

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**“EVALUACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS
MEDICAMENTOSAS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
EN PACIENTES CON VIH DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO
DELGADO, AREQUIPA 2005 - 2020”**

Tesis presentada por la Bachiller:

Salas Arana, Michela Caro

Para optar el Título Profesional
de Químico-Farmacéutica

Asesor:

Mg. Guillén Núñez, María Elena

Arequipa - Perú

2021

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FARMACIA Y BIOQUIMICA TITULACIÓN CON TESIS
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 18 de Agosto del 2021

Dictamen: 001102-C-EPFyB-2021

Visto el borrador del expediente 001102, presentado por:

2010190062 - SALAS ARANA MICHELA CARO

Titulado:

*EVALUACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS DEL
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES CON VIH DEL
HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA 2005-2020*

Nuestro dictamen es:

APROBADO

*0432-VELASCO LOZANO GABY JOSEFINA
DICTAMINADOR*



*0909 - CORZO SALAS DE VALDIVIA ANGELICA MAGDALENA
DICTAMINADOR*



*3136 - VERA LOPEZ KARIN JANNET
DICTAMINADOR*



DEDICATORIAS

A Dios, por protegerme en mi salud y alcanzar este logro en mi vida.

A mi mamá Gaby y papá Ernesto, por enseñarme a ser perseverante.

A mis hermanos, por siempre ayudarme en mis dificultades.

A mi tía Aida, por motivarme escucharme y apoyarme.

A mis abuelitos, que partieron al cielo y siempre me brindaron su comprensión.

A todos ellos, muchas gracias.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesora, Dra. María Elena Guillen Núñez, por guiarme en sus comentarios y aportes acertados.

A mis dictaminadoras, Dra. Gaby Velasco Lozano, Dra. Angélica Corzo Salas y Dra. Karin Vera López, por sus valiosas sugerencias para hacer mejor este trabajo.

A la Dra. Carola Jaén Pacheco, QF. Asistente del HRHD del Departamento de Farmacia, por su apoyo para las facilidades y permisos requeridos.

Al Personal de PROCETS del HRHDE por permitirme realizar este trabajo en sus ambientes.

A todas las personas que vieron en mi alguien en quien se puede confiar y valorar.

A todos ellos muchas gracias.....

EPÍGRAFE

“Las oportunidades grandes nacen de haber sabido aprovechar las pequeñas”.

Bill Gates.



RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo, evaluar las características sociodemográficas, esquemas Farmacológicos y causalidad, relacionado a la frecuencia de las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) en el tratamiento antirretroviral en pacientes con Virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa periodo 2005 -2020.

Este trabajo utilizó, un diseño descriptivo de tipo correlacional, retrospectivo y de corte transversal. De 461 Historias Clínicas (HC) revisadas, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, se tomó una muestra aleatoria de 201 HC de pacientes tratados con VIH desde el año 2005 al 2020, donde se obtuvieron los datos de importancia acerca de sus características socio demográficas, evolución del tratamiento y la aparición de RAMs que se observaron en el curso del mismo. Se utilizó como instrumento, una ficha de recolección de datos para la obtención de información de acuerdo a los objetivos propuestos, posteriormente se usó el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna.

Los resultados fueron los siguientes: Edad ($\bar{X} \pm \sigma$): 35.2 $\pm$ 5 años; los porcentajes de frecuencia en orden decreciente fueron: Género masculino: 77.1 %, femenino: 22.9%, estado civil solteros: 78.1 %, conviviente: 14.3%, casado: 5.1%,do: 2.6 %, nivel educativo secundaria: 48.8%, superior: 23.4%, profesional: 21.4%, primaria: 4.5% analfabeto: 2%. Antecedentes de enfermedad crónica previa al inicio del tratamiento antirretroviral: 61.2%. La clase de medicamentos antirretrovirales más usados, fueron los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y dentro de estos el tenofovir 300 mg. Los fármacos con mayor frecuencia de RAMs fueron, Lamivudina [3TC-150mg] y Zidovudina [AZT-300mg], presentes en las combinaciones de tratamiento. Las RAMs más frecuentes fueron: Hepatopatía: 12.68%, hipercolesterolemia: 3.11%, anemia: 7.66% y diarrea: 5.26%. Las RAMs se clasificaron según el algoritmo Karch y Lasagna y se encontró, que la hipertrigliceridemia tuvo una frecuencia de 27 casos como posibles y 16 como condicionales, De 41 casos de dislipidemia, 28 fueron calificados como posibles y 11 como condicionales.

