_MEDICAS/PATOLOGIA/SINDROME\\_DE\\_INMUNODEFICIENCIA\\_ADQUIRIDA/5](http://www.cibernetia.com/tesis_es/CIENCIAS_MEDICAS/PATOLOGIA/SINDROME_DE_INMUNODEFICIENCIA_ADQUIRIDA/5)

33. Corcuera PM. Estudio experimental de las alteraciones mitocondriales inducidas por zidovudina (AZT) en ratas (2002) [http://biblioteca.universia.net/html\\_bura/ficha/params/id/3917876.html](http://biblioteca.universia.net/html_bura/ficha/params/id/3917876.html). (Fecha de acceso 07/01/09).
34. PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA INCLUIDA EN CURRENT CONTENTS E INDEX MEDICUS Y EMBASE/EXCERPTA MEDICA. Volumen 205. Noviembre 2005 *Rev Clin Esp.* 2005; 205(Supl 2):308-24. [www.doyma.es/rce](http://www.doyma.es/rce). (Fecha de acceso 07/01/09)
35. López F y Col. Detección y Evaluación de Reacciones adversas metabólicas por Antirretrovirales. 2005. Disponible en: [URL:http://bvssida.insp.mx/articulo.php?id\\_art=4164&seltabla=1](http://bvssida.insp.mx/articulo.php?id_art=4164&seltabla=1)  
Consultado Febrero 17, 2008.
36. Padua CA, Cesar CC, Bonolo PF, Acurcio FA, Guimarães MD. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39(4): 495-505.
37. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* 2007. Incidencia y Factores asociados con las Reacciones Adversas del Tratamiento Antirretroviral Inicial en Pacientes VIH; 24(3): 218-24. I
38. Tedaldi EM y col. Ethnicity, race and gender. Differences in serious adverse events among participants in an antiretroviral initiation trial: results of the CPCRA 058 (FIRST Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 47: 441 – 448, 2008.
39. Informe Belmont. Principios Éticos y Recomendaciones para la Protección de las Personas Objeto de Experimentación; 2003. p.1-10.

40. [http://www.janssen-cilag.es/bgdisplay.jhtml?itemname=hiv\\_treatments&product=none](http://www.janssen-cilag.es/bgdisplay.jhtml?itemname=hiv_treatments&product=none)  
Consultado julio 17, 2008.
41. Goodman y Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; Novena edición. McGraw–Hill Interamericana; México; 1998. p. 1248-1251.
42. Taburet AM, Singlas E. drug interactions with antiviral drugs. Clin Pharmacokinet 1996; 28:419.
43. Anemia severa en pacientes adultos hospitalizados VIH seropositivos en el Jackson Memorial Hospital de la ciudad de Miami José Castro Danós 1997.
44. <http://www.icf.uab.es> Fundación Instituto Catalá de Farmacología. Universidad Autónoma de Barcelona. Vol 15 nº 2 marzo-abril 2002. (Fecha de acceso 30/11/08)
45. Benutucci J, SIDA y Enfermedades asociadas. Diagnostica, Clínica y Tratamiento. 2 Ed. Fundación de ayuda al inmunodeficiente; Argentina; 2001. p. 302 -313.
46. Carrasco L, El virus del SIDA, un desafío pendiente. Madrid: Editorial Hélice; 1996.
47. Sanz E, Boada J. Farmacovigilancia en pacientes hospitalizados. Rev Farmacol Clin Exp 1985; 2: 349-353.
48. Litter, Manuel. Compendio de Farmacología. Editorial El Ateneo cuarta edición. Buenos Aires – Argentina; 2001
49. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control ITS VIH – SIDA.

50. Estilo de Vancouver 2000. Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a Revistas Biomédicas (mayo 2000).
51. Epidemiología Clínica  
[http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/paediatica/v06\\_n1/Pdf/a10.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/paediatica/v06_n1/Pdf/a10.pdf). (Fecha de acceso 07/01/09)
52. Metodología de la Investigación  
[http://www.fisterra.com/mbe/investiga/3f\\_de\\_riesgo/3f\\_de\\_riesgo.asp](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/3f_de_riesgo/3f_de_riesgo.asp).  
(Fecha de acceso 07/01/09).
50. *Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos*  
[http://www.fisterra.com/mbe/investiga/muestra\\_pronos/pronosti.asp](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/muestra_pronos/pronosti.asp)



