

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONÍA PERUANA

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



“CARACTERIZACIÓN DE LAS RAM’s EN PACIENTES CON VIH/SIDA CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DEL HOSPITAL “CÉSAR GARAYAR GARCÍA”. IQUITOS, 2012.”

PROYECTO DE TESIS

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

**PRESENTADO
POR**

**BACH. FBQ. SÁNCHEZ BRAGA KARLA LILIAN
BACH.FBQ. VIENA DEL AGUILA JANNETH YSABEL**

ASESOR

Q.F HUGO MIGUEL PINTO GUERRA

CO ASESOR

DR. MOISÉS SIHUINCHA MALDONADO

IQUITOS – PERÚ

2013

CARACTERIZACIÓN DE LAS RAM's EN PACIENTES CON VIH/SIDA CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DEL HOSPITAL “CÉSAR GARAYAR GARCÍA”. IQUITOS, 2012.

Viena del A. Janneth; Sánchez B. Karla*[†]

RESUMEN

Introducción. El VIH/SIDA causa más de 3 millones de muertes anualmente a nivel mundial, por lo que las estrategias adoptadas para enfrentar la epidemia están enfocadas hacia la prevención de nuevas infecciones y el desarrollo de fármacos dirigidos contra el virus. Sin embargo la aplicación de una Farmacovigilancia eficaz nos permitirá conocer el perfil de seguridad de dichos medicamentos.

Objetivo: Caracterizar las RAM's en pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo – prospectivo en la cual participaron 230 pacientes del programa de TARGA del hospital “César Garayar García” entre los meses de marzo a agosto 2012.

Resultados: Se incluyeron 230 pacientes, se encontró una frecuencia de ram's de 32% igual a 74 pacientes, de los cuales predominó el sexo masculino con el 69 %. Anemia 22%, mareos 19% y cefalea 15% fueron las más frecuentes. Según gravedad y causalidad de las ram's fueron “no serio” y “definida” respectivamente. Zidovudina es el fármaco que ha producido un mayor número de ram's. Según estadio de la enfermedad, esquema y tiempo de tratamiento las ram's fueron más frecuentes en la fase “sida” con el esquema “Especial I” durante el primer trimestre de tratamiento.

Conclusión. Los fármacos utilizados en el TARGA si determinan las características de las RAM's en pacientes con VIH/SIDA.

Palabras claves: Ram's, VIH/SIDA, Farmacovigilancia, Anemia, Fármacos antirretrovirales.

*Universidad Nacional de la Amazonia Peruana, [†]Hospital “Cesar Garayar García”

**RAM's CHARACTERIZATION IN PATIENTS WITH HIV / AIDS IN
ANTIRETROVIRAL TREATMENT-HOSPITAL "CESAR GARAYAR
GARCIA". Iquitos, 2012.**

Viena del A. Janneth, Sanchez B. Karla^{*+}

ABSTRACT

Introduction. HIV/AIDS causes over 3 million deaths worldwide annually, so that the strategies adopted to address the epidemic are focused on preventing new infections and the development of drugs directed against the virus. However, the application of an effective pharmacovigilance allows us to know the safety profile of these drugs.

Objective: To characterize the RAM's in patients with HIV/AIDS receiving HAART.

Methodology: A descriptive study - prospective in which 230 patients participated HAART program Garayar Cesar Garcia hospital between March and August 2012.

Results: 230 patients were included, there was a ram's frequency of 32% equal to 74 patients, of which the male predominance with 69%. Anemia 22%, dizziness 19%, headache 15% were the most frequent. According seriousness and causality of the ram's were "not serious" and "set" respectively. Zidovudine is the drug that has produced a greater number of ram's. According to disease stage, treatment time scheme and the ram's were more frequent at the "AIDS" to schema "Special I" during the first quarter of treatment.

Conclusion. The drugs used in HAART if they determine the characteristics of the DAR in patients with HIV/AIDS.

Key words: Ram's, HIV / AIDS, Pharmacovigilance, Anemia, antiretroviral drugs.

* Universidad Nacional de la Amazonia Peruana, ⁺Hospital "Cesar Garayar García"

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a Dios por haberme permitido el milagro de la vida, por ser mi luz, mi fuerza, mi verdad y por guiarme día a día en mi caminar.

A mi hermosa mamá Graciela y a mi papá William por el inmenso amor que me brindan y porque sin su apoyo no hubiese podido concluir este trabajo ni todas las metas que me he propuesto.

A mis maravillosos hermanos: Juanita, Agustín, Christian y a mi sobrina Linda por estar en mis mejores momentos, por su apoyo incondicional, por ser mis mejores amigos. Los amo mucho.

Janneth

A Dios por iluminarme y bendecirme siempre

A mis padres: Germán y Edith por su amor y su apoyo incondicional que me brindan, sin ellos no podría alcanzar mis metas propuestas.

A mis amigos por brindarme ánimo para seguir adelante.

Karla

AGRADECIMIENTO

Este trabajo de investigación no hubiera sido posible sin el apoyo de muchas personas.

Muchas gracias a nuestros asesores, Q.F Hugo Miguel Pinto Guerra y Dr. Moisés Guido Sihuincha Maldonado, quienes leyeron nuestras numerosas revisiones y nos ayudaron a dar sentido a la confusión.

Gracias también a los miembros de nuestro comité de jurado de tesis, Q.F José Daniel Torres Tejada, Q.F Frida Enriqueta Sosa Amay y Q.F Wilfredo Oswaldo Gutiérrez Alvarado por sus críticas y consejos para hacer de este un mejor trabajo.

Al Hospital “César Garayar García” por acogernos gustosamente en sus instalaciones y permitirnos el acceso al área de Estrategias Sanitarias.

Al personal del área de estrategias sanitarias: Dr. Bernardo Laulate Lozano, Dr. Salomón Durand Velasco, Lic. Magdalena Macedo Ramírez, Lic. Norma Gutiérrez Gamboa, Lic. Rosmery Meza Ramírez por brindarnos su apoyo en la recolección de datos, por compartir sus conocimientos y por la ayuda incondicional para la realización de esta tesis.

A los pacientes incorporados al TARGA por aceptar participar en el estudio y por la confianza brindada.

A Alexander y Johnny por sus consejos y compartir bellos momentos.

A mis compañeros y amigos en especial a Cintia Xiomara, Alexander y Guido, quienes siempre han estado brindándonos su ayuda, consejos, amistad sincera y cariño.

A nuestros padres por brindarnos su apoyo incondicional en cada tapa de nuestras vidas.

Finalmente a todas aquellas personas que no fueron mencionados que también influyeron y contribuyeron para la realización de esta tesis.

ÍNDICE

Capítulo I

1.1. Introducción.....	9
1.2. Planteamiento del problema	11
1.3. Objetivos.....	13
1.3.1. Objetivo general	13
1.3.2. Objetivos específicos.....	13

Capítulo II

2.1. Antecedentes.....	14
2.2. Farmacovigilancia	17
2.3. Reacción adversa a medicamentos (RAM)	20
2.3.1 Clasificación de las reacciones adversas a medicamento.....	21
2.4. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	24
2.5. Terapia antirretroviral.....	25
2.6. Fármacos antirretrovirales	31
2.7. Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad.....	33
2.7.1 Esquema de TARGA en el Hospital “César Garayar García”	34
2.8. Reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales.....	34
2.9. Definiciones operacionales.....	37
2.9.1. Variable independiente.....	37
2.9.2. Variables dependientes.....	37
2.10. Hipótesis.....	37

Capítulo III

3.1. Metodología.....	38
3.1.1. Tipo de investigación	38
3.1.2. Diseño de la investigación.....	38
3.1.3. Universo y muestra.....	38
3.1.4. Criterios de inclusión.....	38

3.1.5. Criterios de exclusión	38
3.1.6. Instrumento de recolección de datos	39
3.1.7. Ubicación, tiempo y espacio	39
3.1.8. Procedimientos y técnicas de recolección de datos	39
3.1.9. Protección de los derechos humanos	40
3.1.10. Análisis e interpretación de datos	40

Capítulo IV

4.1. Resultados.....	41
4.2. Discusión	50
4.3. Conclusiones.....	54
4.4. Recomendaciones	55
4.5. Referencia Bibliográfica.....	56
4.6. Anexos	61

TÍTULO: “Caracterización de las RAM’s en pacientes con VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral del hospital “César Garayar García”. Iquitos, 2012.”

Capítulo I

1.1. INTRODUCCIÓN

Desde que en 1981 se empezaron a conocer los primeros casos del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Los intentos de combatir la enfermedad han sido múltiples y a menudo infructuosos, sin embargo, el mejor conocimiento de la misma, los avances en su diagnóstico y seguimiento, así como la terapia antirretroviral, cada vez más intensa y especializada, constituyó un hito decisivo para cientos de miles de personas con acceso a sistemas ultramodernos de atención sanitaria.

El descenso de la morbilidad y la mortalidad es especialmente espectacular desde la introducción en 1996 del Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) y desde el año 2004, el Ministerio de Salud del Perú brinda un acceso universal al TARGA, con una notable disminución del riesgo de padecer infecciones oportunistas y un aumento de la calidad de vida.^{1,2}

El TARGA ayuda a las personas infectadas por el VIH a tener una vida más larga y saludable. La meta del tratamiento de la infección por el VIH es reducir la concentración del virus en el cuerpo de una persona y así evitar la destrucción del sistema inmunitario. Los medicamentos para el tratamiento de la infección por el VIH, aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos, se administran en combinación.

Sin embargo, la utilización del TARGA asocia importantes inconvenientes que pueden disminuir considerablemente su eficacia con el tiempo, entre los que cabe destacar el desarrollo de resistencia, la dificultad en el cumplimiento terapéutico y la gran toxicidad que producen los fármacos antirretrovirales.³

El TARGA plantea problemas relacionados a los fármacos antirretrovirales tanto a corto como a largo plazo. Se sabe que la incidencia de RAM's es alta en el momento inicial de la terapia y que la principal causa de suspensión al inicio del tratamiento es la toxicidad, sobre todo la gastrointestinal. Los efectos a largo plazo son de tipo sistémicos y metabólicos, como lipodistrofia, parestesias, insuficiencia renal, osteoporosis, etc.

El desconocimiento de los pacientes con VIH/SIDA sobre las reacciones adversas a los medicamentos antirretrovirales conduce al rechazo, sin tener en cuenta el perjuicio que causa al tratamiento antirretroviral, por lo que es de gran importancia el conocimiento de las reacciones adversas medicamentosas y la preparación de las personas con VIH/SIDA que reciben TARGA. A pesar de que en el Perú se brinda un acceso universal al TARGA existen pocos estudios al respecto, por lo que la realización de este trabajo tiene como prioridad, conocer la magnitud del problema y servir de base para posteriores investigaciones relacionadas.

Así mismo, el objetivo de esta investigación es realizar la identificación, caracterización y seguimiento de las reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales. De esta forma se facilita información previsible sobre de la aparición de reacciones adversas, contribuyendo a la mejora de la calidad de vida del paciente y del manejo terapéutico.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha sido llamada la enfermedad del siglo por las características de pandemia, por los millones de vidas que ha cobrado, así como por las consecuencias económicas y sociales que ha generado. El SIDA es una realidad que ha devastado pueblos enteros y constituye un reto a escala mundial especialmente en países pobres. En la actualidad, más de 40 millones de personas en todo el mundo viven con el VIH y otros 20 millones de portadores han fallecido de SIDA.¹

Debido a que el VIH muta constantemente, la resistencia a los fármacos en monoterapia se desarrolla de forma rápida. Por ello, normalmente se utiliza una asociación de tres o cuatro fármacos, denominado Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA). Estos tratamientos incluyen dos análogos de nucleósidos más uno no análogo de nucleósido o dos análogos de nucleósidos más un inhibidor de proteasa (potenciado o no con ritonavir).¹

El objetivo principal del TARGA es reducir la carga viral durante periodos de tiempo lo más prolongados posible, considerando que la viremia plasmática es el indicador más potente de la progresión de la enfermedad.¹

El empleo progresivo del TARGA ha originado un cambio en el tratamiento de la infección por el VIH, generando reducciones importantes en la mortalidad y morbilidad asociadas.²

La aparición de nuevos esquemas antirretrovirales ha representado un avance muy importante en el esfuerzo para recuperar a los pacientes con infección VIH/SIDA. Aunque no es posible hablar de curación sí se puede hablar de detención del proceso que deteriora progresivamente la función inmune, con diverso grado de restitución de la misma.³

Todos los antirretrovirales pueden producir reacciones adversas a corto o a largo plazo, que varían según el fármaco, la clase a la que pertenece y la susceptibilidad individual. La determinación de las reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales permite conocer la magnitud del problema y la identificación de sus características contribuyen a optimizar el tratamiento en pacientes infectados por el VIH.³

Por consiguiente, se formula la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las características de las RAM's en pacientes con VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral del Hospital "César Garayar García". Iquitos, 2012?

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. Objetivo general

- Caracterizar las RAM's en pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA en el Hospital "César Garayar García". Iquitos, 2012.

1.3.2. Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de las reacciones adversas medicamentosas según edad y sexo en pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA en el Hospital "César Garayar García".
- Identificar las reacciones adversas medicamentosas por cada fármaco antirretroviral en pacientes con VIH/SIDA del hospital "César Garayar García"
- Identificar las reacciones adversas medicamentosas según esquema, tiempo de tratamiento en pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA en el Hospital "César Garayar García".
- Identificar las reacciones adversas medicamentosas según fases de la enfermedad en pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA en el Hospital "César Garayar García".
- Determinar la relación de causalidad de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA en el Hospital "César Garayar García" según el algoritmo de Naranjo y *col.*
- Determinar la gravedad de las reacciones adversas en pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA en el Hospital "César Garayar García".

Capítulo II

2.1. ANTECEDENTES

Sulkowski *et al* (2002), observaron toxicidad hepática severa en el 15,6% de pacientes que tomaban nevirapina y el 8% en los que tomaban efavirenz. Los pacientes que tomaban Inhibidores de la Proteasa (IP) y simultáneamente estaban coinfectados con virus de hepatitis B y C, tenían un riesgo de hepatotoxicidad especialmente alto. De los distintos IP, el ritonavir es el que más hepatotoxicidad produce.⁷

Marín C, Vargas R, (Trujillo, 2005), realizaron un estudio de reacciones adversas a medicamentos de tratamiento antirretroviral de gran actividad en el Hospital Regional Docente de Trujillo. El objetivo fue determinar las reacciones adversas a medicamentos en TARGA, de un total de 32 pacientes, se registraron 13 casos, correspondiendo al 41%. La edad de la población fue de 20 a 59 años, Las RAM's más frecuentes fueron erupción cutánea (69%), leucopenia (46%), fiebre (39%) y anemia (31%). Los esquemas más utilizados fueron: Nevirapina + Lamivudina + AZT (85%) y nevirapina + lamivudina + estavudina (15%).¹²

Larrea R, Roque M (Cuba, 2007), estudiaron el comportamiento de las reacciones adversas a los antirretrovirales, estrategias de vigilancia farmacológica e investigaciones hematológicas complementarias estandarizadas. De 4043 pacientes que atendieron, 2285 (56,5%) recibieron tratamiento múltiple antirretroviral. Observaron que el 45% de los casos (1029 pacientes) presentaron efectos adversos menores, usualmente a corto plazo y transitorios. Se presentó toxicidad hematológica y hepática relevante, potencialmente letal, solo en 11 y 15 casos, respectivamente con evolución satisfactoria después de su atención. Encontraron que el 7% (159 casos) presentó frecuente neurotoxicidad moderada y que 6 pacientes desarrollaron reacción severa de hipersensibilidad, 5 de los cuales se recuperaron satisfactoriamente y 1 falleció. Otras complicaciones a largo plazo, como la lipodistrofia y la acidosis láctica se presentaron en algunos pacientes. Las reacciones adversas menores fueron frecuentes, predominando las neuropsiquiátricas y las gastrointestinales.⁸