Se concluye que existe una relación concordante con la edad y el número de consultas sin síntomas con la aparición de RAMs; por el contrario, estas no se relacionan con el sexo, enfermedad crónica al inicio del tratamiento, repetición de esquemas de tratamiento y duración de los ciclos de tratamiento.

Palabras Clave: RAMs (Reacciones adversas medicamentosas), HIV (Virus de inmunodeficiencia adquirida), TARGA (Tratamiento antirretroviral de gran actividad).

ABSTRACT

The present Investigation had as objectives, to evaluate the Sociodemographic characteristics, Pharmacological Schemes and Causality, related to the frequency of adverse drug reactions in antiretroviral treatment in HIV patients, of the Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa period 2005 -2020.

This work used a descriptive, correlational, retrospective and cross-sectional design. From 461 medical records obtained, which met the inclusion and exclusion criteria, a random sample of 201 records of patients treated with HIV from 2005 to 2020 was taken, where important data about their socio-demographic characteristics were obtained, evolution of the treatment and the appearance of ADRs that were observed in the course of the same. A data collection sheet was used as an instrument to obtain information according to the proposed objectives, later the causality algorithm of Karch and Lasagna was used.

The results of this present investigation were the following: Average age: 35.2 ± 5 years; The% from highest to lowest frequency were: Male gender: 77.1%, female: 22.9%, Marital status, single: 78.1%, cohabiting: 14.3%, married: 5.1%, widowed: 2.6%, Secondary education level: 48.8%, higher: 23.4%, Professional: 21.4%, primary: 4.5% Illiterate: 2%. History of chronic disease prior to the start of antiretroviral treatment: 61.2%. The most widely used class of antiretroviral drugs were the nucleoside reverse transcriptase inhibitors and within these, tenofovir 300 mg. The drugs with the highest frequency of ADRs were Lamivudine [3TC-150mg] and Zidovudine [AZT-300mg], present in the treatment combinations. The most frequent ADRs were: Liver disease: 12.68%, hypercholesterolemia: 3.11%, anemia: 7.66% and diarrhea: 5.26%. The ADRs were classified according to the Karch and Lasagna algorithm and it was found that hypertriglyceridemia had a frequency of 27 cases as possible and 16 as conditional. Of 41 cases of dyslipidemia, 28 were classified as possible and 11 as conditional.

It is concluded that there is a concordant relationship with age and the number of consultations without symptoms with the appearance of ADRs; on the contrary, these are not related to sex, chronic disease at the beginning of treatment, repetition of treatment regimens and duration of treatment cycles.

Key Words: ADRs (Adverse Drug Reactions), HIV (Acquired Immune Deficiency Virus), HAART (Highly Active Antiretroviral Treatment).

INTRODUCCIÓN

El Programa de control de enfermedades de transmisión sexual y sida (PROCETS) se encuentra en el marco del Plan Estratégico Nacional (2006-2010) que lleva adelante el Programa Prioritario de ITS/Sida bajo la Dirección General de la Salud/Ministerio de Salud Pública y que fue a su vez validado por la Comisión Nacional de Sida (CONASIDA) en el año 2006 y que en la actualidad depende de la Dirección General de la Salud (DIGESA) del Ministerio de Salud del Perú.

En Arequipa específicamente, en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE), este programa se creó en el año 1998, funcionando en las instalaciones como centro de referencia de enfermedades de transmisión sexual (ITS) y sida (VIH). En la actualidad, cuenta con un equipo multidisciplinario, consistente en 3 médicos (Medicina General, de familia y un infectólogo), tres enfermeras, dos psicólogos, una Químico farmacéutica, un biólogo, una técnica de enfermería. Este programa depende del departamento de medicina interna del HRHDE, quien a su vez depende directamente de la dirección general del hospital.