# **ANEXOS**

## ANEXO N° I:

CLASIFICACIÓN SEGÚN GRAVEDAD

RAMs NO SERIO (LEVE)	Signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita antídoto, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, Ej.: Dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, diarrea rash dérmico y dificultad de dormir por las noches. Estos pueden ser manejados sintomáticamente y no hacen necesaria la suspensión del tratamiento antirretroviral
RAMs SERIO (MODERADO)	La reacción interfiere con las actividades habituales, puede requerir suspensión del tratamiento y tratamiento sintomático, puede determinar hospitalización, o ausencias laborales sin amenazar directamente la vida del paciente. Ej.: Distonía aguda, hepatitis colestásica.
RAMs GRAVE (SEVERO)	<p>Son aquellas que se presentan clínicamente con los mayores grados severidad de signos, síntomas, producen afección sistémica, o afectan mas de un órgano y sistema, o afectando un órgano o sistema. La reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización. Ej.: shock anafiláctico. Puede suceder a corto o largo plazo:</p> <p><b>Corto plazo:</b> Neuropatía periférica, hepatitis, pancreatitis e hipersensibilidad generalizada (Síndrome de Steven Jonson); tromboembolismo pulmonar, shock anafiláctico. Pueden motivar suspensión de terapia antirretroviral según evaluación especializada.</p> <p><b>A largo plazo:</b> Acidosis láctica y Síndrome de lipodistrofia. Dependiendo de la severidad podrían motivar suspensión de la terapia antirretroviral.</p>
RAMs LETAL	Complicaciones de RAMs Graves que desencadenan la muerte.

FUENTE: *Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH-SIDA.*

**ANEXO N° II**

**FICHA DE EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE REPORTE DE  
SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS -RAM**

Para ser llenado durante el proceso de evaluación

<b>I. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN (Ver Algoritmo e Instructivo)</b>				
<b>A. Criterio de Evaluación</b>	<b>Numero</b>	<b>Puntaje</b>	<b>B. Categorías del Algoritmo de Causalidad</b>	
a) Secuencia temporal			( 0 )No clasificada	Falta información
b) Conocimiento previo			( 1 )Improbable	<= 0
c) Efecto de retiro del fármaco			( 2 )Condicional	1 – 3
d) Efecto de reexposición al medicamento sospechoso			( 3 )Posible	4 – 5
e) Existencia de causas alternativas			( 4 )Probable	6 – 7
f) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad			( 5 )Definida	> = 8
g) Exploraciones complementarias			<b>C. Gravedad</b>	
				( 1 ) No serio
				( 2 ) Serio
<b>PUNTAJE TOTAL</b>				( 3 ) Grave
<b>I. EVALUADOR RESPONSABLE</b>				
<p>.....</p> <p>RESPONSABLES</p> <p>Firma y sello</p> <p>Número de Colegiatura</p> <p>Dirección/Telf./email:.....</p>				
<p>.....</p> <p>RESPONSABLES</p> <p>Firma y sello</p> <p>Número de Colegiatura:</p> <p>Dirección/Telf./email:.....</p>				
<b>Observaciones:</b>				

FUENTE: SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA

### ANEXO N° III

#### RAM's DE LOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA: INTR

Nombre Genérico	Nombre Comercial	Efectos adversos
Estavudina (D4T)	ZERIT	1.- <b>Acidosis láctica con esteatosis hepática</b> , complicación rara, pero potencialmente mortal del tratamiento con INTR.
		2.- Neuropatía periférica
		3.- Pancreatitis
Lamivudina (3TC)	EPIVIR	1.- <b>Acidosis láctica</b> con esteatosis, complicación rara, pero potencialmente mortal del tratamiento con INTR.
		2.- Toxicidad mínima
Abacavir (ABC)	ZIAGEN	1.- Reacción de hipersensibilidad (puede ser fatal), fiebre, exantema, náuseas, vómito, fatiga, hiporexia, síntomas respiratorios con dolor de garganta y tos <b>Acidosis láctica</b> y esteatosis (rara, potencialmente mortal).
Zidovudina (AZT,ZDV)	RETROVIR	1.- Supresión médula ósea
		2.- Anemia o Leucopenia
		3.- Molestias subjetivas
Didanosina (DDI)	VIDEX	1.- Pancreatitis
		2.- Neuropatía periférica
		3.- Náuseas
		4.- Diarreas
		5.- <b>Acidosis láctica</b> con esteatosis, complicación rara, pero potencialmente mortal del tratamiento con INTR.
Zalcitabina (DDC)	HIVIT	1.- Neuropatía periférica.
		2.- Estomatitis
		3.- <b>Acidosis láctica con esteatosis hepática</b> , complicación rara, pero potencialmente mortal del tratamiento con INTR.
Tenofovir	VIRIT	1.- Astenia
		2.- Cefalea
		3.- Diarrea
		4.- Náuseas
		5.- Vómito
		6.- Flatulencia

*FUENTE: Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH-SIDA.*

**ANEXO N° IV**

**EFFECTOS ADVERSOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA: IP**

<b>Nombre Genérico</b>	<b>Nombre Comercial</b>	<b>Efectos adversos</b>
Saquinavir	INVIRASE	1- <b>Alteración de los lípidos</b>
		2.- <b>Intolerancia gástrica, náuseas,</b>
		3.- <b>Aumento de bilirrubina indirecta,</b>
		4.- <b>Cefalea, astenia, visión borrosa,</b>
		5. - <b>Mareo, exantema, sabor metálico, alopecia, trombocitopenia,</b>
		6.- <b>Hiperglicemia, redistribución de grasa</b>
		7. <b>Nefrolitiasis</b>
		8.- <b>Peligro de aumento de episodio de sangrado en hemofílicos.</b>
Saquinavir	FORTOVASE	1.- <b>Intolerancia gástrica, náuseas, vómitos, diarrea, Redistribución de grasa y alteración de lípidos. Parestesias peribucal, y extremidades, hepatitis, pancreatitis, astenia, alteración del gusto, aumento de triglicéridos, menos del 200% aumento de Transaminasas, aumento CPK, aumento de ácido úrico, hiperglicemia. Peligro de aumento de episodios de sangrado e hemofílicos.</b>