López J, Real I, (Colombia, 2007), estudiaron la utilización de antirretrovirales en niños con VIH/SIDA. De un total de 39 esquemas estudiados, 32 correspondieron a

tratamientos de primera línea, en los cuáles es frecuente el uso de antirretrovirales de la clase Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (INTI) e Inhibidores de Proteasa (IP), así como el bajo consumo de antirretrovirales de la clase Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (INNTI). Además establecieron el uso de 17 esquemas antirretrovirales distintos e identificaron el tratamiento lamivudina + lopinavir/ritonavir + zidovudina como el más usado.⁹

Astuvilca J, Villavicencio A (Lima, 2007), determinaron la alta incidencia de reacciones adversas medicamentosas al TARGA en pacientes con VIH/SIDA. Realizaron un estudio de cohorte histórica con todos los pacientes VIH positivos mayores de 18 años que recibieron TARGA por primera vez en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza”, con un seguimiento de 360 días desde la primera prescripción. Recabaron las RAM’s de las historias clínicas y tarjetas de control que incluyeron 353 pacientes, encontrando una incidencia acumulada de 66,7% de efectos adversos al TARGA inicial. Los eventos adversos que más predominaron fueron: anemia (23,4%), náuseas (20,6%) y rash dérmico (17,2%).¹³

Julca, C (Iquitos, 2007), estudió la caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes que recibieron Terapia Antirretroviral de Gran Actividad en el Hospital Regional de Loreto. De los 232 pacientes que recibieron TARGA, 89 presentaron al menos una RAM. Los pacientes de sexo masculino representaron el 71% de la RAM’s al TARGA, mientras el femenino representó el 39%. Las RAM’s más prevalentes fueron: anemia (64%), rash dérmico (19%) y neuropatía (7%). Encontraron una incidencia de RAM’s al TARGA del 38,36%. Los pacientes que presentaron anemia la tuvieron en forma moderada según el grado de severidad, según la relación de causalidad, las RAM’s que presentaron los pacientes con TARGA fue de categoría definida, representando un 85%.⁴

Aguilar H, Salazar S, (Iquitos, 2008), determinaron la causalidad y gravedad de las RAM’s en la terapia antirretroviral en pacientes del Hospital Regional de Loreto. De 184 pacientes encontraron una incidencia del 27,72% de RAM’s al TARGA. Según la gravedad de las RAM’s al TARGA, el 50,98% fue leve, el 39,22% fue moderado y el 9,80% fue severo. Según el estadio de la enfermedad, la mayor prevalencia de RAM’s se presentó en el estadio SIDA (60,78%). Las reacciones adversas más graves que

encontraron con mayor frecuencia corresponden al esquema especial 1 (AZT/3TC/EFV) con el 60,78%. La relación de causalidad de las reacciones adversas al TARGA fue definida en el 68,6%, posible en el 1,96%, probable en el 25,49% y condicional en el 3,92%. La adherencia de pacientes que presentaron RAM's al TARGA fue del 54,90% y la no adherencia fue del 45,10%. En el estudio determinaron que el sexo masculino presentó 74% de RAM's al TARGA y el femenino 26%. La incidencia de RAM's es mayor en la población de 15 a 35 años representando el 62,75% del total. Concluyeron que anemia fue la reacción adversa más frecuente, representando el 17,7%, seguida de mareo (13,7%) y cefalea (7,8%).⁵

La Chira A, Gutiérrez A, (Piura, 2009), determinaron la incidencia y factores asociados a reacciones adversas medicamentosas al TARGA inicial en el Hospital de Apoyo "Santa Rosa" de Piura. Realizaron un estudio analítico de cohorte retrospectivo que incluyó 107 historias clínicas de pacientes VIH positivos mayores de 18 años que recibieron TARGA y fueron atendidos durante este periodo en el consultorio de infectología. En los 107 pacientes encontraron una incidencia acumulada del 66,35% de RAM's al TARGA inicial. Las RAM's más frecuentes fueron: anemia (35,2%), rash dérmico (16,9%) y vómitos (9,9%).²

Palmero D, Cruz V, (Buenos Aires, 2010), realizaron un estudio de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con la coinfección VIH. Estudiaron retrospectivamente a 121 pacientes: 87 VIH negativos y 34 VIH positivos con Tuberculosis Multidrogo Resistente (TBCMDR) asistidos en el Hospital "F. J. Muñoz" en el período del 2003 al 2007, comparando la incidencia de reacciones adversas entre ambas poblaciones. Los fármacos antituberculosos empleados en el estudio fueron: etambutol, pirazinamida, ofloxacina, moxifloxacina, cicloserina, etionamida, ácido p-aminosalicílico (PAS), estreptomina, kanamicina, amikacina y linezolid. La aparición de reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA's) así como la proporción de reacciones graves atribuidas a drogas antituberculosas, fue similar en los dos grupos (44,8% en VIH negativos y 44,1% en VIH positivos, a quienes se agregó un 23,5% adicional de RAFA's por el tratamiento antirretroviral). Observaron algunas diferencias en el tipo de reacciones y en el momento de aparición. La proporción de reacciones adversas en VIH/SIDA aumentó un 50% al considerar también las atribuidas al tratamiento antirretroviral.¹¹

2.2. FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública. Se define como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

Se ocupa de los efectos indeseados o reacciones adversas medicamentosas producidas por los medicamentos principalmente, aunque no exclusivamente ya que se ha extendido a hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros.¹⁴

Objetivos considerados para el desarrollo de la farmacovigilancia:

- Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento.
- Detección de aumento de frecuencia de reacciones adversas conocidas.
- Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
- Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación riesgo-beneficio y difusión de la información necesaria para mejorar principalmente la regulación y prescripción de medicamentos.¹⁴

Métodos para el desarrollo de las actividades de farmacovigilancia:¹⁴

- a) **Sistema de notificaciones espontáneas:** Se basa en la identificación y detección de las sospechas de reacciones adversas de medicamentos por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria, es de forma voluntaria y se envía la información a un organismo central. Este método es utilizado por los centros de Farmacovigilancia participantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS y sigue siendo muy importante para valorar la seguridad de los medicamentos comercializados.
- b) **Sistema de farmacovigilancia intensiva:** Se fundamenta en la reelección de datos en forma sistemática y detallada de todos los efectos perjudiciales que pueden concebirse

como inducido por los medicamentos, en grupos bien definidos de la población. Se dividen en sistemas centrados en el medicamento y sistemas centrados en el paciente.

- c) **Estudios epidemiológicos:** Tienen por finalidad comprobar una hipótesis, es decir, establecer una relación causal entre el uso de un medicamento y la presencia de reacciones adversas. Se incluyen estudios de cohorte y estudios de caso-control.

La notificación sistemática de reacciones adversas y su análisis estadístico permanente permite la generación de señales de alerta sobre el comportamiento de los medicamentos en la población de una región. La farmacovigilancia juega un papel importante en la toma de decisiones en farmacoterapia, tanto a nivel individual, regional, nacional e internacional.¹⁴

2.2.1. Farmacovigilancia en el Perú

Hasta el primer trimestre del 2010 se han registrado 21,543 notificaciones de sospechas de reacciones adversas.¹⁷

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010*	Total
Profesionales	6	93	119	360	336	1116	1252	917	1732	3613	3019	1830	14393
Empresas	0	129	291	569	358	437	371	683	585	943	1368	389	6123
Estrategias						291	736						1027
Total	6	222	410	929	694	1844	2359	1600	2317	4556	4387	2219	21543

*Primer semestre

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia-DIGEMID.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) inició en julio del 2004, actividades de farmacovigilancia para medicamentos antirretrovirales conjuntamente con el Programa de Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual VIH/SIDA (ESN-PCITSVIH/SIDA), con el objetivo de mejorar la calidad de atención médica al paciente y adoptar medidas que permitan minimizar los riesgos asociados al uso de antirretrovirales. De esta manera eliminar riesgos innecesarios por el uso de medicamentos por encima de lo estrictamente necesario y simultáneamente ayudar a minimizar la Respuesta Negativa a la Medicación (RNM) asociados al uso de medicamentos, contribuyendo de esta manera a la farmacovigilancia y a los estudios de utilización de medicamentos en fase IV al detectar problemas que surgen en las condiciones habituales de consumo.¹⁸

Durante el periodo de enero a diciembre del 2007, en el CNFV se ha recepcionado un total de 307 notificaciones voluntarias de reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales que involucraron a 460 reacciones adversas, como se aprecia en el siguiente cuadro: ¹⁴

DIRESA/DISA	N°	%
DISA V Lima ciudad	150	48,86
DIRESA La Libertad	37	12,05
DIRESA Arequipa	9	2,93
DISA III Lima Norte	6	1,95
DIRESA Cuzco	3	0,98
DIRESA Ica	3	0,98
DIRESA Pasco	3	0,98
DIRESA San Martín	1	0,33
Lima*	95	30,94
TOTAL	307	100

Hospital Central Policial Nacional (9 notificaciones), Instituto Nacional de Salud del Niño (33 notificaciones), Organismos Privados no Gubernamentales (2 notificaciones), Hospital Militar Central (51 notificaciones).
Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia-DIGEMID.

Según el profesional notificador, 208 notificaciones (67,75%) fueron efectuadas por médicos, 51 notificaciones (16,61%) por internos de farmacia y 25 notificaciones (8,14%) por Químicos Farmacéuticos.

De las 460 reacciones adversas notificadas, la anemia fue la más frecuente con 85 notificaciones (18,48%), seguido de erupción cutánea con 46 (10%) y náuseas con 36 (7,83%). ¹⁴

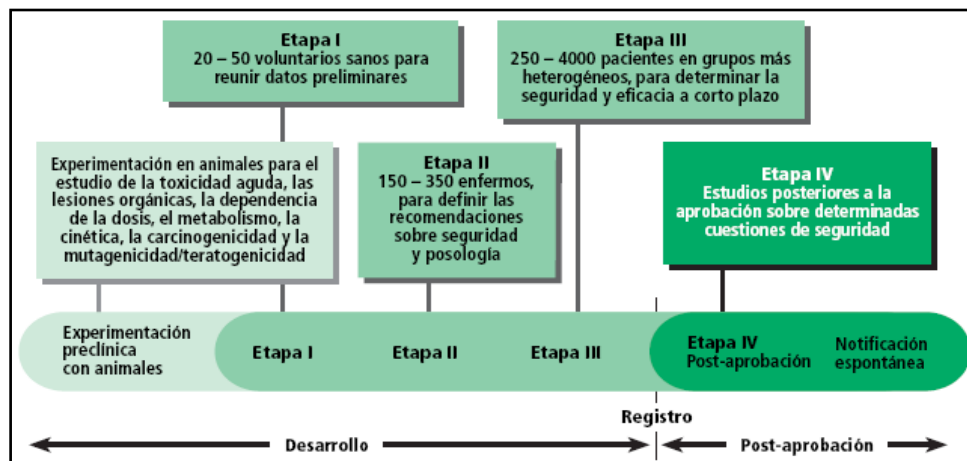
2.3.2. Desarrollo clínico de los medicamentos

Fase de investigación de los fármacos. Cuando se intenta usar en terapéutica humana un principio activo nuevo, primero debe mostrarse su eficacia e inocuidad a través de investigaciones pre-clínicas y clínicas. ¹⁵

Etapa pre-clínica: La sustancia se administra a animales de experimentación por un periodo largo, se revisan posibles daños histopatológicos, fisiológicos, bioquímicos, entre otros.

Etapa clínica: Se ejecuta en humanos. Comprende cuatro fases, las tres primeras fases tienen lugar antes de la comercialización, mientras que la cuarta fase se inicia cuando el fármaco ya ha sido aprobado.

- Etapa I: El fármaco se estudia en voluntarios sanos. El objetivo es conocer datos de farmacocinética y farmacodinamia.
- Etapa II: Se aplica a un número pequeño de pacientes. Se valora la acción terapéutica, la dosis óptima y los efectos indeseables.
- Etapa III o ensayo clínico controlado: Se estudian pocos pacientes excluyendo a mujeres embarazadas, niños y ancianos.
- Etapa IV o post-comercialización: Constituye un conjunto de métodos observacionales y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar reacciones adversas a medicamentos y ocasionalmente efectos fármacoterapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento.¹⁵



Fuente: Boletín de la OMS/Farmacovigilancia. Garantía de seguridad en el uso de Medicamentos.

A pesar de la regulación y las legislaciones modernas sobre medicamentos, pueden ocurrir reacciones graves a medicamentos que se ponen de manifiesto cuando es comercializado y utilizado de manera general.¹⁵

2.3. REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una reacción adversa a medicamentos es “cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico, tratamiento o para modificar funciones fisiológicas”. Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción.¹⁹

2.3.1. Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos

a) Según gravedad

Las reacciones adversas a medicamentos según gravedad, pueden distinguirse de la siguiente manera:

1. No serio: Manifestaciones clínicas poco significativas de baja intensidad, no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o no ameritan suspensión del tratamiento.
2. Serio: Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión del tratamiento.
3. Grave: Producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

Para evaluar la gravedad de una RAM siempre se debe tener en cuenta la intensidad y duración de la misma, así como el contexto general en el que se produce.²¹

b) Según relación de causalidad

Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos.

El factor crítico en el análisis de casos aislados de sospechas de reacciones adversas, es el establecimiento de una relación de causalidad entre el medicamento tomado (o uno de los medicamentos tomados) y la aparición del acontecimiento clínico adverso. Esto no sólo tiene importancia para decidir si se advierte del riesgo en cuestión al resto de la comunidad científica, sino también para dar una recomendación al paciente sobre la continuación del tratamiento o sobre posibles futuros tratamientos.

Por este motivo se han propuesto diversos algoritmos o tablas de decisión, en los que se incluye una serie de preguntas cerradas, que generalmente deben responderse de forma dicotómica, en (si) o (no). La aplicación de algoritmos se ha mostrado útil para unificar criterios de diferentes evaluadores que trabajen en el mismo centro de farmacovigilancia y de diferentes organismos nacionales o regionales.

Los factores considerados para determinar la relación de causalidad en las notificaciones de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos son:

- Secuencia temporal adecuada
- Conocimiento previo
- Efecto del retiro del medicamento
- Efecto de re-exposición al medicamento sospechoso
- Existencia de causas alternativas
- Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias.

Para completar la evaluación se requiere determinar la gravedad de la reacción adversa presentada.²¹

Algoritmos de causalidad

Algoritmo de Naranjo. (1981)

La estimación de la probabilidad de que una droga cause un evento clínico adverso suele basarse en el juicio clínico. El uso de las categorías convencionales y definiciones de reacciones definitivas, probables, posibles y dudosas de reacciones adversas, fue definido entre dos calificadores médicos y cuatro farmacéuticos que evaluaron de forma independiente 63 casos seleccionados al azar con presuntas reacciones adversas. Los casos fueron aleatorizados para minimizar la influencia del aprendizaje. El evento fue asignado a una categoría de probabilidad de la puntuación total. La fiabilidad entre calificadores fue de 91 a 95%. También se demostró que la escala de probabilidad de reacciones adversas tiene contenido consensual y la validez concurrente. Este método ofrece una manera sistemática sensible para controlar reacciones adversas y puede ser aplicable a la vigilancia post fármaco.⁴⁰

Categorías de causalidad:

a) Definida o probada

Relación temporal entre la administración del fármaco y el signo o síntoma. El síntoma o signo desaparece al suspender el fármaco y reaparece al administrarlo 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 simultáneas o tratamientos.

b) Probable

Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente ni a otros fármacos o sustancias y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición, es decir no hubo re-administración del fármaco para asignar esta definición.

c) Posible

Un acontecimiento clínico, incluyendo 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.

d) Condicional/no clasificada

Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para hacer una evaluación apropiada o los datos adicionales están bajo examen.

e) Improbable

Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que 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, por otros fármacos o sustancias.²³

2.4. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es una enfermedad infecto-contagiosa de transmisión sexual, causada por el VIH, el cual afecta el sistema inmunológico, aniquilando el sistema de defensas. A partir de ello se producen enfermedades oportunistas que conduce a la muerte según la evolución de la enfermedad.²⁴

2.4.1. Reporte de VIH en el Perú y en Loreto

Desde que se inició la epidemia de VIH/SIDA hasta julio del 2010, se notificaron 41,638 infecciones por el VIH y 26,566 casos de SIDA.