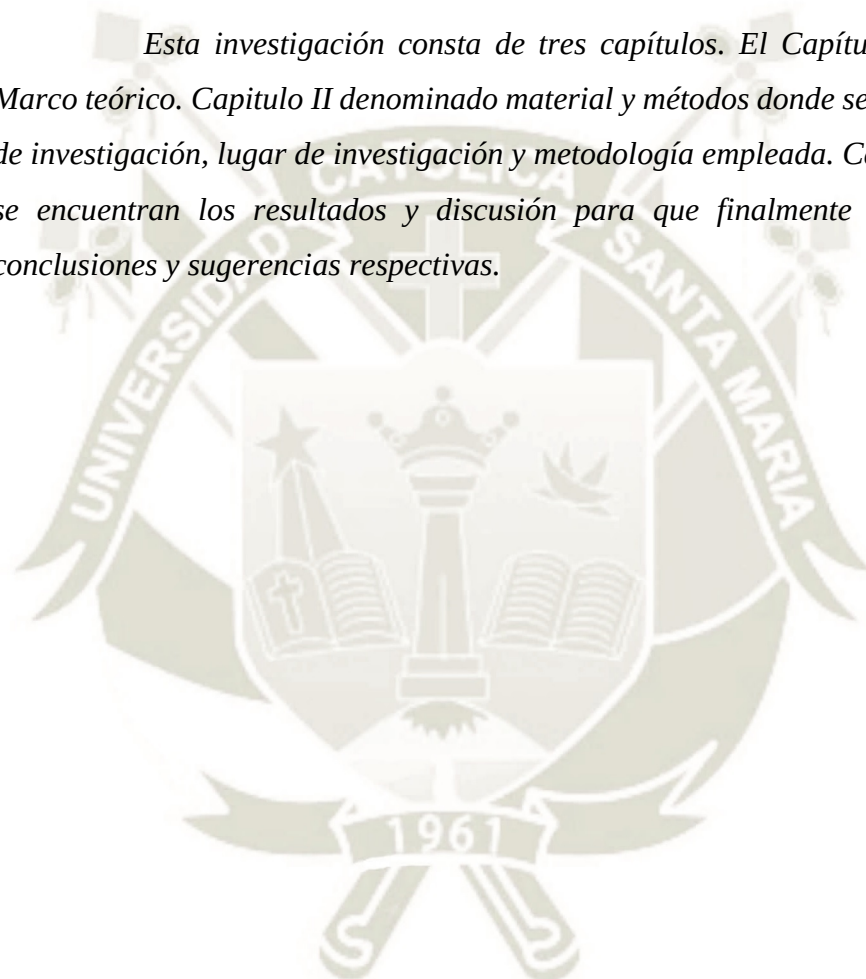
Este trabajo se elaboró, teniendo en cuenta las directivas que se tiene actualizadas, para TARGA (Tratamiento Antirretroviral de gran actividad) aprobados por el ministerio de salud.

El motivo por el cual se elaboró esta investigación, fue para evaluar las RAMs, que se dan en pacientes con VIH. Como se sabe ningún fármaco está exento de efectos indeseables colaterales en el transcurso del tratamiento de enfermedades, ya que, al interactuar entre sí, también interaccionan con otros tejidos y órganos alterando su función. Provocando efectos adversos. Su intensidad y frecuencia variarán, no sólo por cada fármaco utilizado que va en relación con cada individuo.

A veces, los síntomas y signos, se presentan poco después de la administración del fármaco o después de la interrupción de su uso, en tanto que en otras ocasiones, los efectos adversos solo se producen tras una utilización prolongada apareciendo por primera vez incluso meses o años después de haber interrumpido un tratamiento. En consecuencia, prever, evitar, conocer y responder a las RAMs, es uno de los más significativos desafíos y una de las labores más importantes de la práctica clínica.

Los pacientes infectados con VIH, con la finalidad de disminuir la carga viral y evitar el desarrollo del SIDA que los puede conducir a la muerte, tienen que recibir una combinación de medicamentos de por vida, y se ha observado que reciben varias combinaciones de antirretrovirales en distintos periodos. El presente documento de investigación evaluó las reacciones adversas, a través del análisis de la farmacoterapia anti VIH, descrito en 201 historias clínicas de pacientes del programa TARGA del Hospital Honorio Delgado.

Esta investigación consta de tres capítulos. El Capítulo I denominado Marco teórico. Capítulo II denominado material y métodos donde se encuentran: tipo de investigación, lugar de investigación y metodología empleada. Capítulo III, donde se encuentran los resultados y discusión para que finalmente lleguemos a las conclusiones y sugerencias respectivas.