***FUENTE:** Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH-SIDA*

## ANEXO Nº IV

### EFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA: IP

Nombre Genérico	Efectos adversos
Nombre Comercial	
<b>Indinavir</b>  CRIXIVAN, INDIVAN	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Redistribución de grasa y <b>alteración de los lípidos.</b></li> <li>2. <b>Intolerancia gástrica,</b></li> <li>3. <b>Nauseas,</b></li> <li>4. Aumento de bilirrubina indirecta,</li> <li>5. Cefalea,</li> <li>6. Astenia,</li> <li>7. visión borrosa,</li> <li>8. Mareo,</li> <li>9. Exantema,</li> <li>10. Sabor metálico,</li> <li>11. Alopecia,</li> <li>12. Nefrolitiasis</li> <li>13. Trombocitopenia,</li> <li>14. Hiperglicemia</li> <li>15. Peligro de aumento de episodio de sangrado en hemofílicos</li> </ol>
<b>Ritonavir</b>  NORVIR	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Intolerancia gástrica,</b></li> <li>2. <b>Nausea, vómito, diarrea,</b></li> <li>3. Redistribución de grasa y <b>alteración de los lípidos</b></li> <li>4. Parestesias</li> <li>5. Peribucal y extremidades,</li> <li>6. Hepatitis,</li> <li>7. Pancreatitis,</li> <li>8. Astenia,</li> <li>9. <i>Alteraciones del gusto,</i></li> <li>10. Aumento de triglicéridos: &gt;200%,</li> <li>11. Peligro de aumento de episodio de sangrado en hemofílicos</li> </ol>
<b>Nelfinavir</b>  VIRACEPT	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Redistribución de grasas y <b>alteración de lípidos,</b></li> <li>2. Diarrea,</li> <li>3. Hiperglicemia,</li> <li>4. Posibilidad de que aumenten los episodios de sangrado en hemofílicos.</li> </ol>
<b>Lopinavir + Ritonavir</b>  KALETRA	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Redistribución de grasas y <b>alteración de lípidos,</b></li> <li>1. Diarrea,</li> <li>2. Hiperglicemia,</li> <li>3. Posibilidad de que aumenten los episodios de sangrado en hemofílicos</li> </ol>
<b>Atazanavir</b>  REYATAZ	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hiperbilirrubinemia indirecta,</li> <li>2. ECG: Prolongación de intervalo P-R,</li> <li>3. Hiperglicemia, posible mayor sangrado en hemofílicos</li> </ol>

*FUENTE: Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH-SIDA.*

**ANEXO N° V**  
**EFFECTOS ADVERSOS MÁS COMUNES DE LOS INHIBIDORES DE LA**  
**TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANALOGOS DE NUCLEOSIDOS**

<b>Nombre Genérico</b>	<b>Nombre Comercial</b>	<b>Efectos adversos más comunes</b>
Nevirapina	VIRAMUNE	1.- <b>Exantema</b>
		2.- <b>Aumento de niveles de Transaminasa</b>
		3.- Hepatitis.
Efavirenz	STOCRIN	1.- <b>Exantema</b>
		2.- <b>Aumento de Transaminasas, Síntomas del SNC.</b>
		3.- Prueba canabinoides F(+)
		4.- Teratogénico en macacos.
Delavirdina	RESCRIPTOR	1.- <b>Exantema</b>
		2.- <b>Aumento de niveles de Transaminasa</b>
		3.- Cefalea.

*FUENTE: Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH- SIDA.*

## ANEXO N° VI

### POSIBLES EFECTOS TÓXICOS MÁS IMPORTANTES DE LOS ANTIRRETROVIRALES DE PRIMERA LÍNEA Y SUSTITUCIONES DE FÁRMACOS RECOMENDADAS.

Régimen	Toxicidad	Sustitución de fármacos
<b>D4T/3TC/NVP</b>	Neuropatía o pancreatitis relacionadas con la d4T	Cambiar la d4T por ZDV
	Lipoartrofia relacionada con la d4T	Cambiar la d4T por TDF o ABC
	Hepatotoxicidad grave relacionada con la NVP	Cambiar la NVP por EFV (salvo en el embarazo)
	Erupción cutánea grave, pero sin riesgo de muerte, relacionada con la NVP	Cambiar la NVP por EFV
	Erupción cutánea con riesgo de muerte (síndrome de Stevens-Johnson) relacionada con la NVP	Cambiar la NVP por un IP
	Intolerancia gastrointestinal persistente o hematotoxicidad grave relacionadas con la ZDV	Cambiar la ZDV por d4T
<b>ZDV/3TC/NVP</b>	Hepatotoxicidad grave relacionada con la NVP	Cambiar la NVP por EFV (salvo en el embarazo; en tal caso, cambiar por NFV, LPV/r o ABC)
	Erupción cutánea grave, pero sin riesgo de muerte, relacionada con la NVP	Cambiar la NVP por EFV
	Erupción cutánea con riesgo de muerte (síndrome de Stevens-Johnson) relacionada con la NVP	Cambiar la NVP por un IP
	Neuropatía o pancreatitis relacionadas con la d4T	Cambiar la d4T por ZDV
<b>D4T/3TC/EFV</b>	Lipoartrofia relacionada con la d4T	Cambiar la d4T por TDF o ABC
	Neurotoxicidad central persistente relacionada con el EFV	Cambiar la EFV por NVP
<b>ZDV/3TC/EFV</b>	Intolerancia gastrointestinal persistente o hematotoxicidad grave relacionadas con la ZDV	Cambiar la ZDV por d4T
	Neurotoxicidad central persistente relacionada con el EFV	Cambiar la EFV por NVP