Con respecto a los casos de SIDA, en el 2010 la relación hombre/mujer fue de 3,01, presentándose el 75,05% en hombres y el 24,95% en mujeres.

Las regiones que acumularon la mayor frecuencia de casos de VIH/SIDA fueron: Lima (65,78%), Loreto (8,20%), Arequipa (5,74%) y Callao (3,07%).

Las mayores tasas de incidencia de SIDA se encontraron en Madre de Dios (6,31/100 mil habitantes), Loreto (4,8), Lima (3,82), Amazonas (2,82), Tumbes (2,34) y Arequipa (2,28).²⁵

En Loreto, hasta el año 2009, se han reportado 669 casos de SIDA que representa el 24,42% de la población total y 2071 casos de VIH que representa el 75,58% de la población total. De acuerdo al sexo, el 83,8% son varones y el 16,2% mujeres. La razón hombre/mujer fue de 18:1.

En la zona urbana de Iquitos se reportaron 2241 casos de VIH/SIDA constituyendo el 82% y en el resto de Loreto se reportaron 499 casos que constituye el 18%.

A nivel de distritos, Iquitos presentó 65,65% (1799 casos), Yurimaguas 7,66% (210 casos), Punchana 7,29% (200 casos), San Juan Bautista 5,14% (141 casos), Belén 3,68% (101 casos).²⁶

2.5. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Hace menos de una década, cuando el único tipo de antirretrovirales existente era incapaz de inhibir adecuadamente la replicación del VIH, las vidas de las personas que en todo el mundo vivían con el VIH/SIDA eran conducidas a una destrucción gradual de su sistema inmunitario, inicio de profilaxis para evitar infecciones oportunistas, emaciación, periodos de bienestar y malestar que alternaban en un proceso de debilitación inexorable hacia el agotamiento inmunitario completo y la muerte.²⁷

La posibilidad de controlar al VIH mediante el uso de terapia antirretroviral específica fue determinada al final de la década de los 80's y principios de los 90's. En los últimos diez años el uso de antirretrovirales a base de combinaciones de diversos compuestos, demostró un cambio importante en las expectativas de las personas con VIH. A fines de los 90's y principios del milenio ya se conocía que el TARGA era efectivo para disminuir la carga viral y recuperar el estado inmune, se lograba con una adherencia adecuada al tratamiento, evitando la adquisición temprana de resistencia y con la vigilancia de efectos adversos e interacciones medicamentosas.²⁸

Terapia cronológica de tratamiento con antirretrovirales:

En 1987 la zidovudina (AZT) en monoterapia demuestra eficacia, uso de CD4 (recuento de leucocitos) en el manejo.

En 1990 aparecen nuevos nucleósidos antivirósicos: Didanosina (ddI), Zalcitabina (ddC).

En 1994 se demuestra la eficacia de doble combinación.

En 1996 se aprueba el uso de inhibidores de la proteasa, el uso del TARGA y el uso de carga viral en el manejo del tratamiento.

En 1998 hubo el impacto de la terapia antirretroviral de gran actividad en la evolución clínica reconocida.

En 2000 aparecen efectos adversos a largo plazo utilizando esquemas sin inhibidores de la proteasa.

En 2003 aparecen antirretrovirales inhibidores de fusión, nuevos inhibidores de la proteasa con bajo perfil de resistencia y mínimos efectos adversos a largo plazo.²⁸

Factores que contribuyen al éxito del tratamiento antirretroviral: ²⁸

- La capacidad de adherencia del paciente al inicio del tratamiento antirretroviral.
- El potencial de adhesión de acuerdo a los esquemas terapéuticos.
- La adecuada asociación y potencia de los esquemas indicados.
- La tolerancia a los antirretrovirales.
- La definición del momento de iniciar tratamiento antirretroviral (médico/paciente).²⁸

Características ideales de un régimen antirretroviral: ²⁸

- Potencia antiviral alta
- Poca toxicidad aditiva
- Sinergismo entre los medicamentos antirretrovirales.
- No interacciones indeseables entre los medicamentos del régimen antirretroviral y otros
- Simplicidad en su administración
- Costo accesible

Objetivos del tratamiento antirretroviral: ²⁸

- Disminuir la carga viral a niveles indetectables
- Disminuir la frecuencia de infecciones oportunistas
- Disminuir la mortalidad y aumentar la supervivencia
- Mejorar la calidad de vida de los portadores de VIH
- Disminuir la aparición de cepas resistentes
- Disminuir la transmisión de la infección del VIH

Métodos para conseguir los objetivos: ²⁸

- Aumentar al máximo el cumplimiento del régimen antirretroviral
- Asociación adecuada de los grupos farmacológicos antirretrovirales
- Secuenciación racional de los fármacos administrados
- Conservación de las opciones terapéuticas futuras
- Empleo de los test de resistencia en el momento necesario según criterios establecidos

Inicio del tratamiento antirretroviral: sintomáticos y asintomáticos. Criterios clínicos, inmunológicos y virológicos.

Se realiza una evaluación basal, la decisión de iniciar el TARGA se basa en la evaluación clínica, virológica e inmunológica por parte del médico especialista en enfermedades infecciosas y tropicales o medicina interna, con experiencia, capacitado

en el manejo de personas viviendo con el VIH y terapia antirretroviral, junto al equipo multidisciplinario. Para iniciar el TARGA es indispensable una exhaustiva evaluación y el manejo de infecciones oportunistas agudas y carcinomas secundarios. El tratamiento se inicia cuando los objetivos y la adherencia son entendidos y aceptados por los pacientes que van a iniciar el TARGA. ²⁸

2.5.1. Pruebas de la carga viral

La carga viral es el total de copias o replicaciones del VIH en sangre total y se mide por mL. En cada paciente este nivel es diferente y predice la progresión de la enfermedad. Las mediciones de la carga viral de VIH se realizan en sangre y permiten evaluar la eficacia del tratamiento antirretroviral sobre el virus. Tiene como aplicaciones fundamentales estimar la progresión de la enfermedad y monitorear la eficacia del tratamiento antirretroviral.

Los estudios han demostrado una fuerte correlación entre un nivel alto de carga viral y una progresión más rápida al estadio SIDA. Asimismo, existe una correlación significativa entre la magnitud de la disminución en la carga viral en respuesta al tratamiento y la duración de la respuesta a niveles rápidamente indetectables de carga viral.

Los métodos que se usan detectan ADN (ADN/VIH-1 por PCR) o ARN (ARN/VIH-1 por bADN). El método que mide el ADN/VIH-1 por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es el más sensible (>99%) y puede detectar de 1 a 10 copias de ADN proviral del VIH, mientras que el método del ARN/VIH-1 es cuantitativa y tiene una sensibilidad del 90 al 95%. El método más usado es el cuantitativo para ARN viral. Las indicaciones para realizar una carga viral son el monitoreo terapéutico, pronóstico, infección aguda por VIH y valoración de probabilidad de transmisión.

Interpretación de lecturas de carga viral en logaritmos

Disminución en logaritmos	Disminución porcentual (%)	La carga viral se reduce	La carga viral se reduce a (copias/mL)
- 1,0 log	90	10 veces	10,000
- 1,5 log	96,8	32 veces	3200
- 2,0 log	99	100 veces	1000
- 2,5 log	99,7	316 veces	300
- 3,0 log	99,9	1000 veces	100

Fuente: Manual de Manejo de Antirretrovirales del MINSA.

El objetivo del tratamiento es alcanzar una carga viral <400 copias/mL, aún con niveles indetectables de carga viral (<400 copias/mL) aunque todavía exista replicación viral latente. ²⁸

2.5.2. Pruebas de recuento de células linfocitarias CD4

Es el recuento de las cepas de glóbulos blancos que contienen marcador de superficie de células linfocitarias CD4 y que constituyen el principal blanco del VIH. Se mide por mm^3 , siendo los valores normales mínimos de $500 \text{ cel}/\text{mm}^3$. Es un test estándar que mide la cantidad de linfocitos T CD4+ en sangre periférica. El conteo de células linfocitos CD4 indica el estadio de la enfermedad y el pronóstico desde el punto de vista inmunológico, ayuda a formular diagnósticos diferenciales, explica los signos y síntomas, es un criterio importante para las decisiones de iniciar tratamiento antirretroviral y profilaxis para infecciones oportunistas.

El método utilizado es la citometría de flujo. La muestra es sangre fresca recién tomada (menos de 18 horas de haber sido extraída). Los valores normales abarcan de 800 a $1050 \text{ células}/\text{mm}^3$, con rangos de 500 a $1400 \text{ cel}/\text{mm}^3$. En ausencia de tratamiento antirretroviral la tasa promedio de CD4 declina en un 4% por año por cada \log_{10} ARN VIH copias/mL. El porcentaje de las células CD4 es usado en preferencia a los valores absolutos del conteo, porque reduce la variación a una simple medida. ²⁸

Conteo de células CD4	Porcentaje (%) de CD4
$>500/\text{mm}^3$	$>29\%$
200 a $500/\text{mm}^3$	14% a 28%
$<200/\text{mm}^3$	$<14\%$

Fuente: Manual de Manejo de Antirretrovirales del MINSA.

El conteo de los CD4 se incrementan regularmente $> 50 \text{ cel}/\text{mm}^3$ entre la cuarta a octava semana después de la supresión viral con TARGA. Se incrementan adicionalmente entre 50 a $100 \text{ cel}/\text{mm}^3/\text{año}$. Existe una correlación entre la supresión de la carga viral y el aumento del CD4 pero las respuestas discordantes también son comunes. La frecuencia de la toma de CD4 en personas con VIH en tratamiento antirretroviral es una medición basal y luego se realiza a intervalos de cada 6 meses según las normas del Ministerio de Salud, para las personas con VIH sin tratamiento antirretroviral es de 3 a 6 meses. ²⁸

2.5.3. Adherencia

El objetivo del TARGA es suprimir la replicación viral. Cuando los antirretrovirales no alcanzan concentraciones terapéuticas adecuadas se produce un fallo terapéutico y se desarrollan cepas resistentes. La adherencia al TARGA es definida como el cumplimiento adecuado de la medicación antirretroviral en un contexto social, afectivo-emocional y educativo, debe ser >95% para alcanzar un máximo beneficio terapéutico. El médico infectólogo y el equipo multidisciplinario utilizarán intervenciones encaminadas a lograr la adherencia del paciente. El paciente con VIH/SIDA y su familia deben ser educados sobre los beneficios, frecuencia, dosis, recomendaciones nutricionales y efectos adversos del TARGA. Deben estar plenamente convencidos de los beneficios de la misma. Los consejeros deben intervenir permanentemente en la educación del paciente y de la familia haciendo uso de material educativo con el objetivo de optimizar la adherencia al TARGA. El equipo multidisciplinario debe ser capaz de detectar los factores que afecten la adherencia, como el consumo de drogas, alcohol, depresión, etc. Estos factores deben ser evaluados y estabilizados antes de iniciar el TARGA y durante su tratamiento a fin de tomar las decisiones más convenientes.²⁸

2.5.4. Terapia de rescate

El tratamiento de rescate está destinado a pacientes sometidos a terapia antirretroviral anterior y que abandonaron por intolerancia, reacciones adversas medicamentosas o por fracaso terapéutico atribuido a resistencia antiviral.

Esquema de rescate (segunda línea)	
Fracaso al tratamiento previo	I Rescate: LPV/RTV + INTR no usado previamente
	II Rescate: AZT/RTV* o SQV/RTV + INTR no usado previamente

Fuente: Manual de Manejo de Antirretrovirales del MINSA.

* Según revisión de las guías y consensos de los países a nivel internacional basados en estudios publicados, un esquema importante a considerar contiene a la asociación de atazanavir/ritonavir. Los esquemas presentados (excepto la asociación atazanavir/ritonavir) se encuentran en la norma técnica de “Tratamiento Antirretroviral

de Gran Actividad en Adultos Infeccionados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana”, elaborada el 2002, consensuada el 2003, aprobada el 2004 y revisada el 2005.

Se consideran los siguientes medicamentos como parte de los esquemas individualizados: Indinavir (IND), Abacavir (ABC), Nelfinavir (NFV), Atazanavir, Tenofovir, Amprenavir y las diferentes asociaciones de medicamentos antirretrovirales que sean factor de una mejor adherencia. Estos esquemas especiales serán determinados por el Comité de Expertos en el manejo del SIDA en el adulto.²⁸

2.5.5. Suspensión del tratamiento

El médico responsable podrá interrumpir temporal o definitivamente el TARGA si se presentaran reacciones adversas a medicamentos, interacciones farmacológicas, embarazo, si así lo decide la paciente de mutuo acuerdo con el médico especialista u otras situaciones clínicas como el síndrome de reconstitución inmunológica. En todos los casos se recomienda la interrupción simultánea de todos los antirretrovirales.²⁸

2.5.6. Monitorización de la evolución de la terapia y de la respuesta al TARGA

La terapia antirretroviral debe ser monitorizada siguiendo los siguientes criterios:

- Evaluación clínica, inmunológica y virológica. La periodicidad será de acuerdo a la norma nacional del TARGA y cuando el médico especialista lo indique necesario. Estos son parámetros imprescindibles para monitorear la eficacia, adherencia y reacciones adversas al TARGA.
- Evaluar y vigilar la aparición de eventos adversos, como reacciones alérgicas, efectos secundarios no deseados tempranos o tardíos como acidosis láctica, hepatotoxicidad, hiperglicemia, dislipidemia, osteonecrosis, osteopenia, osteoporosis, rash cutáneo y otras condiciones asociadas.
- Evaluar la presencia del síndrome de reconstitución inmunológica.
- Evaluar la necesidad de quimioprofilaxis.
- Monitorizar y evaluar la adherencia del paciente al TARGA.

Los efectos adversos o fallas terapéuticas que ameriten suspensión o cambio de antirretrovirales se evaluarán por el comité de expertos.²⁸

2.5.7. Monitorización de las reacciones adversas

La monitorización de la tolerancia y los efectos adversos al TARGA deberán realizarse a la 2^{da} y 4^{ta} semana de iniciar el TARGA, con la finalidad de hacer ajustes necesarios a criterio del médico tratante. Se realiza a través del seguimiento clínico y de pruebas de laboratorio. Para la monitorización por las pruebas de laboratorio se deben seguir recomendaciones de la norma nacional del TARGA. Incluye hemograma completo, pruebas de función hepática, glucosa, creatinina y perfil lipídico. ²⁸

2.6. FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

Actualmente existen más de 20 medicamentos antirretrovirales aprobados para el uso en pacientes VIH positivos. Los antirretrovirales son drogas que actúan a varios niveles de la acción viral con la célula huésped, a nivel de la enzima transcriptasa reversa, a nivel de la enzima proteasa y a nivel de la fusión del VIH a la célula huésped. ²⁸

a) Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa (INTR)

Los análogos de nucleótidos inhibidores de la enzima transcriptasa reversa inhiben *in vitro* la replicación viral del VIH interfiriendo con la ARN viral por la acción de la transcriptasa reversa. Estos son: zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), abacavir (ABC) y tenofovir (TDF). ²⁸

Droga	Presentación	Dosis usual oral
Zidovudina (AZT)	Jarabe, tableta 100 a 300 mg	200 mg c/8 hr o 300 mg c/12 hr Niños: 200 mg/día 200 mg c/12 hr
Didanosina (ddI)	Jarb. y tableta 25, 50, 100, 150, 400 mg	(>60 Kg) o 400 mg c/24 hr o 125 mg c/12 hr (<60 Kg) o 250 mg c/24 hr con estómago vacío
Zalcitabina (ddC)	Tableta 0,75 mg	0,75 mg c/8 hr 40 mg c/12 hr
Estavudina (d4T)	Jarb. y tabl. 15,20,30,40 mg	(>60 Kg) o 30 mg c/12 hr (<60 kg) 150 mg c/12 hr en combinación con AZT:
Lamivudina (3TC)	Tableta 150 mg	AZT/3TC 300/150 mg: 1 V.O c/12 hr
Abacavir (ABC)	Tableta 300 mg	300 mg c/12 hr
Tenofovir (TDF)	Tableta 300 mg	300 c/24 hr

Fuente: Manual de Manejo de Antirretrovirales del MINSA.

b) Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR)