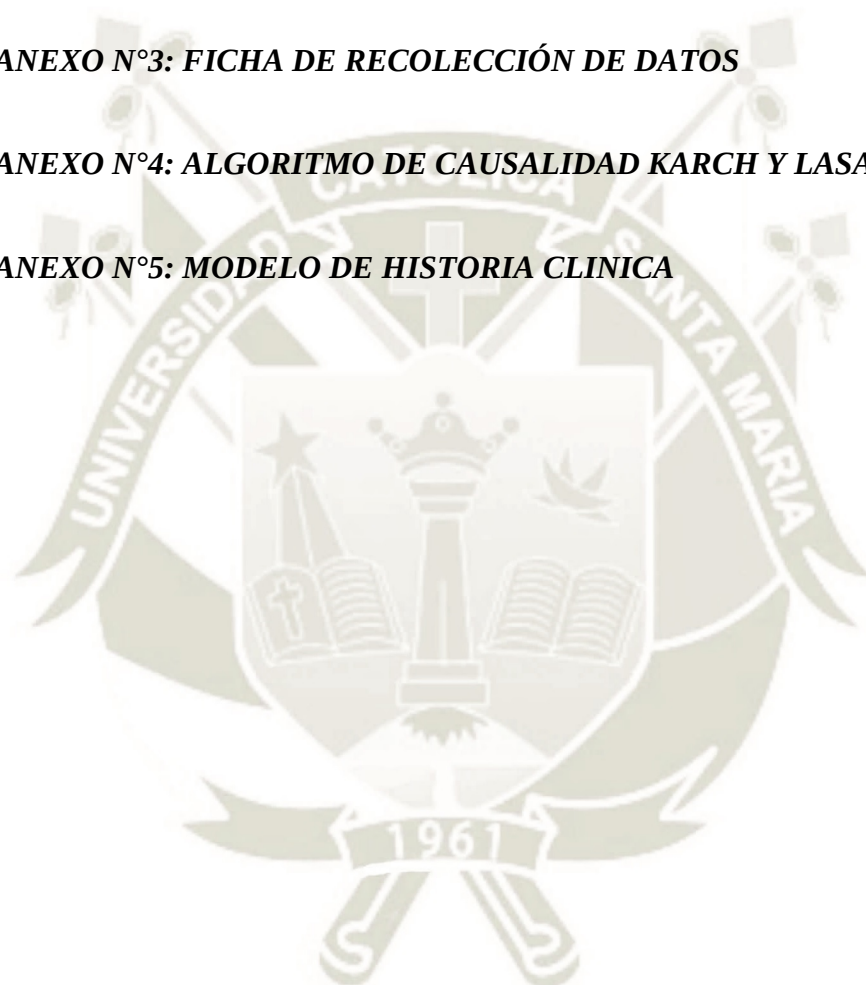
INDICE

RESUMEN	VI
ABSTRACT	VII
INTRODUCCIÓN	VIII
CAPÍTULO I	1
MARCO TEÓRICO	1
OBJETIVOS	2
HIPÓTESIS	3
1. VIRUS DE LA INMUNO DEFICIENCIA ADQUIRIDA	4
1.1. Estructura	4
1.2. Clasificación	5
1.3. Replicación del VIH	5
1.3.1. Acoplamiento a un receptor	5
1.3.2. Denudamiento	6
1.3.3. Transcripción inversa del ARN vírico	7
1.3.4. Integración	7
1.3.5. Transcripción	8
1.3.6. Lanzamiento	8
1.3.7. Ensamblaje y maduración	8
1.4. Patogénesis	8
1.5. Transmisión	9
1.6. Diagnóstico	9
1.7. Tratamiento	10
	X

2. FÁRMACOS ANTIRETROVIRALES	11
2.1. <i>Objetivo de la Farmacoterapia</i>	11
2.2. <i>Clasificación de los antirretrovirales contra el VIH</i>	12
2.2.1. <i>Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI)</i>	12
2.2.2. <i>Inhibidores no nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (NNRTI)</i>	20
2.2.3. <i>Inhibidores de la proteasa (PI)</i>	25
2.2.4. <i>Inhibidores de la fusión</i>	33
2.2.5. <i>Antagonistas del correceptor CCR5</i>	34
2.2.6. <i>Inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI)</i>	34
3. REACCIONES ADVERSAS	37
3.1. <i>Concepto</i>	37
3.2. <i>Clasificación según frecuencia</i>	38
3.3. <i>Clasificación según su mecanismo de generación</i>	38
3.3.1. <i>Reacciones adversas de tipo A</i>	38
3.3.2. <i>Reacciones adversas de tipo B</i>	38
3.3.3. <i>Reacciones adversas tipo C</i>	39
3.3.4. <i>Reacciones adversas tipo D</i>	39
3.3.5. <i>Reacciones adversas tipo E</i>	39
3.3.6. <i>Reacciones adversas tipo F</i>	40
4. FARMACOVIGILANCIA	40
4.1. <i>Concepto</i>	40
5. DATOS COMPARATIVOS	42
CAPÍTULO II	44
MATERIALES Y MÉTODOS	44
1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	45
2. LUGAR DE LA INVESTIGACION	45