*FUENTE: Directrices Terapéuticas para un Enfoque de Salud Pública. Ginebra-Suiza. 2004*



**ANEXO N° VII.- DEFINICIONES OPERACIONALES**

VARIABLE	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ÍNDICE
DEPENDIENTE	Relación de Causalidad	Cuando la causa determinada esta indefectiblemente relacionada con un efecto. La probabilidad de que la aparición de una RAMs se debe al medicamento.	No clasificada: faltan datos  IMPROBABLE: ≤ 0 CONDICIONAL: 01 - 03 POSIBLE: 04 - 05 PROBABLE: 06 - 07 DEFINIDA: ≥ 08	Cuando la causa determinada esta indefectiblemente relacionada con un efecto. La probabilidad de que la aparición de una RAM's se debe al medicamento.	Puntaje
	Incidencia de las Reacciones adversas	Numero de casos nuevos de eventos adversos que se presentan durante un periodo concreto de tiempo sobre la población.	Porcentaje de Casos nuevos de RAMs/Total de pacientes que reciben tratamiento antirretroviral	Numero de casos nuevos de eventos adversos que se presentan durante el tiempo de estudio	Porcentaje
	Gravedad de las RAMs	Magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo.	Porcentaje %) de Reacciones Adversas al Tratamiento según gravedad	Magnitud del efecto provocado por una reacción adversa al tratamiento antirretroviral en el individuo en estudio.	Porcentaje
	Fase de la enfermedad	Son cada uno de los estados sucesivos que acontecen durante la enfermedad.	Porcentaje de Reacciones adversas que se presentan en cada fase de la enfermedad.	Son cada uno de los estados sucesivos que acontecen durante la enfermedad desde portador del VIH hasta la fase SIDA	Porcentaje
	Adherencia al tratamiento	Acción y efecto de adherirse o pegarse a ciertos regimenes del Tratamiento.	Porcentaje de pacientes que iniciaron el tratamiento antirretroviral sobre total de pacientes que abandonaron tratamiento.	Acción y efecto de adherirse o pegarse a ciertos regimenes del Tratamiento Antirretroviral	Porcentaje

### ANEXO VII. DEFINICIONES OPERACIONALES

VARIABLE	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ÍNDICE
INDEPENDIENTE	Tratamiento Antirretroviral.	Conjunto de Medicamentos que se Utiliza en el Tratamiento antirretroviral de Gran Actividad (TARGA).	Porcentaje de fármacos antirretrovirales que producen Reacciones Adversas Medicamentosas según protocolos de tratamientos sobre total de fármacos recibidos.	Conjunto de Medicamentos que se Utiliza en el Tratamiento antirretroviral de Gran Actividad (TARGA).	Porcentaje (%)
INTERVINIENTE	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Numero de años	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la encuesta, expresado en años.	15 a 45 años
	Sexo	Condición orgánica que distingue el macho de la hembra en los organismos heterogamétricos	Tipo de Sexo	Condición orgánica que distingue el Hombre de la Mujer en el estudio	Masculino (M) Femenino (F)
	Tiempo de Tratamiento	Tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia hasta el momento.	Nº de días que lleva recibiendo tratamiento antirretroviral.	Tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia hasta el momento del estudio.	1 a más



TARJETA DE CONTROL DE ASISTENCIA y ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO

AÑO 200...

REGION DE SALUD: ..... Dpto: ..... Provincia: ..... Establecimiento: .....

APELLIDOS Y NOMBRES: ..... ECL: ..... EDAD: ..... SEXO: ..... PESO: .....

PROCEDENCIA: ..... OCUPACION: ..... DIRECCION ACTUAL: .....

DIAGNOSTICO: ..... FECHA: .....

ANTECEDENTE: ..... FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO: .....

MEDICAMENTO Y DOSIS

Día Tratamiento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	Total Dosis
Fecha																															
Med	Dosis																														
Control CG																															
RAV																															

CONDICIÓN DE Abandono / Resistente Fallecido ( Fecha: ..... )

RAMs: NO ( ) Sí ( ) Día de ocurrencia: .....

Observaciones: .....