Los INNTR son altamente específicos para interferir con el ARN viral dependiente de la ADN polimerasa-transcriptasa reversa. Los INNTR son: nevirapina (NVP), delavirdina (DLV) y efavirenz (EFV).²⁸

Droga	Presentación	Dosis
Nevirapina (NVP)	Tab. 200mg Polvo para susp. 50 mg/5 ml	200 mg c/24 hr x 14 días y luego 200 mg c/12 hr
Delavirdina (DLV)	Cáp. 100 mg	400 mg c/8 hr
Efavirenz (EFV) Evitar comidas grasas	Tab. 200, 600 mg	600 c/24 horas

Fuente: Manual de Manejo de Antirretrovirales del MINSA.

c) Inhibidores de proteasa (IP)

Son antirretrovirales inhibidores selectivos, competitivos y reversibles de la enzima proteasa del VIH, interfiriendo en la formación de proteínas virales esenciales para los estadios finales del ciclo de replicación viral y formación del virus infeccioso. Los IP son: amprenavir (APV), atazanavir (ATV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), lopinavir (LPV), saquinavir (SQV), ritonavir (RTV), fosamprenavir (Fos-APV), emtricitabina (FTC) y asociaciones.²⁸

Drogas	Presentación	Dosis
Ritonavir (RTV)	Norvir 100 mg	600 mg c/12 hr (incremento gradual iniciar 300 mg c/12 hr x 2 días, 400 mg c/12 hr x 2 días) En regímenes de combinación con saquinavir 400 mg c/12 hr se usa ritonavir 400 mg c/12 hr
Saquinavir (SQV)	Cap. 200 mg Combinado con RTV	En regímenes de combinación con RTV saquinavir 400 mg c/12 hr se usa ritonavir 400 mg c/12 hr
Indinavir (IDV)	Tab. 400 mg	800 mg c/8 hr con estómago vacío
Nelfinavir (NFV)	Tab. 250 mg	750 mg c/8 hr
Atazanavir (ATV)	Tab. 100, 150, 200 mg	400+100 mg de Ritonavir c/24 hr Si se administra con EFV o Tenofovir debe disminuirse la dosis a 300 mg + Ritonavir 100 mg c/24 hr con alimentos
Emtricitabina (FTC)	Tab. 200 mg	200 mg c/24 hr

Enfuvirtide (T20)	Inyectable subcutánea 90 mg	90 mg c/12 hr
Atazanavir (ATV)	Cáp. de 100, 150 y 200 mg	400 mg/día ATV 300 mg/RTV 100 mg/día 800 mg c/8 hr, lejos de las comidas con RTV
Indinavir (IDV)	Cáp. de 400 mg	IDV 400 mg/RTV 400 mg 2 veces al día sin problema con las comidas IDV 800 mg/RTV 100-200 mg 2 veces/día con las comidas
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Cáp. LPV 133,3 mg+RTV 33,3 mg Solución LPV 80 mg+RTV 20 mg/ml (42 % alcohol)	3 cápsulas 2 veces/día
Nelfinavir (NFV)	Tab. 250, 625 mg Polvo: 50 mg/g	1250 mg 2 veces/día o 750 mg 3 veces/día
Ritonavir (RTV)	Cáp. 100 mg Solución 600 mg/7,5 ml	Se usa para mejorar la absorción de otros IP.
Saquinavir (SQV)	Cáp. 200 mg combinado con RTV	Se en combinación con otros IP o con RTV.

Fuente: Manual de Manejo de Antirretrovirales del MINSA.

2.7. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA)

Implica la combinación de tres o más drogas antirretrovirales de diferente principio farmacológico, permite la disminución de la carga viral en sangre hasta niveles indetectables, conduciendo a la recuperación inmunológica del paciente en fase de inmunodeficiencia.²⁸

La identificación de las enzimas del VIH (transcriptasa reversa y proteasa), el descubrimiento de fármacos que las inhiben (INTR, INNTR e IP), así como los nuevos conocimientos sobre los inhibidores de fusión, patogenia de la infección por el VIH y mecanismos de resistencia viral, han permitido una mejor comprensión de la evolución de la enfermedad y de las intervenciones terapéuticas destinadas a modificar la progresión de ésta con muy buenos resultados.²⁹

El proceso de indicar el TARGA implica además evaluar la disposición del paciente para iniciar esta terapia, asegurando la comprensión de lo que implica (necesidad de continuar la terapia de por vida, adherencia y toxicidad).³⁰

2.7.1. Esquema del TARGA en el Hospital “César Garayar García”.

En el Hospital “César Garayar García” se utilizan actualmente esquemas que incluyen fármacos INTR, INNTR e IP.³¹

Esquemas NAIVE	
NAIVE I	Zidovudina+lamivudina+nevirapina
NAIVE II	Estavudina+lamivudina+nevirapina
NAIVE III	Didanosina+lamivudina+nevirapina

Esquema Especial	
	Zidovudina+lamivudina+efavirenz
	Estavudina+lamivudina+efavirenz
	Didanosina+lamivudina+efavirenz
	Zidovudina+lamivudina+nelfinavir
	Estavudina+lamivudina+nelfinavir
	Zidovudina+lamivudina+abacavir

Esquema de rescate	
	Zidovudina+lamivudina+lopinavir/ritonavir
	Estavudina+lamivudina+lopinavir/ritonavir
	Didanosina+lamivudina+lopinavir/ritonavir
	Didanosina+estavudina+lopinavir/ritonavir

2.8. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES

a) Principales reacciones adversas de los inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa

Reacciones adversas	
Zidovudina	Supresión de la función medular, anemia o leucopenia, molestias subjetivas, intolerancia gastrointestinal, cefalea, insomnio, astenia, acidosis láctica con esteatosis hepática.
Didanosina	Pancreatitis, neuropatía periférica, náusea, diarrea, acidosis, esteatosis.
Zalcitabina	Neuropatía periférica, estomatitis, acidosis láctica con esteatosis hepática.
Tenofovir	Astenia, cefalea, diarrea, náusea, vómito, flatulencia.
Estavudina	Pancreatitis, neuropatía periférica, acidosis láctica con esteatosis

	hepática, complicación rara pero potencialmente mortal del tratamiento con INTR.
Lamivudina	Toxicidad mínima, acidosis láctica con esteatosis hepática.
Abacavir	Reacción de hipersensibilidad puede ser fatal, fiebre, exantema, náusea, vómito, fatiga, hiporexia, síntomas respiratorios con dolor de garganta, tos, acidosis láctica con esteatosis.

Fuente: Manual de Manejo de Antirretrovirales del MINSA.

b) Principales reacciones adversas de los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa

Reacciones adversas	
Nevirapina	Exantema, aumento de niveles de transaminasas, hepatitis.
Efavirenz	Exantema, alucinaciones, alteraciones en el sueño, nerviosismo, cefalea, anorexia, aumento de transaminasas, prueba de cannabinoides, teratogénico en macacos.
Delavirdina	Exantema, aumento de niveles de transaminasas, cefalea.

Fuente: Manual de Manejo de Antirretrovirales del MINSA.

c) Principales reacciones adversas de los inhibidores de la proteasa

Reacciones adversas	
Indinavir	Nefrolitiasis, intolerancia gástrica, náuseas, aumento de bilirrubina indirecta, cefalea, astenia, visión borrosa, mareo, exantema, sabor metálico, alopecia, trombocitopenia, hiperglicemia, redistribución de grasa y alteración de los lípidos, peligro de aumento de episodio de sangrado en hemofílicos.
Ritonavir	Intolerancia gástrica, náusea, vómito, diarrea, parestesias peribucal y extremidades, hepatitis, pancreatitis, astenia, alteraciones del gusto, aumento de triglicéridos: >200%, elevación de transaminasas, cpk, ácido úrico, hiperglicemia, alteración de los lípidos peligro de aumento de episodios de sangrado en hemofílicos.
Nelfinavir	Diarrea, hiperglicemia, redistribución de grasas y alteración de lípidos, posibilidad de que aumenten los episodios de sangrado en hemofílicos.
Saquinavir	Nefrolitiasis, intolerancia gástrica, náuseas, aumento de bilirrubina indirecta, cefalea, astenia, visión borrosa, mareo, exantema, sabor

	metálico, alopecia, trombocitopenia, hiperglicemia, lipodistrofia, peligro de aumento de episodios de sangrado en hemofílicos.
Lopinavir/ ritonavir	Diarrea, hiperglicemia, redistribución de grasas y alteración de lípidos, posibilidad de aumento de episodios de sangrado en hemofílicos.
Atazanavir	Hiperbilirrubinemia indirecta, ECG: prolongación de intervalo P-R, hiperglicemia, posibilidad de que aumenten los episodios de sangrado en hemofílicos.

Fuente: Manual de Manejo de Antirretrovirales del MINSA.

2.8.1. Reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales que no inducen cambio de esquema o suspensión del tratamiento.

Las reacciones adversas pueden ser leves y el monitoreo clínico se evalúa durante el TARGA. El laboratorio de rutina no es requerido. Se debe entrenar y educar al paciente para el reconocimiento de las reacciones adversas frecuentes durante la administración de la medicación, especialmente durante las 2 primeras semanas de iniciar el TARGA. El paciente debe ser orientado para que informe al personal de salud respecto a las reacciones adversas. Las reacciones adversas leves no producen suspensión de actividades diarias, se controlan sintomáticamente, se resuelven rápidamente o no alteran significativamente las constantes hematológicas, bioquímicas o de función de algún órgano. Incluyen dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, diarrea, rash dérmico y dificultad para dormir. Los síntomas se manejan sintomáticamente y no ameritan suspensión del TARGA.²⁸

2.8.2. Reacciones adversas severas que inducen cambio y suspensión del tratamiento. Manejo de las reacciones adversas

Las reacciones adversas severas se presentan clínicamente con mayor grado de severidad de signos y síntomas producida por afección sistémica, afectan más de un órgano y sistema. En el laboratorio presentan una alteración triplicada de las constantes que valoran su función. Se presentan a corto o a largo plazo. La neuropatía periférica, hepatitis, pancreatitis e hipersensibilidad cutánea se presentan a corto plazo, pueden motivar suspensión de la terapia antirretroviral según evaluación especializada, mientras que la acidosis láctica y el síndrome de lipodistrofia se presentan a largo plazo. Dependiendo de la severidad podrían motivar suspensión del TARGA.²⁸

2.9. DEFINICIONES OPERACIONALES

2.9.1. Variable independiente

- Paciente con VIH/SIDA que recibe TARGA en el Hospital “César Garayar García”.

2.9.2. Variables dependientes

- Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad en el Hospital “César Garayar García”.
- Reacción adversa medicamentosa en el Hospital “César Garayar García”.
- Relación de causalidad de las reacciones adversas al TARGA en el Hospital “César Garayar García”.
- Reacción adversa medicamentosa según el grado de severidad en pacientes con TARGA en el Hospital “César Garayar García”.
- Signos y síntomas de los pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA en el Hospital “César Garayar García”.
- Incidencia de reacciones adversas medicamentosas al TARGA en el Hospital “César Garayar García”.
- Esquema de tratamiento antirretroviral de los pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA en el Hospital “César Garayar García”.
- Fases de la enfermedad de los pacientes al TARGA en el Hospital “César Garayar García”.

2.10. HIPÓTESIS

Los fármacos utilizados en el TARGA no determinan las características de las RAM's en pacientes con VIH/SIDA del Hospital “César Garayar García”, Iquitos 2012.

Capítulo III

3.1. METODOLOGÍA

3.1.1. Tipo de investigación

El tipo de investigación es descriptivo - prospectivo. Es descriptivo porque se limitó a describir determinadas características de las RAM's durante la investigación, sin manipulación de las variables. Es prospectivo porque para el registro de la información se tomó en cuenta los hechos a partir de la fecha del inicio del estudio.

3.1.2. Diseño de investigación

El presente estudio planteó un diseño de investigación no experimental - transversal. Es un estudio no experimental porque no se intervino, ni alteró el curso de la enfermedad, es transversal porque se evaluaron las variables dependientes durante el periodo de tiempo en que ocurre el estudio.

Selección del área o ámbito de estudio

- Lugar : Hospital “César Garayar García”
- Tiempo: 6 meses

3.1.3. Población y muestra

- La población total fue constituida por 290 pacientes VIH positivos del Hospital “César Garayar García”. Iquitos, 2012.
- La muestra fue de 230 pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA de acuerdo al Programa de Estrategia Sanitaria del Hospital “César Garayar García” considerados elegibles según los criterios de inclusión y exclusión.

3.1.4. Criterios de inclusión

- Pacientes VIH positivos que reciben TARGA, incorporados al Programa de Estrategia Sanitaria Nacional del Hospital “César Garayar García” durante el periodo de estudio.

3.1.5. Criterios de exclusión

- Pacientes VIH positivos hospitalizados que no inician el Programa de TARGA.

- Pacientes VIH positivos que no aceptan participar en el estudio.
- Pacientes VIH positivos gestantes.

3.1.6. Instrumentos de recolección de datos

- Tarjeta de control de asistencia y administración de tratamiento (Anexo E)
- Consentimiento informado para participar en el estudio (Anexo G)
- Ficha de encuesta diseñada por las investigadoras (Anexo H)
- Ficha de notificación de reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales (Anexo A)
- Ficha instructiva del algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM (Anexo C)
- Ficha de evaluación de la relación de causalidad y gravedad de RAM's (Anexo D)
- Matriz operacional (Anexo B)

3.1.7. Ubicación, tiempo y espacio

- El presente trabajo de investigación se realizó en el Hospital “César Garayar García” ubicado en Calle Cornejo Portugal N° 1710 del distrito de Iquitos, Provincia de Maynas, Región Loreto.
- El estudio se realizó durante el periodo de 6 meses, de marzo a agosto del año 2012.
- El estudio se realizó en el Programa de Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de las Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/SIDA del Hospital “César Garayar García”.

3.1.8. Procedimiento y técnicas de recolección de datos

- Solicitar permiso a la dirección del Hospital “César Garayar García” para acceder al Programa de Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de las Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/SIDA.
- Solicitar autorización de los pacientes a través de un consentimiento informado para la entrevista personal. (Anexo G)
- Aplicar una encuesta validada, diseñada por las investigadoras, donde se registra a los pacientes a través de códigos para preservar su anonimato. (Anexo H)

- Recolectar datos de los pacientes que presentaron alguna reacción adversa al TARGA, mediante las fichas de reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales. (Anexo A)
- Complementar datos de las historias clínicas y de las fichas de registros de datos clínicos de los pacientes incorporados al TARGA (edad, peso, sexo, fecha de inicio de terapia, tiempo de terapia, recuento de células CD4, carga viral, esquema de tratamiento y observaciones del personal de salud).
- Determinar y evaluar la relación de causalidad y la gravedad de las reacciones adversas al TARGA (Anexo D).

3.1.9. Protección de los derechos humanos

El presente estudio se ajusta a los principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación establecidos en el informe Belmont, el cual contempla como principios básicos el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia.

3.1.10. Análisis e interpretación de datos

Los datos se sometieron a una estadística descriptiva, que fue realizada en el programa Microsoft Office Excel 2010. Los resultados obtenidos del presente estudio se presentan en tablas de frecuencias de dos a tres entradas y gráficos en forma de barras y tortas.

Capítulo IV

4.1. RESULTADOS

En el periodo de marzo a agosto del 2012 en el hospital “César Garayar García” 290 pacientes han estado en tratamiento de TARGA; siguiendo los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 230 pacientes.