## ANEXO N° IX

### INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

**ESTUDIO:** DETERMINACIÓN DE LA CAUSALIDAD Y GRAVEDAD DE RAMs EN LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO (Marzo-Setiembre 2008)

**INSTITUCIÓN :** UNAP. FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA.

**INVESTIGADORES:** - Bach. F.BQ.: AGUILAR SALAZAR Hanje Margareth.  
- Bach. F.BQ: SALAZAR RUIZ Sharon Jessenia.

#### **Propósito del Estudio:**

- Usted esta invitado a participar en este estudio que investiga las reacciones Adversas Medicamentosas al Tratamiento antirretroviral. El sida es una enfermedad la cual es Le haremos preguntas sobre su salud y el esquema de tratamiento Antirretroviral que esta recibiendo.
- Discutiremos el resultado de esta encuesta con usted, que será confidencial y controlada con un tratamiento adecuado siendo algunos de los problemas las Reacciones Adversas Medicamentosas, que en algunos casos producen abandono del tratamiento y otros.

#### **Procedimiento:**

Si usted esta de acuerdo con participar en este estudio, entonces nosotros haremos lo siguiente:

#### **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con VIH positivo que no estén incorporados al TARGA.

- Pacientes con VIH positivo que no estén dentro del rango de edades en estudio (15 a 45 años).
- Pacientes Gestantes incorporadas al TARGA.

**Riesgos e incomodidades:**

Este estudio tomara aproximadamente 30 minutos de su tiempo. Nada en este estudio implica grandes riesgos para su salud. Si usted sufriera algún daño como resultado de este estudio, trataremos de solucionar su problema.

**Beneficios:**

El responder el cuestionario es gratuito y no tendrá que pagar por los resultados. Usted no recibirá ningún pago por unirse al estudio. Este estudio aportará en el aprendizaje sobre reacciones Adversas a los medicamentos para evitar el abandono del tratamiento y mejorar la calidad de vida del paciente.

**Privacidad:**

La información de este estudio quedara en estricta reserva. Solo las personas a cargo del estudio podrán ver su nombre en las fichas, las cuales serán destruidas cuando el estudio termine. Los resultados del estudio serán utilizados en la sustentación de una tesis; en la cual no será identificado.

**Preguntas:**

Usted hará preguntas sobre cualquier cosa que no entienda ahora o en el futuro. Puede hacer preguntas al personal que lo encuestará o puede llamar a nuestro asesor el QF. HUGO PINTO GUERRA. Para consultar acerca de los aspectos éticos de este estudio.

**Voluntariedad:**

Usted no tiene que participar en este estudio si no lo desea. Si decide formar parte de este estudio, podrá retirarse de este en cualquier momento, cuando usted lo desee.



Si decide no estar en este estudio o dejarlo, los cuidados que recibirá usted y su familia en el Centro de Salud no serán afectados de ninguna manera. Usted puede decidir ahora o puede unirse al estudio en las próximas 2 semanas, a partir de hoy si es que lo desea.

Si usted firma aquí, demuestra que está de acuerdo en unirse a este estudio:

Firma del participante: _____
Nombre: _____
Si el participante no lee, también necesitamos la firma de un testigo:
_____
Nombre: _____

Firma del Investigador: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Todo este formato debe ser completado en la misma fecha, lo cual debe ser escrita aquí:

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Le daremos una copia de esta forma para que lo conserve.**

**Nombre de la Investigación:**

**“DETERMINACION DE LA CAUSALIDAD Y GRAVEDAD DE RAMs EN LA  
TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL DE  
LORETO (Marzo-Setiembre 2008)”**

**Fecha:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**ANEXO N° 10**

**Ficha de reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos Antirretrovirales. (Hoja N° 01)**

DIGEMID/CENAFIM

MINISTERIO DE SALUD  
FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA



**REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES**  
CONFIDENCIAL

Reporte N° \_\_\_\_\_ Fecha de Entrada: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aa) (Para ser llenado por CENAFIM)

**I. DATOS DEL ESTABLECIMIENTO DE SALUD**

1. Nombre \_\_\_\_\_ 2. Dirección \_\_\_\_\_ 3. Teléfono \_\_\_\_\_  
4. Dirección de Salud \_\_\_\_\_ 5. Departamento \_\_\_\_\_ 6. Provincia \_\_\_\_\_ 7. Distrito \_\_\_\_\_

**II. DATOS DEL PACIENTE**

1. Código Único del Paciente: \_\_\_\_\_ 2. Historia Clínica N° \_\_\_\_\_  
3. Fecha de Nacimiento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aa) 4. Edad \_\_\_\_\_ 5. Peso: \_\_\_\_\_ Kg. 6. Taille \_\_\_\_\_ 7. Sup. Corp. (m²) \_\_\_\_\_  
8. Raza: (Blanca) (Negra) (Amazilla) (Mestiza) (Otro) \_\_\_\_\_ 9. Sexo: M ( ) F ( ) 10. ¿Está embarazada? Si ( ) No ( )  
11. Fecha última menstruación: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aa) 12. Dirección (comp. tra.) y/o Referencia (iglesia, Colegio, Etc) \_\_\_\_\_

**III. REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES (RAM)**

Descripción de la(s) reacción(es) adversa(s) (si incluir exámenes auxiliares relevantes)