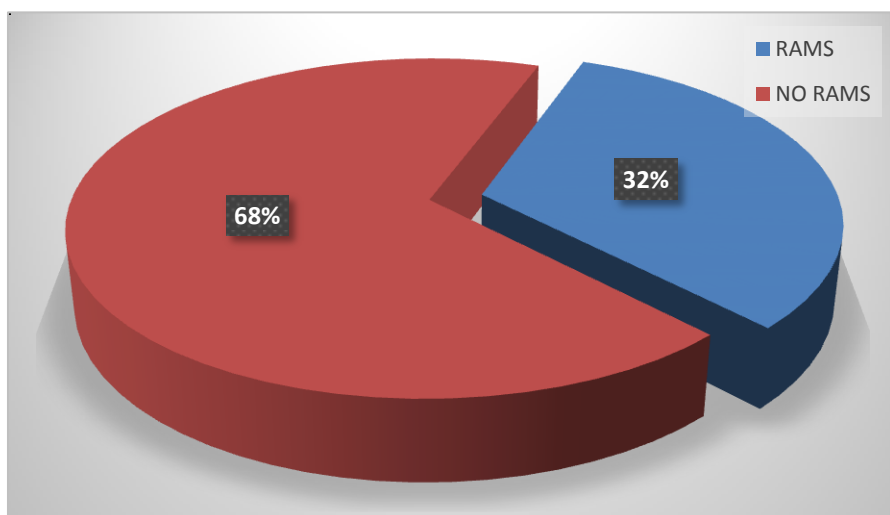


Gráfico N° 1. Frecuencia de RAM's al TARGA en pacientes con VIH/SIDA en el Hospital “César Garayar García”.

En el gráfico N° 1 se muestra la frecuencia de RAM's al TARGA en pacientes con VIH/SIDA, el 32% (74 casos) presentó RAM's al TARGA, mientras que el 68% (156 casos) no presentó RAM's.

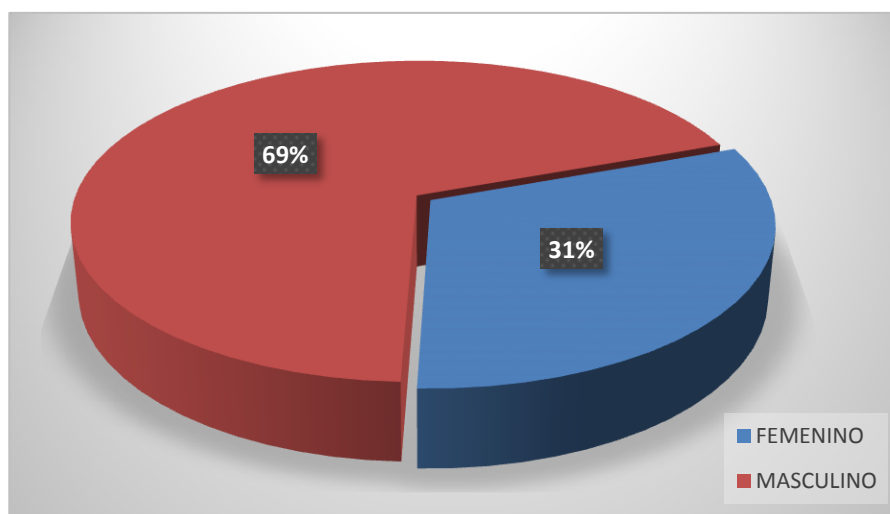


Gráfico N° 2. Frecuencia de RAM's al TARGA en pacientes con VIH/SIDA en el Hospital “César Garayar García” según sexo.

En el gráfico N° 2 se muestra que de los 74 casos reportados de RAM's al TARGA, el sexo masculino representó el 69% (51 casos) y el sexo femenino 31% (23 casos).

Tabla N° 1. Frecuencia de reacciones adversas al TARGA según edad y sexo en pacientes con VIH/SIDA del Hospital “César Garayar García”.

EDAD	SEXO		TOTAL	
	Masculino	Femenino	N°	%
0 a 15	1	1	2	2,70
16 a 30	20	14	34	45,95
31 a 45	21	6	27	36,49
46 a 60	8	2	10	13,51
>60	1	0	1	1,35
TOTAL	51	23	74	100

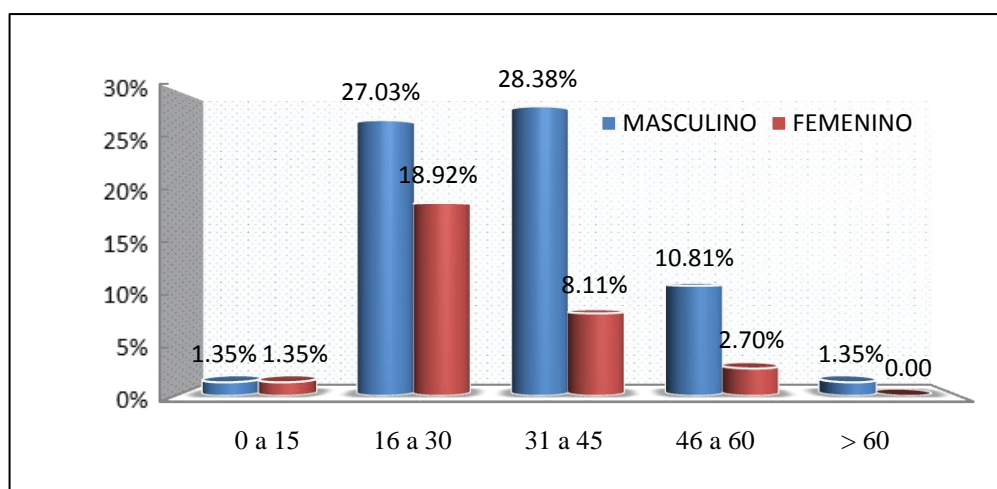
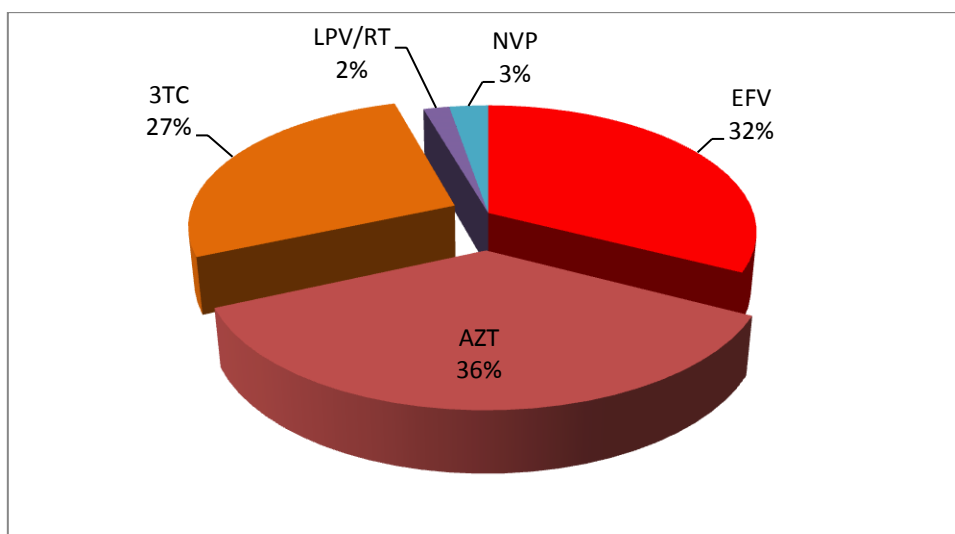


Gráfico N° 3. Frecuencia de reacciones adversas al TARGA según edad y sexo en pacientes con VIH/SIDA del Hospital “César Garayar García”.

En la tabla N° 1 y el gráfico N° 3 se muestra que el grupo etario de 16 a 30 años de edad presentó mayor frecuencia de RAM's al TARGA con 45,95%, siendo el sexo masculino el que presentó mayor frecuencia de RAM's con 27,03% y el sexo femenino 18,92%.

En el grupo etario de 31 a 45 años de edad, el sexo masculino representó el 28,38% de RAM's al TARGA, mientras que el sexo femenino representó el 8,11%.



*AZT "Zidovudina", EFV "Efavirenz", 3TC "Lamivudina", LPV/RT "Lopinavir/Ritonavir", NVP "Nevirapina".

Gráfico N° 4. Frecuencia de RAM's reportada por cada fármaco del TARGA en pacientes con VIH/SIDA del Hospital "César Garayar García".

En el gráfico N° 4 se muestra que el 36% (40 casos) de las RAM's al TARGA se atribuyen a AZT, 32% (36 casos) a EFV, 27% (30 casos) a 3TC, 3% (3 casos) a NVP y 2% (2 casos) a LPV/RT.

Tabla N° 2. Frecuencia de reacciones adversas al TARGA según esquema y tiempo de tratamiento en pacientes con VIH/SIDA del Hospital "César Garayar García".

ESQUEMA	TIEMPO				TOTAL
	I Trimestre	II Trimestre	III Trimestre	> 1 año	
Especial I	26	6	3	9	44
Especial II	6	--	3	1	10
Especial III	2	--	--	--	2
Naive I	5	--	--	3	8
Naive II	2	--	--	1	3
Rescate I	3	--	1		4
Otros	--	--	--	3	3
TOTAL	44	6	7	17	74

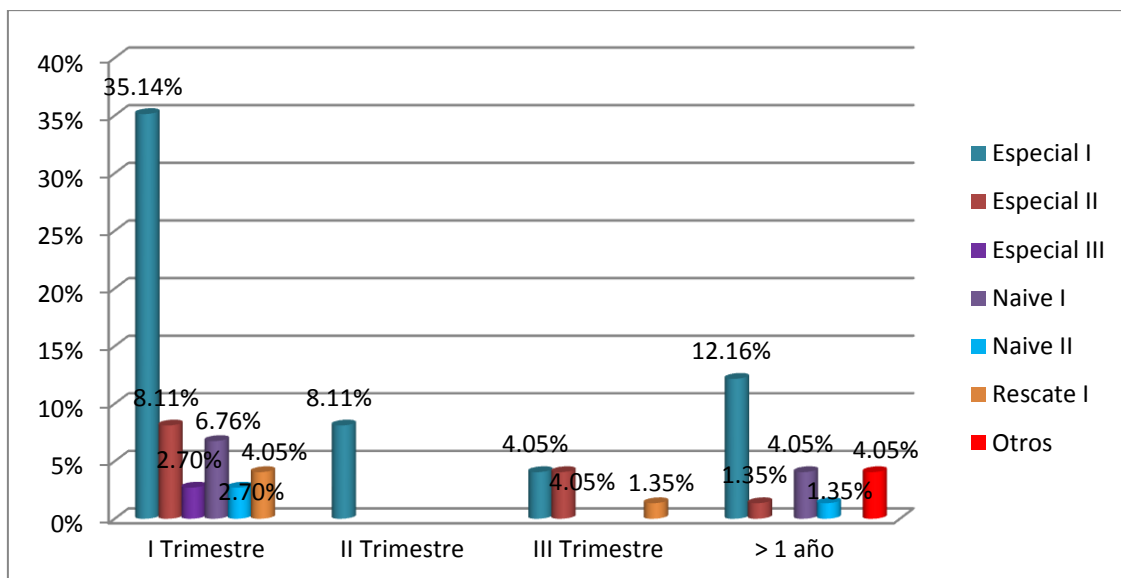


Gráfico N° 5. Frecuencia de reacciones adversas al TARGA según esquema y tiempo de tratamiento en pacientes con VIH/SIDA del Hospital “César Garayar García”.

La tabla N° 2 y el gráfico N° 5 muestran que la mayor frecuencia de RAM's al TARGA se presentó en el primer trimestre de tratamiento, representando el 59,45% (44 casos). Coincidentemente, el esquema en el que se presentó mayor frecuencia de RAM's fue el Especial I (AZT/3TC/EFV).

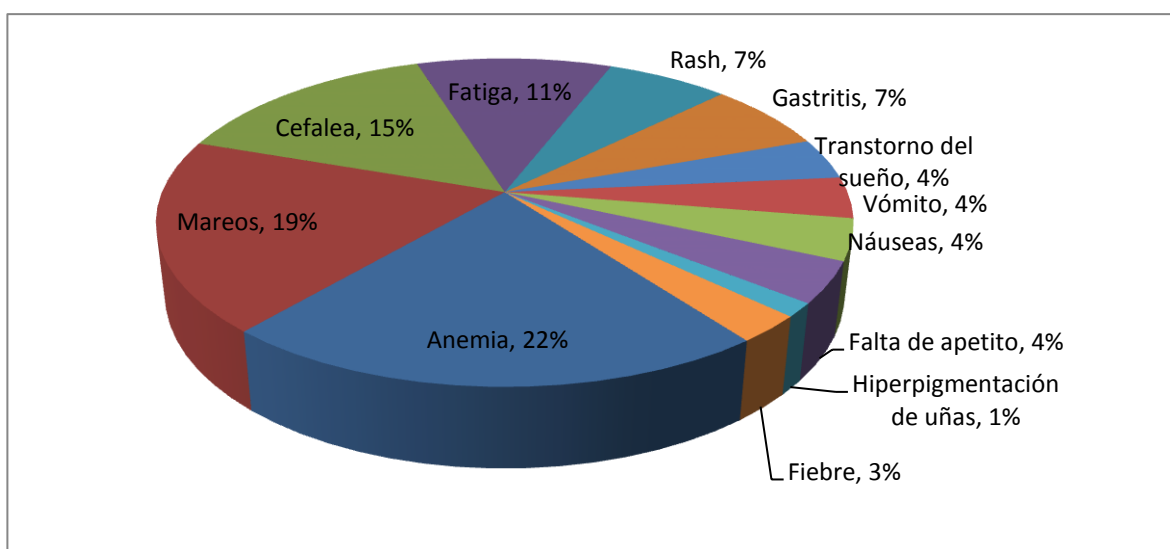


Gráfico N° 6. Frecuencia de las RAM's al TARGA en pacientes con VIH/SIDA del Hospital “César Garayar García”.

El gráfico N° 6 muestra que la RAM's anemia representó el 22% (16 casos), mareo el 19% (14 casos), cefalea el 15% (11 casos), fatiga el 11% (8 casos), rash y gastritis el 7% (5 casos). Trastorno del sueño, vómitos, náuseas y falta de apetito presentaron el 4%

(3 casos), fiebre el 3% (2 casos), mientras que hiperpigmentación de uñas presentó el 1% (1 caso).

Tabla N° 3. Frecuencia según el tipo de reacciones adversas al TARGA y fases de la enfermedad en pacientes con VIH/SIDA del Hospital “César Garayar García”.

RAM's	SIDA	VIH	TOTAL	%
Anemia	13	3	16	21,62
Mareo	10	4	14	18,92
Cefalea	9	2	11	14,86
Fatiga	5	3	8	10,81
Rash	5	--	5	6,76
Gastritis	3	2	5	6,76
Trastorno del sueño	3	--	3	4,05
Vómito	1	2	3	4,05
Náuseas	2	1	3	4,05
Falta de apetito	3	--	3	4,05
Fiebre	2	--	2	2,70
Hiperpigmentación de uñas	1	--	1	1,35
TOTAL	57	17	74	100

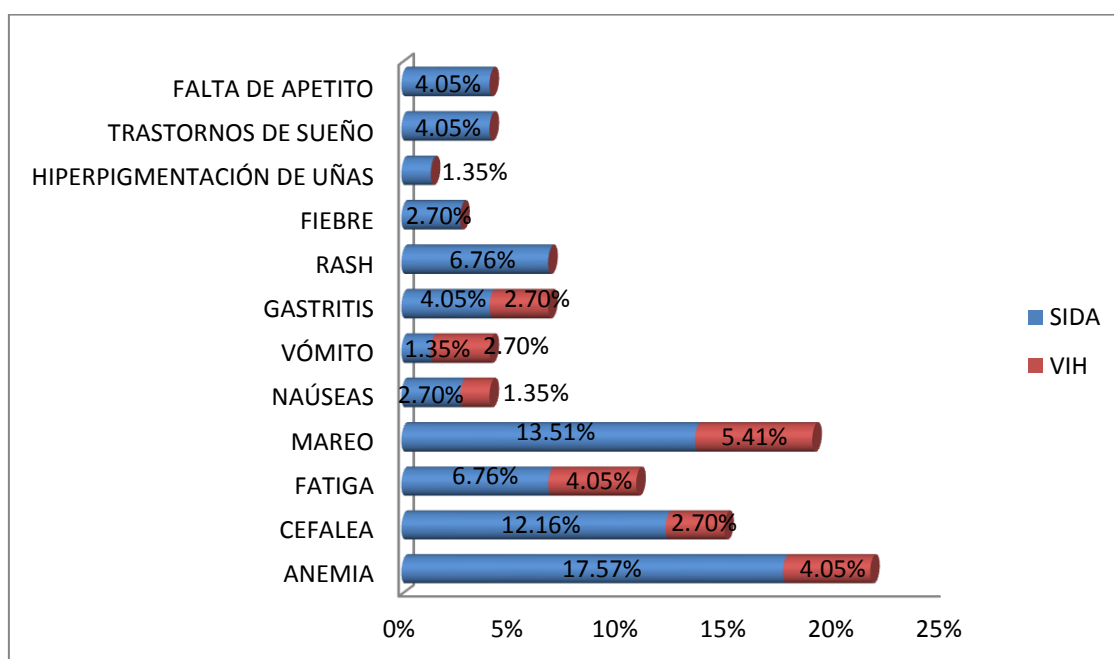


Gráfico N° 7. Frecuencia de reacciones adversas al TARGA según fases de la enfermedad en pacientes del Hospital “César Garayar García”.