REACCIÓN ADVERSA	FECHA INICIO (dd/mm/aa)	FECHA FINAL (dd/mm/aa)	EXÁMENES AUXILIARES RELEVANTES

**IV. ANTIRETROVIRALES ADMINISTRADOS AL PACIENTE**

Marcar los medicamentos del esquema de tratamiento administrados y en la columna de sospecha MARCAR con una "S" si o (s) (medicamento(s) sospechoso(s) de producir la RAM)

NOMBRE COMERCIAL O GÉNÉRICO (Marque los 4 cuadr. con "Adversas" o "No")	SOSPECHA	FABRICANTE	PAÍS	LOTE	DOSIS DIARIA	VÍA ADMIN.	FECHA INICIO (dd/mm/aa)	FECHA FINAL (dd/mm/aa)
1. ZIDOVUDINA								
2. LAMIVUDINA								
3. NEMPAPINA								
4. EFAVIRENZ								
5. ESTAVUDINA								
6. DIDANOSINA								
7. NEFINAVIR								
8. LOPINAVIR / RITONAVIR								
9. ABACAVIR								
10. RITONAVIR								
11. SAQUINAVIR								
12. INDINAVIR								
13. ZIDOVUDINA / LAMIVUDINA								
14.								

**PARA DESGLOSAR Y ENTREGAR A FARMACIA SEMANALMENTE** Fecha de notificación: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aa)

REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES

1. Código Único del Paciente: \_\_\_\_\_ 2. Edad \_\_\_\_\_ 3. Sexo: M ( ) F ( )  
4. Establecimiento de salud \_\_\_\_\_ 5. DISA \_\_\_\_\_ 5. Ostéto \_\_\_\_\_ 7. \_\_\_\_\_  
8. Reacciones adversas (fecha de inicio, fecha final, dd/mm/aa, exámenes auxiliares relevantes) \_\_\_\_\_  
9. Medicamentos (dosis diaria, fecha de inicio dd/mm/aa): \_\_\_\_\_  
10. Médico Notificador: (Nombre, teléfono) \_\_\_\_\_

FUENTE: ESN-PCITSVIH/SID. CENAFIM\_DIGEMID

## Ficha de reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos Antirretrovirales (Hoja N° 02)

DIGEMID-CENAFIM

MINISTERIO DE SALUD  
FARMACOVIGILANCIA ANTISVA

D3SP/ESN-PCITSVIH/SIDA

<b>V. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y RELEVANTES ADMINISTRADOS AL PACIENTE EN EL ULTIMO MES, INCLUYENDO AUTOMEDICACION</b>								
En la columna de sospecha MARCAR con una "X" el o los medicamentos (o sospechas o fármacos) de producir la RAM.								
Nombre comercial o Genérico	Sospecha	Fabricante	País	Dosis Diaria	Vía	Fecha inicio de terapia	Fecha final de terapia	Indicación Terapéutica

<b>VI. DIAGNOSTICO AL MOMENTO DE LA PRESCRIPCIÓN</b>				
Diagnóstico al inicio del tratamiento	Estado	CD4	Carga Viral	Fecha de admisión
Diagnóstico al inicio de la RAM	Estado	CD4	Carga Viral	Fecha de admisión

<b>VII. OTRAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES AL MOMENTO DE LA RAM</b>			
<input type="checkbox"/> 1. TUBERCULOSIS	<input type="checkbox"/> 5. SINDROME DE CONSUMO	<input type="checkbox"/> 9. HEPATOPATIA	<input type="checkbox"/> 12. PROCESO RESPIRATORIO
<input type="checkbox"/> 2. DIARREAS	<input type="checkbox"/> 6. ANEMIA	<input type="checkbox"/> 10. NEOPLASIAS	<input type="checkbox"/> 13. GASTRITIS
<input type="checkbox"/> 3. DERMATOPATIAS	<input type="checkbox"/> 7. ETS SIFILIS, HERPES	<input type="checkbox"/> 11. ALCOHOLISMO	<input type="checkbox"/> 14. TABACO
<input type="checkbox"/> 4. DROGADICCION	<input type="checkbox"/> 8. ALTER. PSIQUIATRICAS	<input type="checkbox"/> 15. OTROS	

<b>VIII. EVOLUCIÓN</b>		<b>IX. DESENLACE</b>
1. ¿Hiciedo la RAM al suspenderla medicación? ( ) SI ( ) No ( ) No se suspendió	2. ¿Remitió la RAM al reducir la dosis? ( ) SI ( ) No ( ) No procede	(A) Recuperación sin secuela (B) Recuperación con secuela (C) Aún no se recupera (D) Muerte debida a RAM (E) Muerte con contribución del medicamento (F) Muerte, no relacionada con el medicamento (G) Desconocido (H) Otro
3. ¿Reapareció la RAM al administrar de nuevo el medicamento? ( ) SI ( ) No ( ) No procede	4. ¿Recibió tratamiento para la RAM? ( ) SI ( ) No ( ) Desconocido * Describir en observaciones	7. ¿Puso en grave riesgo la vida del paciente? ( ) SI ( ) No ( ) Desconocido * Describir en observaciones
5. Cambio de esquema de tratamiento por RAM ( ) SI ( ) No ( ) Desconocido * Describir en observaciones	6. Se inició con dosis menores el tratamiento ( ) SI ( ) No ( ) Desconocido * Describir en observaciones	10. ¿Produjo incapacidad permanente? ( ) SI ( ) No ( ) Desconocido * Describir en observaciones
8. ¿Requirió hospitalización? ( ) SI ( ) No ( ) Desconocido * Describir en observaciones	9. ¿Prolongó hospitalización? ( ) SI ( ) No ( ) Desconocido * Describir en observaciones	