En la tabla N° 3 y el gráfico N° 7 se muestra que la fase SIDA presentó 77,03% (57 casos) de RAM's al TARGA, mientras que la fase VIH presentó 22,97% (17 casos). Así mismo, la anemia representó el 17,57% (13 casos) en la fase SIDA, en comparación de las demás RAM's. El mareo representó el 5,41% (4 casos) en la fase VIH. El rash

cutáneo, trastorno del sueño, falta de apetito, fiebre e hiperpigmentación de uñas se manifestaron solo en la fase SIDA.

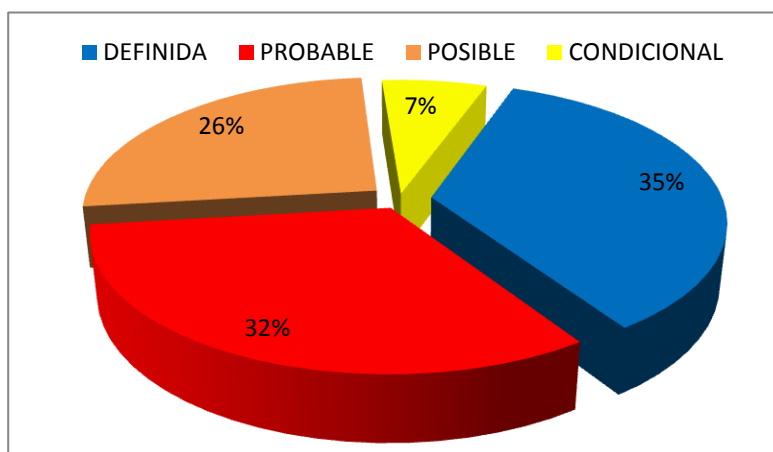


Gráfico N° 8. Relación de causalidad de las RAM's al TARGA en pacientes con VIH/SIDA del Hospital "César Garayar García".

El gráfico N° 8 muestra que la mayor frecuencia de RAM's al TARGA según la relación de causalidad se presentó en la causalidad definida, con 35% (26 casos), seguido de la causalidad probable con 32% (24 casos). Mientras que la causalidad posible presentó 26% (19 casos) y la causalidad condicional tuvo 7% (5 casos).

No se presentaron RAM's de causalidad improbable.

Tabla N° 4. Frecuencia de causalidad de las RAM's al TARGA en pacientes del Hospital "César Garayar García".

RAM's	Definida	%	Probable	%	Posible	%	Condicional	%	TOTAL
Anemia	16	21,6	--	--	--	--	--	--	16
Mareo	1	1,35	6	8,1	6	8,1	1	1,35	14
Cefalea	1	1,35	5	6,75	4	5,4	1	1,35	11
Fatiga	--	--	5	6,75	2	2,7	1	1,35	8
Rash	5	6,75	--	--	--	--	--	--	5
Gastritis	--	--	2	2,7	3	4,05	--	--	5
Trastorno de sueño	--	--	1	1,35	1	1,35	1	1,35	3
Vómito	2	2,7	1	1,35	--	--	--	--	3
Náuseas	--	--	2	2,7	1	1,35	--	--	3
Falta de apetito	--	--	2	2,7	1	1,35	--	--	3
Fiebre	--	--	--	--	1	1,35	1	1,35	2
Hiperpigmentación de uñas	1	1,35	--	--	--	--	--	--	1
TOTAL	26	35,1	24	32,4	19	25,65	5	6,75	74

La tabla N° 4 muestra que la mayor frecuencia de RAM's al TARGA se presentó en la anemia y según la relación de causalidad fue definida con el 21,62% (16 casos), seguido de rash cutáneo con 6,76% (5 casos). Respecto a la causalidad probable, la mayor frecuencia se presentó en mareo con 8,10% (6 casos) casos, seguido de cefalea y fatiga con 6,76% (5 casos), respectivamente. En la causalidad posible la mayor frecuencia de RAM's se presentó con mareo 8,10% (6 casos), seguido de cefalea con 5,40% (4 casos) y gastritis con 4,05% (3 casos), respectivamente.

En la causalidad condicional se presentaron algunos casos aislados de mareo, cefalea, fatiga, trastorno del sueño y fiebre.

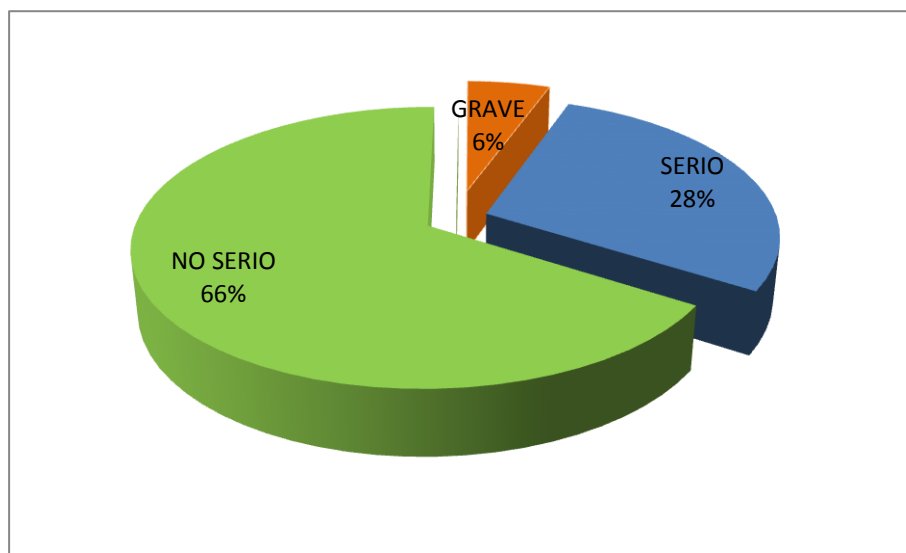


Gráfico N° 9. Frecuencia de gravedad de reacciones adversas al TARGA en pacientes con VIH/SIDA del Hospital “César Garayar García”.

El gráfico N° 9 muestra que la mayor frecuencia de RAM's al TARGA según su gravedad, corresponde a las RAM's de tipo no serio con 66% (49 casos), seguido de tipo serio 28% (21 casos) y de tipo grave 6% (4 casos).

Tabla N° 5. Frecuencia de gravedad de las RAM's al TARGA en pacientes con VIH/SIDA en el Hospital "César Garayar García".

RAM's	NO SERIO	%	SERIO	%	GRAVE	%	TOTAL	%
Anemia	--	--	13		3	4,05	16	21,62
Mareo	13		1	1,35	--	--	14	18,92
Cefalea	10		1	1,35	--	--	11	14,86
Fatiga	8		--	--	--	--	8	10,81
Rash	--	--	4		1	1,35	5	6,76
Gastritis	5	6,75	--	--	--	--	5	6,76
Trastorno del sueño	3	4,05	--	--	--	--	3	4,05
Vómito	1	1,35	2	2,7	--	--	3	4,05
Náuseas	3	4,05	--	--	--	--	3	4,05
Falta de apetito	3	4,05	--	--	--	--	3	4,05
Fiebre	2	2,7	--	--	--	--	2	2,70
Hiperpigmentación de uñas	1	1,35	--	--	--	--	1	1,35
TOTAL	49	66,21	21	28,37	4	5,4	74	100

La tabla N° 5 muestra que los casos graves de RAM's de mayor frecuencia, corresponden a la anemia, representando el 4% (3 casos), los casos serios de RAM's más frecuente también se presentaron en la anemia con el 17,56% (13 casos) y los casos no serios de RAM's más frecuente corresponden a mareo con el 17,6% (13 casos).

Tabla N° 6. Gravedad de reacciones adversas al TARGA según edad y sexo en pacientes con VIH/SIDA del Hospital "César Garayar García".

EDAD	NO SERIO			SERIO			GRAVE		
	F	M	TOTAL	F	M	TOTAL	F	M	TOTAL
0 a 15	1	1	2	--	--	--	--	--	--
16 a 30	8	13	21	5	6	11	1	1	2
31 a 45	3	14	17	2	6	8	1	1	2
46 a 60	2	6	8	--	2	2	--	--	--
>60	--	1	1	--	--	--	--	--	--
TOTAL	14	35	49	7	14	21	2	2	4

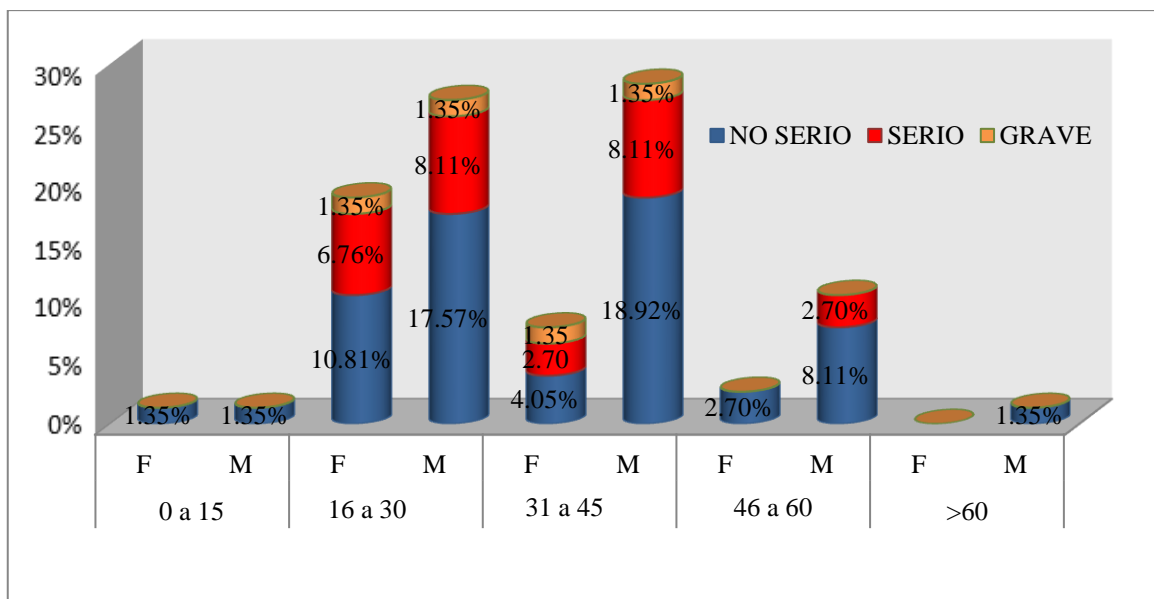


Gráfico N° 10. Gravedad de reacciones adversas al TARGA según edad y sexo en pacientes con VIH/SIDA del Hospital “César Garayar García”.

En la tabla N° 6 y en el gráfico N° 10 se muestra que los grupos etarios de mayor frecuencia de RAM's al TARGA fueron los de 16 a 30 años seguido del de 31 a 45 años. Según el nivel de gravedad en estos grupos etarios, en el grupo etario de 16 a 30 años, el nivel no serio el sexo masculino tuvo el mayor porcentaje de reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales, con el 17,57% (13 casos), mientras que el sexo femenino tuvo 10,81% (8 casos). En el nivel serio, el sexo masculino tuvo la mayor frecuencia con el 8,11% (6 casos), mientras que el sexo femenino tuvo el 6,76% (5 casos), sin embargo, en el nivel grave los sexos masculino y femenino presentaron igual frecuencia, con el 1,35% (1 caso).

Grupo etario de 31 a 45 años, el nivel no serio presentó mayor frecuencia de RAM's al TARGA teniendo 22,97% (15 casos), de las cuales el sexo masculino representó el 18,92% (14 casos) y el sexo femenino el 4,05% (1 caso). En el nivel serio, el sexo masculino presentó la mayor frecuencia con el 8,11% (6 casos) y el sexo femenino presentó el 2,7% (2 casos), mientras que en el nivel grave ambos sexos presentaron igual frecuencia de RAM's, con el 1,35% (1 caso).

4.2. DISCUSIÓN

La farmacovigilancia (detección, seguimiento y comunicación de las reacciones adversas medicamentosas) es una función necesaria y obligatoria tras la comercialización de un nuevo medicamento. En la actualidad se conoce el beneficio clínico que producen las terapias combinadas con fármacos antirretrovirales en pacientes VIH positivos, sin embargo, para establecer la relación beneficio/riesgo es necesario conocer los problemas derivados de la administración conjunta de estos fármacos.

En el estudio se tuvo una población total de 290 pacientes incorporados en el programa de TARGA, se seleccionaron 230 por cumplir criterios de inclusión. Se encontraron 74 casos de RAM's, de las cuales 69% correspondió al sexo masculino y 31% al sexo femenino, resultados que se asemejan a lo obtenido en un estudio por La Chira A y Gutiérrez A. (2009) en el que se encontró que el 66,4 % correspondió al sexo masculino y el 33,6 % al sexo femenino, datos que también concuerdan con Astuvilca J. *et al* (2007) donde el sexo masculino representa 63,7% y el sexo femenino de 36,3%; cabe indicar que lo reportado en el texto bibliográfico ha demostrado que el sexo femenino tiene mayor probabilidad que el sexo masculino para desarrollar RAM's que lo relacionan con la masa corporal, función hepática y metabolismo renal.

El grupo etario en estudio fue de 0 a 70 años, la mayor frecuencia de RAM's se presentó en el grupo etario de 16 a 30 años con 45.95%, debido a las características de cada individuo, con sus implicancias biológicas, psicológicas, sociales y culturales, datos semejantes al estudio realizado en La Chira A y Gutiérrez A. (2009), donde el grupo etario de mayor frecuencia fue de 21 a 30 años con 38.3%, en cuanto a Aguilar H. y Salazar S. (2008) no publicado, encontraron que el grupo de 15 a 35 años presentó mayor frecuencia de reacciones 62.75%, sin embargo Julca C. (2007) no publicado, en un estudio retrospectivo entre los años 2004 a 2007 encontró mayor frecuencia de reacciones adversas al TARGA 44% en el grupo etario de 30 a 39 años.

La fase SIDA presentó mayor frecuencia de RAM's al TARGA, con el 77% de los casos y la fase VIH presentó el 23%. Estos datos se corroboran en el estudio de Astuvilca J, *et al* (2007), que encontró una frecuencia de 95% de reacciones adversas en la fase SIDA y 5% en la fase VIH. Cabe recalcar que en la fase SIDA, la infección es más severa, la capacidad inmunológica está disminuida, por lo tanto el paciente es más

propenso a sufrir reacciones adversas, es por ello que los médicos manejan criterios para iniciar el TARGA en pacientes en esta condición clínica, el cual incluye una profilaxis con los fármacos isoniacida y sulfametoxazol + trimetoprima para evitar que el paciente se contagie de Tuberculosis o de infecciones oportunistas.

Los fármacos con mayor frecuencia de RAM's al TARGA fueron zidovudina, lamivudina y efavirenz, con el 36%, 32% y 27% respectivamente, datos que concuerdan con lo encontrado en los estudios de La Chira A y Gutiérrez A. (2009). Nevirapina presentó el 3 % y lopinavir/ritonavir el 2% de RAM's al TARGA. No se encontraron reacciones adversas relacionadas a abacavir y nelfinavir, siendo el primero poco usado dentro del TARGA en el Hospital "César Garayar García" y el segundo fue más utilizado en el TARGA para niños.