<b>X. OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES</b>
Enfermedades crónicas, alergias, vacunas, afecciones hematológicas y otros

<b>XI. DATOS DEL NOTIFICADOR</b>
MEDICO ( ) ODONTÓLOGO ( ) OBSTETRAZ ( ) FARMACÉUTICO ( ) ENFERMERA ( ) Otro
1. Apellidos y Nombre del Notificador
2. Teléfono
3. E-mail
4. Fecha de Notificación: / / (Días/mes/año)

- INSTRUCTIVO:**
1. La información de este reporte es absolutamente confidencial.
  2. Se considera una reacción adversa a medicamento (RAM), la respuesta no deseada y no intencionada que ocurre a dosis no más que las usuales del medicamento con fines profilácticos de diagnóstico, tratamiento o modificación de una función fisiológica. El abuso, la dependencia e interacción no pueden ser consideradas como RAM.
  3. Notifique todas las RAM de feo, no feo, graves o leves, conocidas o desconocidas.
  4. Reporte como medicamento sospechoso el que considere que ha producido la RAM (Ver Anexo 1).
  5. Si el medicamento en sospecha es genérico, no debe de mencionar el laboratorio fabricante.
  6. En casos de informaciónes congénitas notifique los tiempos tomados durante la gestación.
  7. Notifique siempre las RAM, inclusive si desconoce parte de la información que se solicita.
  8. Indique siempre su teléfono y dirección, para contactarse en Urd. Si es necesario.
  9. Se considera medicamento concomitante a los otros medicamentos no antirretrovirales para VIH (Sección VI).

CENAFIM ■ 471-6246 ■ 471-6353 / 470-0977 Av. Iracundos 1307 Of. 319 Jesús María - Lima ■ Email: cenafim@digemid.gob.pe  
 ESN-PCITSVIH/SIDA ■ 215-0000, Anexo 2347 Av. Salaverry cda. 8 s/n Jesús María - Lima





## 4.7 LISTA DE ACRONIMOS

<b>ABC.</b>	Abacavir.
<b>ATZ.</b>	Atazanavir
<b>ARN</b>	acido desoxirribonucleico
<b>ARV.</b>	Antirretroviral(es).
<b>AZT.</b>	Zidovudina (ZDV).
<b>DDC</b>	Zalcitabina
<b>DIGEMID</b>	Dirección general de Medicamentos Insumos y Drogas
<b>DDI.</b>	Didanosina
<b>ADN</b>	Acido desoxinucleico
<b>D4T.</b>	Estavudina.
<b>CD4.</b>	Nivel de Linfocitos CD4
<b>CV.</b>	Carga Viral.
<b>EFV.</b>	Efavirenz.
<b>FDA</b>	Food and Drugs Administration
<b>HDL-COL.</b>	Colesterol de Alta Densidad.
<b>IA</b>	Incidencia Acumulada
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>INTR.</b>	Inhibidor Nucleósido de la Transcriptasa Reversa.
<b>INNTR.</b>	Inhibidor No Nucleósido de Transcriptasa Reversa.
<b>IDV.</b>	Indinavir.
<b>IP.</b>	Inhibidor(es) de Proteasa.
<b>IF.</b>	Inhibidor(es) de Fusión
<b>LDL-COL.</b>	Colesterol de Baja Densidad.
<b>LPV/r.</b>	Lopinavir / Ritonavir.
<b>NFV.</b>	Nelfinavir.
<b>NVP.</b>	Nevirapina.
<b>MINSA.</b>	Ministerio de Salud.
<b>OMS.</b>	Organización Mundial de la Salud.
<b>PVVIH/S.</b>	Personas viviendo con VIH /SIDA.
<b>PROCITSS</b>	Programa de Infecciones de Transmisión sexual
<b>RAMs</b>	Reacción Adversa a Medicamentos
<b>RAMA</b>	Reacción Adversa a Medicamentos Antirretrovirales
<b>RR</b>	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
<b>SQV/r.</b>	Saquinavir / Ritonavir.
<b>TARGA.</b>	Terapia ARV de Gran Actividad (del inglés, HAART).
<b>TG.</b>	Triglicéridos
<b>VIH.</b>	Virus de Inmunodeficiencia Humana.
<b>VLDL-COL.</b>	Colesterol de Muy Baja Densidad.
<b>3TC.</b>	Lamivudina.

#### 4.8. GLOSARIO

- **ADHERENCIA.** - Es el cumplimiento estricto por parte del paciente de las tomas de las drogas antirretrovirales así como el tomárselas en su tiempo, dosis y sin interacción con fármacos ni alimentos.
- **ANTIRRETROVIRAL.** – Fármacos que se emplean para destruir o evitar La replicación de los retrovirus tales como el VIH causante del SIDA.
- **CARGA VIRAL.** – N° de copias Del VIH en La sangre. Cantidad de virus que existe en el organismo por unidad de volumen de sangre.
- **CD4.** – Proteína que se encuentra en la superficie que se encuentra en la superficie de algunas células que por esta razón toman este nombre (células CD4). Particularmente La proteína se encuentra en los linfocitos T4, en macrófagos y células dendríticas, esta proteína es la que atrae al VIH debido a su afinidad con las protuberancias que este tiene en su cubierta exterior. Su cantidad por milímetro de sangre a servido durante mucho tiempo como un marcador Del avance de La infección y de la enfermedad y por tanto para determinar el inicio y las modificaciones Del tratamiento antirretroviral y profiláctico contra la infección oportunista.
- **CELULAS CD4.** – LinfocitoT4. Es la encargada de regular el funcionamiento del sistema inmunológico enviando señales a otras células del sistema para que efectúen sus funciones específicas. La destrucción de estas células es la causa principal de la inmunodeficiencia en personas con SIDA.
- **HIV.** – Virus de la inmunodeficiencia humana. Nombre adoptado oficialmente en Mayo de 1986 para terminar con la duplicidad de designaciones HTLV-3.

- INFECCION OPORTUNISTA. – Causada por microorganismos que comúnmente se encuentran presentes en el organismo humano o en el ambiente pero que solo produce enfermedad en las personas que no presentan condiciones optimas de la salud y aparece en el organismo aprovechando la oportunidad que tiene de multiplicarse al disminuir las defensas del organismo.
- INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA. – Compuestos que actúan combinándose directamente con la transcriptasa inversa para bloquear su acción.
- IC 95%. – Intervalo de confianza al 95%.
- LINFOCITOS T. – grupo de linfocitos que se encargan de la inmunidad celular. Se subdividen en: linfocitos T cooperadores o T4, también llamados CD4; Linfocitos T supresores o T8 también llamados CD8 y linfocitos citotóxicos o T8.
- PACIENTE NAIVE. – Se denomina así a aquellos que no han tenido tratamiento antirretroviral previo. Algunos protocolos o tratamiento tienen indicaciones especiales para pacientes naive o vírgenes.
- PRUEBA DE ELISA. – “Enzyme Linked Sorbent Asssay” por sus sigla en ingles que significan Ensayo Inmuno Enzimático Absorbente. Estudio inmunológico de laboratorio por medio de reactivos para detectar diversos gérmenes tales como virus o protozoarios, mediante la detección de anticuerpos específicos contra ellos o alguno de sus antígenos. En el caso del SIDA es empleado para detectar anticuerpos contra el VIH. Consiste en mostrar por una reacción coloreada la presencia de moléculas que únicamente se unen a las proteínas purificadas del VIH combinando los antígenos purificados. En caso de resultar positiva debe hacerse una confirmatoria llamada Western Blot.

- PRUEBA DE WESTERN BLOT. – Prueba confirmatoria de la presencia en la sangre de anticuerpos al VIH. Se emplea después de que una prueba de ELISA ha dado un resultado positivo. Es más confiable que la ELISA, ya que detecta de 8 a 10 anticuerpos VIH contra uno que detecta la de ELISA, pero es más difícil y costosa.
- REPLICACIÓN VIRAL. –Mecanismo por el cual no es susceptible de ser atacado por un medicamento, lo cual puede deberse a que ha mutado y se ha hecho resistente a la sustancia activa del fármaco. En el VIH tales mutaciones pueden cambiar estructuras de enzimas y proteínas por lo que los antivirales ya no pueden unirse a ellas como lo hacían antes.
- RIESGO RELATIVO.- Un factor de riesgo es cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con un aumento en la probabilidad de padecer, desarrollar o estar especialmente expuesto a un proceso mórbido.
- SINDROME DE INMUNO DEFICIENCIA ADQUIRIDA. SIDA. – En estricto sentido el SIDA es el último estadio de la enfermedad provocada por la infección con el virus de la Inmunodeficiencia humana VIH, en que aparecen una serie de infecciones en los pulmones, cerebro, ojos, y otros órganos, pérdida de peso, diarrea y un tipo de cáncer llamado sarcoma de kaposi. De acuerdo con la definición oficial publicada por la CDC de los Estados Unidos de Norteamérica una persona recibe el diagnóstico de SIDA cuando tiene un CD4 menor a 200 o cuando aparecen ciertas infecciones oportunistas.
- TRANSCRIPTASA INVERSA. – Llamada también transcriptasa reversa. Es una enzima del retrovirus que le permitan transformar su ARN en el ADN de la célula.

- VIH-1. – Virus de Inmunodeficiencia Humana que se presenta preponderantemente en América y Europa.
- VIH-2. - Virus de Inmunodeficiencia Humana que se presenta preponderantemente en África.