Según los esquemas de tratamiento antirretroviral, el esquema Especial I (AZT/3TC/EFV) presentó la mayor frecuencia de RAM's al TARGA, con el 59,45 % de los casos. El esquema inicial de tratamiento antirretroviral en el Hospital "César Garayar García es el esquema Especial I (AZT/3TC/EFV), siendo el de mayor exposición y probabilidad de causar reacciones adversas, datos que concuerdan con el estudio realizado por La Chira A y Gutiérrez A., (2009) donde el esquema Especial I fue vinculado a la mayor frecuencia de RAM's, sin embargo, estos resultados difieren a los encontrados en los estudios realizados por Astuvilca J y *col.*, (2007), Aguilar H, Salazar S, (2008) y Julca C. (2007), en los que el esquema más usado y de elección en la terapia inicial fue Naive I (AZT+3TC+NVP), el cual fue vinculado a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

La mayor frecuencia de RAM's al TARGA ocurrió durante los primeros 3 meses de tratamiento, presentándose en el 59,45% de los casos, sin embargo, con el avance de los meses se observó una disminución de la frecuencia de RAM's, porque los pacientes se adaptan a los medicamentos antirretrovirales.

Anemia presentó mayor frecuencia, con el 22% de los casos, resultado semejante al encontrado en el estudio de La Chira A y Gutiérrez A, (2009), seguido de mareo (19%), cefalea (15%) y fatiga (11%). Estos resultados son semejantes al estudio de Astuvilca J.

et al., (2007), pero difieren con el estudio de Marín C, Vargas R., (2005), donde la erupción cutánea fue la reacción adversa de mayor frecuencia (69%), seguido de leucopenia (46%), fiebre (39%), anemia (31%). En el estudio retrospectivo de 2 años de F. Lozano y col., (1999) se registraron hepatitis (40%), litiasis (33,3%), neutropenia (13,3%), alteraciones digestivas (6,7%) y pancitopenia (6,7%).

Las alteraciones hematológicas son muy frecuentes en el paciente con infección por el VIH, el mecanismo implicado puede ser la inhibición de la síntesis mitocondrial del grupo, probablemente por la inhibición de la ADN polimerasa γ . Es necesario tener en cuenta la gran frecuencia con que se detecta macrocitosis en estos pacientes, especialmente en relación con análogos de timidina (ZDV, d4T)⁴¹.

En este estudio no se registraron lipodistrofia, pancreatitis, acidosis láctica, porque estas reacciones adversas suelen presentarse a largo plazo, así mismo no se registró neuropatía periférica, porque en el Hospital “César Garayar García” son pocos los pacientes que utilizan el medicamento Estavudina, la cual es responsable de este tipo de reacciones adversas.

En cuanto a la gravedad de las RAM's al TARGA, las RAM's no serios fueron las de mayor frecuencia, con 49 casos, seguido de RAM's serios con 21 casos y RAM's graves con 4 casos, siendo estas últimas las que motivaron la hospitalización, suspensión del tratamiento y cambio de esquema de los pacientes respectivamente. Los pacientes que presentaron anemia grave, requirieron transfusión sanguínea, mientras que los pacientes que presentaron rash cutáneo recibieron tratamiento con antihistamínicos, logrando su restablecimiento y continuidad del TARGA.

De acuerdo a la gravedad, las RAM's no serios presentaron mayor frecuencia de 28,38% en el grupo etario de 16 a 30 años, siendo el sexo masculino el que presentó mayor frecuencia de RAM's con 17,57%.

El grupo etario de 30 a 45 años presentó los mismos resultados, siendo el grado no serio el más frecuente con 22,97%, lo cual no quiere decir que no sean importantes pues afectan la calidad de vida del paciente y producen un incumplimiento terapéutico.

La causalidad de las reacciones adversas y su valoración es facilitada con el algoritmo de Naranjo y *col* (1981)⁴⁰, aprobado en el Perú con Decreto Supremo N° 813-2000-DG-DIGEMID. Representa un instrumento indispensable para evaluar la causalidad de las reacciones adversas, cuyo criterio se basa en el análisis de la relación entre el medicamento tomado (o uno de los medicamentos tomados) y la aparición del acontecimiento clínico adverso, así como unificar criterios entre diferentes evaluadores en farmacovigilancia.

La notificación de reacciones adversas se realiza mediante una Hoja de reporte estandarizada que refleja algunas preguntas frecuentes y problemáticas del paciente, es evidente que los datos sobre el cumplimiento vienen condicionados por afirmaciones subjetivas de los pacientes. La mayoría de pacientes que aseguraron cumplir el tratamiento, recogieron puntualmente la medicación, sin embargo algunos la dejaron por olvido, miedo a las reacciones adversas o por búsqueda de tratamientos alternativos basados en la medicina natural.

4.3. CONCLUSIONES

1. La incidencia de cada 100 pacientes que reciben TARGA en el Hospital “César Garayar García”, 32 presentan alguna reacción adversa.
2. El grupo etario con mayor frecuencia de reacciones adversas al TARGA fue de 16 a 30 años, representando el 45,95%. De las cuales el 27,03% correspondió al sexo masculino y el 18,92% al sexo femenino.
3. Los fármacos que causaron mayor frecuencia de reacciones adversas al TARGA fueron zidovudina (36%), lamivudina (32%) y efavirenz (27%). Siendo la anemia (22%), seguida de cefalea (19%) y mareo (15%) las reacciones adversas más frecuentes.
4. El esquema de tratamiento antirretroviral de mayor frecuencia de reacciones adversas al TARGA fue el Especial I (AZT/3TC/EFV) representando el 59,45%. Con respecto al tiempo de tratamiento la mayor frecuencia de reacciones adversas al TARGA se presentó en el primer trimestre de tratamiento antirretroviral.
5. La fase SIDA presentó mayor frecuencia de reacciones adversas al TARGA, representado el 77,97%, mientras que la fase VIH, representó el 22,07%.
6. Según la relación de causalidad de las RAM's al TARGA, 35% fueron definidas, 32% probables, 26% posibles y 7% condicionales.
7. Según la gravedad de las RAM's al TARGA, 66% fueron no serios, 28% serios y 6% graves.

4.4. RECOMENDACIONES

1. Incluir al Químico farmacéutico en los Programas Estratégicos del Ministerio de Salud, como integrante activo del equipo multidisciplinario de profesionales de la salud. El cual tiene la misión de brindar información sobre medicamentos con respecto al uso racional y sus efectos adversos, fortaleciendo de esta manera la farmacovigilancia en nuestra región.
2. Visitar a los pacientes que reciben TARGA en sus domicilios con mayor frecuencia, pues muchos de ellos, no acuden a sus respectivas citas, considerándose como un abandono, esto origina resistencia y fracaso al tratamiento antirretroviral.
3. Sensibilizar y educar a los profesionales de salud sobre el uso de las hojas de reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos con la finalidad de convertirlo en una práctica clínica habitual que recomienda la Organización Mundial de la Salud.
4. Reportar todas las RAM's incluyendo las raras o desconocidas, aunque sean no serias y que no están descritas en la literatura, pues es necesario hacer un seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes que presentan reacciones adversas al TARGA.

4.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOLETÍN INFAC (2007). Fármacos Antirretrovirales. Aspectos prácticos para la atención primaria. Información Farmacoterapéutica de La Comarca. Vol. 15. Nº 4.
2. La Chira A, Gutiérrez A. (2009) “Reacciones Adversas al Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad Inicial en el Hospital Santa Rosa – Piura”; Revista Peruana CIMEL. Vol. 14. Nº 1.
3. Santos E, Fuertes A. (2006) “Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales Fisiopatología, manifestaciones clínicas y Tratamiento” Vol. 23, Nº 7, Madrid pp. 338-344.
4. Julca C. (2007) “Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes que reciben terapia antirretroviral de gran actividad. Hospital Regional de Loreto. Diciembre 2004-diciembre 2007” Tesis para obtener el título de químico farmacéutico. pp. 114-143.
5. Aguilar H, Salazar S, (2008). “Determinación de la causalidad y gravedad de RAMS en la terapia antirretroviral en pacientes del Hospital Regional-Iquitos (Febrero-Julio 2008)” Tesis para obtener el título de químico farmacéutico. pp.60-87.
7. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002, 35:182-9.
8. Larrea R, Roque M, (2007) Vigilancia farmacológica con el uso de los antirretrovirales. *Revista Cubana Médica* 2007. 46(4).
9. López J, Real I, (2007) Utilización de Antirretrovirales en niños viviendo con el Virus de Inmunodeficiencia Humana y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH/SIDA). Bogotá-Colombia.
10. Gordillo L, Samayoa B, (2007). Farmacovigilancia de Medicamentos Antirretrovirales en una ONG de la Ciudad de Guatemala. Disponible en:

<http://www.med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/gapur08/trabajos/libro08.pdf>.

Consultado el 11 de Mayo del 2011.

11. Palmero D, Cruz V, (2010). “Reacciones Adversas a Fármacos en Tuberculosis Multirresistente”. Medicina-Buenos Aires 2010. 70: 427-433.
12. Marín C, Vargas R, (2005), “Reacciones Adversas a Medicamentos de Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad – Hospital Regional Docente de Trujillo. Enero – Agosto 2005”. Sistema de Farmacovigilancia del Hospital Regional Docente de Trujillo.
13. Astuvilca J, Villavicencio A, (2007). “Incidencia y Factores Asociados con las Reacciones Adversas del Tratamiento Antirretroviral Inicial en Pacientes con VIH”. Revista Peruana Médica de Salud Pública 2007. 24(3): 218-24.
14. DIGEMID (2008). Boletín de Farmacovigilancia. Vol. 1. N° 1. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/cenafim/folletodigemid.html>. Consultado el 23 de Abril del 2011.
15. Gil P, Manrique R, (2008). “La farmacovigilancia: Aspectos Generales y Metodológicos”. Tesis para Optar el Título de Especialista en Auditoria en Salud Pública. Medellín-Colombia pp. 52-10.
16. OMS (2004). Boletín: Perspectivas políticas de la OMS sobre Medicamentos-“La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos”. Vol. 9
17. DIGEMID–MINSA (2010) “Sistema Peruano de Farmacovigilancia” Equipo de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos. pp. 11- 18.
18. Moreno J, Madurga M. (2010). “Guía de actuación farmacéutica en pacientes con VIH/SIDA” Segunda Versión. Pág. 11.

19. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas (2008).Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica-Grupo de trabajo de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, Documento borrador versión 5 Nov-2008.
20. Ribas A, Fluixá C. (2006). Reacciones Adversas a Medicamentos. Guía de Actualización en Atención Primaria SEMFYC. Barcelona. (18.5):1362-9.
21. Centro Nacional de Farmacovigilancia. CENAFIM (on line) 22. DAUM - DIGEMID (2007). Evaluación de la causalidad Equipo de Farmacoepidemiología y farmacovigilancia.
23. Palop Larrea V. (2006) “Reacciones adversas a medicamentos” Boletín de Información de Medicamentos (BIM). Hospital de la Ribera 2000- 2006:18-9.
24. Güell A. (2006) La adherencia al tratamiento antirretroviral en personas VIH/SIDA.
25. Análisis de la Situación de Salud del Perú 2010.
26. Análisis de la Situación de Salud en la Región Loreto 2009.
27. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. “Expansión del tratamiento Antirretroviral en los entornos con recursos limitados”. Abril de 2002.
28. Manual de Manejo de Antirretrovirales y Reacciones Adversas para el médico de atención integral de las personas viviendo con el VIH/SIDA Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH-SIDA Abril 2006.
29. Ministerio de salud. Guía Nacional de Atención Integral de la Persona Viviendo con el VIH/SIDA (PVVIH/S). Segunda Edición Abril 2006 pp. 177. Actualizado el 11/05/2006.
30. OPS/OMS. (2008) Tratamiento Antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal. Washintong D.C

31. "Protocolos de Atención de Estrategias Sanitarias: Malaria, Tuberculosis, Lepra, Leishmaniasis y VIH/SIDA (TARGA)". Hospital "César Garayar García". Diciembre 2010.
32. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Sistema Peruano de Farmacovigilancia. Normatividad, Disposiciones Generales y Legales.
33. Diccionario Enciclopédico de Medicina DORLAND. Edición N° 27. Editorial McGraw-Hill-Interamericana. España 2003. pp. 873-735.
34. Informe Belmont. Principios Éticos y Directrices para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación; 2003. pp. 1-13.
35. Palella FJ Jr, Chmiel JS, Moorman AC, Holmberg SD, and the HIV outpatient study investigators. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS* 2002, 16: 1617-26.
36. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin, JM, Antunes F, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002; 16: 1663-71.
37. Lozano F, Viciano P. Efectos adversos del tratamiento antirretroviral: importancia y espectro clínico. Madrid: Scientific Communication.
38. Infosida (2005)"Efectos secundarios de los medicamentos contra el VIH". Pautas para el uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes infectados por el VIH, disponible en web: www.aidsinfo.nih.gov/infosida).
39. Urdaneta A, Vivas M (2006) "Avances en la terapia antirretroviral". Asociación colombiana de infectología. Bogotá-Colombia, pp: 266-272.

40. C.A. Naranjo, M.D., U. Busto, Pharm. D., E. M. SELLERES, M.D., Ph.D., P. Sandor, M.D., I. Ruiz, Pharm. D., E.A. Roberts, M.D., E. Janecek, B.Sc. Phrm., C. Domec, Pharm. D., and D.J. Greenblatt, M.D. Totonto, Ontario. (1981). Clinical Pharmacology Program. Addiction Research Foundation Clinical Institute, and Departments of Medicine and Pharmacology, University of Toronto.
41. Lutton JD, Mathew A, Levere RD, Abraham NG. Role of heme metabolism in AZT-induced bone marrow toxicity. *Am J hematol* 1990; 35: 1-5.
42. Fabelo Lozano, M.J; Gomez Bellver, M.J; Miguel del Corral, M. (1999). "Terapia antirretroviral: Detección de reacciones adversas medicamentosas a partir del diagnóstico de ingreso hospitalario". España, 1999; 23 (6): 337-342.

4.6. ANEXOS

ANEXO A

Reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales

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. Talla	
7. Sup. Corp. (m²)	
8.Raza: (Blanca) (Negra) (Amarilla) (Mestiza) (Otra) 9.Sexo: M() F ()	
10.¿Está embarazada? si () no ()	
11.Fecha última menstruación:/...../..... (dd/mm/aa)	
12.Dirección (completa) y/o Referencia (Iglesia, Colegio, Etc)	

III. REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES (RAM)			
Descripción de la(s) reacción (es) adversa (s) incluir exámenes auxiliares relevantes			
REACCION 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" el o (los) medicamento(s) sospechoso(s) de producir la RAM.								
NOMBRE COMERCIAL O GENÉRICO Marque los Medicam. Administrados(°)	SOSPE- CHA	FABRICANTE	PAÍS	LOTE	DOSIS DIARIA	VÍA ADMIN.	FECHA INICIO dd/mm/aa	FECHA FINAL dd/mm/aa
1. ZIDOVUDINA								
2. LAMIVUDINA								
3. NEVIRAPINA								
4. EFAVIRENZ								
5. ESTAVUDINA								
6. DIDANOSINA								
7. NELFINAVIR								
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 REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES		
1.Código Único del Paciente:		2.Edad
3.Sexo: M () F ()		
4.Establecimiento de salud:		5.DISA
5.Distrito.....		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-PCITS VIH-SIDA/DIGEMID-CENAFIM.

V. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y RELEVANTES ADMINISTRADOS AL PACIENTE EN EL ÚLTIMO MES, INCLUYENDO AUTOMEDICACIÓN								
En la columna de sospecha MARCAR con una "S" el o (los) medicamento (s) sospechoso (s) de producir la RAM.								
Nombre comercial o Genérico	Sospecha	Fabricante	País	Dosis Diaria	Vía	Fecha inicio dd/mm/aa	Fecha final dd/mm/aa	Indicación Terapéutica

VI. DIAGNOSTICO AL MOMENTO DE LA PRESCRIPCIÓN				
Diagnóstico al inicio del tratamiento	Estadio	CD4	Carga Viral	Fechas dd/mm/aa
Diagnóstico al inicio de la RAM	Estadio	CD4	Carga Viral	Fechas dd/mm/aa

VII. OTRAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES AL MOMENTO DE LA RAM			
<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"/> 16. OTROS	

VIII. EVOLUCIÓN		IX. DESENLACE	
1. ¿Remitió la RAM al suspender la 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 (F) Aún no se recupera (D) Muerte debido a RAM (C) Muerte, con contribución del medicamento (N) Muerte, no relacionada con el medicamento (U) Desconocido (O) 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		

X. OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES
Enfermedades crónicas, alergias, vacunas, alteraciones hematológicas y otros

XI. DATOS DEL NOTIFICADOR
MEDICO () ODONTÓLOGO () OBSTETRIZ () FARMACÉUTICO () ENFERMERA () Otro
1. Apellidos y Nombre del Notificador:
2. Teléfono: 3. E-mail:
4. Fecha de Notificación:/...../..... (Dd/mm/aa)

INSTRUCTIVO:

- La información de este reporte es absolutamente confidencial.
- Se considera una reacción adversa a medicamento (RAM), la respuesta nociva y no intencional que ocurre a dosis normalmente utilizadas del medicamento con fines profilácticos, de diagnóstico, tratamiento o modificación de una función fisiológica. El abuso, la dependencia e interacciones pueden ser consideradas como RAM.
- Notifique todas las RAM serios, no serios, graves o raras, conocidas o desconocidas.
- Reporte como medicamento sospechoso el que considera que ha producido la RAM (Ver Anexo 1).
- Si el medicamento en sospecha es genérico, no deje de mencionar el laboratorio fabricante.
- En casos de malformaciones congénitas notifique los fármacos tomados durante la gestación.
- Notifique siempre las RAM, inclusive si desconoce parte de la información que se solicita.
- Indique siempre su teléfono y dirección, para contactarnos son Ud. Si es necesario.
- Se considera medicamento concomitante a los otros medicamentos no antiretrovirales para VIH (Sección VI).

CENAFIM: ☎ 471-6246 📠 471-6353 / 470-5997 Av. Arenales 1302 Of. 319 Jesús María - Lima E-mail: cenafim@digemid.minsa.gob.pe
ESN-PCITSVIH/SIDA ☎ 315-6600, Anexo 2342 Av. Salaverry cdra. 8 s/n Jesús María - Lima.

Fuente: ESN-PCITS VIH-SIDA/DIGEMID-CENAFIM.

ANEXO B
Matriz de Consistencia

VARIABLES	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ÍNDICE
INDEPENDIENTE	PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA EN EL HOSPITAL “CÉSAR GARAYAR GARCÍA”	Pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana diagnosticados a través de una prueba de sangre denominado ELISA, siendo el SIDA la enfermedad que causa el VIH.	Pacientes con VIH/SIDA de 1 a más años de edad que reciben tratamiento antirretroviral en el Hospital “César Garayar García”.	Edad	• 1 año a más
			Pacientes con VIH/SIDA de sexo masculino o femenino que reciben tratamiento antirretroviral en el Hospital “César Garayar García”	Género	• Masculino • Femenino
			Pacientes con VIH/SIDA de 1 o más días de recibir tratamiento antirretroviral en el Hospital “César Garayar García”.	Tiempo de tratamiento	• 1 día a más
DEPENDIENTE	TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA)	Combinación de tres o más drogas antirretrovirales de diferente principio farmacológico que permite la disminución de la carga viral en sangre hasta niveles indetectables.	Conjunto de medicamentos que utiliza el Programa de Estrategia Sanitaria de Control de las Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/SIDA del Hospital “César Garayar García” que pueden ser: INTR, INNTR e IP que se administran al paciente con VIH/SIDA en relación a su dosis terapéutica (1 vez al día o 2 veces al día).	Tipo de fármacos antirretrovirales Dosis terapéutica	• INTR • INNTR • IP • 1 vez al día • 2 veces al día
	REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM)	Efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para profilaxis, diagnóstico, tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica.	Reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración del TARGA a pacientes con VIH/SIDA del Hospital “César Garayar García”.	Número de casos de RAM´s a fármacos antirretrovirales en pacientes con VIH/SIDA. Iquitos, 2012	Frecuencia (%)

VARIABLES	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ÍNDICE
DEPENDIENTE	RELACIÓN DE CAUSALIDAD	Determinación estructurada de la probabilidad de una relación causal entre la exposición al medicamento y los efectos adversos.	Probabilidad de una relación causal entre la exposición al medicamento antirretroviral y los efectos adversos, puede ser: no clasificada, improbable, condicional, posible, probable o definida.	Grado de causalidad (Anexo G)	<ul style="list-style-type: none"> No clasificada: faltan datos Improbable: ≤ a 0 Condicional: 1 a 3 Posible: 4 a 5 Probable: 6 a 7 Definida: ≥ a 8
	GRAVEDAD	Magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en el individuo.	Intensidad del efecto provocado por una reacción adversa al tratamiento antirretroviral puede ser: no serio, serio y grave	Frecuencia de grado de severidad (Anexo F)	<ul style="list-style-type: none"> No serio Serio Grave
	SIGNOS Y SÍNTOMAS	<p>Signo: Indicio de enfermedad, lesión o de que algo no está bien en el organismo. Se define como observaciones hechas por un médico, enfermera u otro profesional del cuidado de la salud.</p> <p>Síntoma: Índice subjetivo de una enfermedad o un cambio de estado tal como lo percibe el paciente.</p>	<p>Signo: Hallazgo objetivo de enfermedad percibido por el infectólogo en el paciente con VIH/SIDA como: fiebre, erupción cutánea, vómito, etc.</p> <p>Síntoma: Indicio de enfermedad, dolencia o lesión tal como lo percibe el paciente con VIH/SIDA, como: dolor, náuseas, mareos, fatiga, etc.</p>	Nº de casos	Frecuencia (%)
	INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS	Número de casos nuevos de eventos adversos que se presentan durante un periodo concreto de tiempo sobre la población total de pacientes.	Muestra el número de casos nuevos de reacciones adversas que se presentan durante el periodo de estudio sobre la población total de pacientes que reciben TARGA.	Nº de casos Nuevos/Población Total	Frecuencia (%)
	ESQUEMA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	Es una combinación de los medicamentos antirretrovirales que serán un factor importante para una mejor adherencia.	Combinación de los medicamentos antirretrovirales administrados a los pacientes con VIH/SIDA del Hospital "César Garayar García" según los esquemas pueden ser: ESPECIAL I, II, III, NAIVE I, II, III y otros.	Tipo de esquemas	<ul style="list-style-type: none"> ESPECIAL I ESPECIAL II ESPECIAL III NAIVE I NAIVE II NAIVE III OTROS
	FASES DE LA ENFERMEDAD	Es cada uno de los estados sucesivos que se manifiestan en el paciente.	Cada uno de los estados que se manifiestan en el paciente desde portador del VIH hasta la fase SIDA.	Fases de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> Fase VIH Fase SIDA

ANEXO C

Instructivo para el algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM

Resolución Directoral N° 813-200-DG-DIGEMID aprobado de Naranjo *et al.*, 1981 (Lima, 27 de Septiembre del 2000).

A. Criterios de Evolución

a) Secuencia temporal:

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica asignando la siguiente puntuación según los casos.

N°	Descripción	Puntaje
1	COMPATIBLE	(+2)
2	COMPATIBLE PERO NO COHERENTE	(+1)
3	NO HAY INFORMACIÓN	(0)
4	INCOMPATIBLE	(-1)
5	RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO	(+2)

b) Conocimiento previo

N°	Descripción	Puntaje
1	RAM BIEN CONOCIDA	(+2)
2	RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES	(+1)
3	RAM DESCONOCIDA	(0)
4	EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACIÓN	(-1)

c) Efecto del retiro del fármaco

N°	Descripción	Puntaje
1	LA RAM MEJORA	(+2)
2	LA RAM NO MEJORA	(-2)
3	NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA	(+1)
4	NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y RAM MEJORA	(-2)
5	NO HAY INFORMACIÓN	(0)
6	RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	(0)
7	EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA	(+1)
8	EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO	(+1)

d) Efecto de re-exposición al medicamento sospechoso

Nº	Descripción	Puntaje
1	POSITIVA: APARECE LA RAM	(+3)
2	NEGATIVA: NO APARECE LA RAM	(-1)
3	NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACIÓN INSUFICIENTE	(0)
4	RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	(0)
5	REACCIÓN PREVIA SIMILAR	(+1)

e) Existencia de causas alternativas

Nº	Descripción	Puntaje
1	EXPLICACIÓN ALTERNATIVA MAS VEROSÍMIL	(-3)
2	EXPLICACIÓN ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSÍMIL	(-1)
3	NO HAY INFORMACIÓN PARA ESTABLECER UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA	(0)
4	NO HAY INFORMACIÓN SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA	(+1)

f) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad

Nº	Descripción	Puntaje
1	Si hay factores contribuyentes	(+1)
2	No hay o se desconocen	(0)

g) Exploraciones complementarias (Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.)

Nº	Descripción	Puntaje
1	Si hay factores contribuyentes	(+1)
2	No hay o se desconocen	(0)

B) Categorías de algoritmo de causalidad

No clasificada	Falta información
Improbable	< = 0
Condiciona	1 – 3
Posible	4 – 5
Probable	6 – 7
Definida	> = 8

ANEXO D

Ficha de evaluación de la relación de causalidad y gravedad de RAM

DIGEMID CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA	MINISTERIO DE SALUD		
FICHA DE EVALUACIÓN DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE RAM Para ser llenado durante el proceso de evaluación Medicamento(s) sospechoso(s):.....RAM:.....			
N° FICHA:			
Resultado de la Evaluación (Ver Algoritmo e Instructivo)			
A. Criterio de Evaluación	Numero	Puntaje	B. Categorías del Algoritmo de Causalidad
a) Secuencia Temporal			(1) Definida > = 8
b) Conocimiento Previo			(2) Probable 6 – 7
c) Efecto de Retiro del Fármaco			(3) Posible 4 – 5
d) Efecto de Re-exposición al medicamento sospechoso			(4) Improbable < = 0
e) Existencia de Causas Alternativas			(5) Condicional 1 – 3
f) Factores Contribuyentes que favorecen la relación de Causalidad			(6) No Clasificada Falta Información
g) Exploraciones Complementarias			C. Gravedad (1) No Serio
			(2) Serio
			(3) Grave
Puntaje Total			
Evaluador Responsable:			
_____ Firma y Sello			

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia-DIGEMID.

ANEXO E

TARJETA DE CONTROL DE ASISTENCIA Y ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES NUEVOS CON MÁS DE UN AÑO EN TARGA

DIRECCIÓN DE SALUD:..... Nº DE CASO:.....
 ESTABLECIMIENTO DE SALUD:..... Nº DE H. CLINICA:.....
 NOMBRE Y APELLIDO:..... DNI:.....
 EDAD:..... SEXO: M..... F..... TELÉFONO:..... FECHA DE INGRESO A LA TARGA:.....
 DIRECCIÓN:..... DEPARTAMENTO:.....
 CÓDIGO ÚNICO:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ESQUEMA DE TRATAMIENTO:

FECHA:.....

FECHA										
ESTADIO										
CD4										
CARGA VIRAL										
ARV 1	Nº MEDICAMENTOS ENTREGADOS									
	Nº DOSIS TOTAL/DIA									
ARV 2	Nº MEDICAMENTOS ENTREGADOS									
	Nº DOSIS TOTAL/DIA									
ARV 3	Nº MEDICAMENTOS ENTREGADOS									
	Nº DOSIS TOTAL/DIA									
ARV 4	Nº MEDICAMENTOS ENTREGADOS									
	Nº DOSIS TOTAL/DIA									
PESO										
% DE ADHERENCIA										
OBSERVACION										
FIRMA DEL PACIENTE										

FUENTE: ESN-PCITS VIH/SIDA/HOSPITAL "CÉSAR GARAYAR GARCÍA".

ANEXO F

INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: CARACTERIZACIÓN DE LAS RAM's EN PACIENTES CON VIH/SIDA CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DEL HOSPITAL "CÉSAR GARAYAR GARCÍA". IQUITOS, 2012.

INSTITUCIÓN: UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONÍA PERUANA
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

INVESTIGADORAS: Sánchez Braga, Karla Lilian
Viena del Aguila, Janneth Ysabel

FINALIDAD DEL ESTUDIO

El presente estudio busca conocer las características de las reacciones adversas medicamentosas en Pacientes con VIH/SIDA con Tratamiento Antirretroviral del Hospital "César Garayar García" para obtener información de interés farmacológico y estadístico que permitirá adoptar medidas con el objetivo de minimizar los riesgos asociados al uso de antirretrovirales.

PROCEDIMIENTO PARA CON EL PACIENTE

- Se le realizará una encuesta que será confidencial y consiste en algunas preguntas sobre el tratamiento que recibe y si presenta algún malestar.
- Los resultados de esta encuesta lo discutiremos con Usted; dichos resultados serán utilizados en la sustentación de una tesis en la cual no será identificado.
- La información de este estudio quedará en estricta reserva, solo las personas a cargo del estudio podrán ver sus nombres en las fichas que serán destruidas al término del estudio
- Si Usted tuviera alguna duda o incomodidad puede comunicarse con las investigadoras y los asesores de este estudio: Dr. Moisés Sihuincha Maldonado y el Q.F Hugo Miguel Pinto Guerra, quienes le brindarán mayor información.

ANEXO G

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

CARACTERIZACIÓN DE LAS RAM's EN PACIENTES CON VIH/SIDA CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DEL HOSPITAL "CÉSAR GARAYAR GARCÍA". IQUITOS, 2012.

Yo.....

con DNI N°.....habiendo recibido la información necesaria por parte de las investigadoras para participar en el presente estudio me comprometo a responder todas las encuestas y comunicar las molestias (si las tuviera) debido al tratamiento antirretroviral que recibo actualmente durante el tiempo que dure el presente estudio y así culminar con éxito el proceso de investigación emprendido por las investigadoras.

.....
FIRMA DEL PARTICIPANTE
DNI: N°:.....

.....
Janneth Ysabel Viena del Aguila
DNI: 46272439
Responsable de la Investigación

.....
Karla Lilian Sánchez Braga
DNI: 45329472
Responsable de la Investigación

ANEXO H

FICHA DE ENCUESTA

CARACTERIZACIÓN DE LAS RAM's EN PACIENTES CON VIH/SIDA CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DEL HOSPITAL "CÉSAR GARAYAR GARCÍA". IQUITOS, 2012.

N° FICHA

.....

DATOS DEL PACIENTE:

Código del Paciente:.....

Historia Clínica:.....

Sexo:.....

Edad:.....

Talla:

Peso:.....

CD4 basal:.....

Carga Viral basal:.....

Condición del paciente: () Hospitalizado

Fecha:.....

() Ambulatorio

ANTECEDENTES:

*¿Tiene conocimiento si usted es alérgico a algún medicamento, alimento u otros?

- () SÍ (Mencionar alergia)

.....

- () NO

PREGUNTAS:

1. ¿Qué medicamentos antirretrovirales y dosis está recibiendo actualmente?

-
-
-
-

2. ¿Cuánto tiempo está recibiendo el TARGA?

.....

3. ¿Qué medicamentos y/o plantas medicinales recibe adicional al TARGA?

-
-
-

4. ¿Algunas veces ha dejado de tomar el TARGA?

• () SÍ

• () NO

5. ¿Cuánto tiempo ha dejado de tomar el TARGA?

.....

6. ¿Por qué motivo ha dejado de tomar el TARGA?

.....

7. Mencione los malestares que siente luego de tomar el TARGA

a) Dolor de cabeza

c) Vómitos

b) Mareos

d) Náuseas

e) Otros (Mencionar).....

8. ¿Qué tan frecuente siente el malestar?

a) Nunca

b) A veces

c) Siempre

9. ¿Después de tomar el TARGA puede continuar con su rutina normal?

• () SÍ

• () NO

✓ POR QUÉ:

.....

Validado por: Dr. Moisés Guido Sihuincha Maldonado.
Médico infectólogo.
Jefe del área del infectología del Hospital “César Garayar García”.