3. METODOLOGÍAS	45
3.1. Población	45
3.2. Muestra	45
3.2.1. Criterios de inclusión	45
3.2.2. Criterios de exclusión	46
3.3. Muestreo	46
3.4. Técnica para la recolección de la información	47
3.5. Instrumento de investigación	47
3.6. Proceso para la recolección de la información	47
3.7. Evaluación de la causalidad de las Reacciones adversas	48
3.8. Ética en la investigación	49
3.9. Análisis estadístico	49
CAPÍTULO III	50
RESULTADOS, ANALISIS E INTERPRETACION	50
1. OBTENCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO	51
2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO	52
3. DESCRIPCIÓN DE LA FRECUENCIA Y DURACION DE LOS TRATAMIENTOS RECIBIDOS	59
4. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO Y REACCIONES ADVERSAS	65
DISCUSIÓN GENERAL	97
CONCLUSIONES	103
SUGERENCIAS	105

REFERENCIA	106
ANEXOS	112
ANEXO N°1: AUTORIZACIÓN DE LA DIRECCION DEL HOSPITAL	113
ANEXO N°2: CONSTANCIA DE EJECUCIÓN DE PROYECTO	114
ANEXO N°3: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	115
ANEXO N°4: ALGORITMO DE CAUSALIDAD KARCH Y LASAGNA	117
ANEXO N°5: MODELO DE HISTORIA CLINICA	121



INDICE DE TABLAS

TABLA 1: EDAD DE LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO TARGA.....	52
TABLA 2: GÉNERO DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN TARGA.....	53
TABLA 3: ESTADO CIVIL DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN TARGA.....	54
TABLA 4: GRADO DE INSTRUCCIÓN DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN TARGA....	55
TABLA 5: PRESENCIA DE ENFERMEDAD CRÓNICA AL INICIO DEL TRATAMIENTO TARGA.....	56
TABLA 6: NÚMERO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS INICIALES	57
TABLA 7: TIPO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS INICIALES	58
TABLA 8: NÚMERO DE CONSULTAS POR PACIENTE Y SEGÚN DESCRIPCIÓN EN CADA CONSULTA.....	59
TABLA 9: FRECUENCIA DE CONSULTAS CON DESCRIPCIÓN DE “ASINTOMÁTICO”	61
TABLA 10. NÚMERO Y DURACIÓN (DÍAS) TOTAL DE CICLOS DE TRATAMIENTOS TERAPEUTICOS TARGA.....	61
TABLA 11: CATEGORIZACIÓN DE LA DURACIÓN DE TOTAL DE LOS CICLOS DE TRATAMIENTOS TARGA	63
TABLA 12: DURACIÓN DE CADA CICLO DE TRATAMIENTO (DÍAS) TARGA ADMINISTRADO A LOS PACIENTES.....	64
TABLA 13: NÚMERO DE ESQUEMAS DIFERENTES RECIBIDOS EN LOS CICLOS DE TRATAMIENTO.....	65
TABLA 14: NÚMERO DE HISTORIAS CON REPETICIÓN DE ESQUEMAS DE TRATAMIENTO.....	66
TABLA 15: ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES PRESCRITOS.....	67
TABLA 16: ESQUEMAS DE TRATAMIENTOS Y SU DURACIÓN (DÍAS).....	69
TABLA 17: PRINCIPIOS ACTIVOS DE LOS ESQUEMAS Y SU FRECUENCIA EN LOS CICLOS DE TRATAMIENTO	72
TABLA 18: FRECUENCIA DE TIPOS DE RAMS SEGÚN EL NÚMERO DE HISTORIAS CLÍNICAS ANALIZADAS	73

TABLA 19: REACCIONES ADVERSAS DESCRITAS EN HISTORIAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON TARGA	74
TABLA 20: NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y EL GÉNERO DEL PACIENTE	76
TABLA 21: CHI CUADRADO DEL NÚMERO DE RAMs DESCRITAS Y EL GÉNERO DEL PACIENTE.....	77
TABLA 22: NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y LA EDAD DEL PACIENTE	78
TABLA 23: CHI CUADRADO DEL NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y LA EDAD DEL PACIENTE.....	79
TABLA 24: TIPO DE RELACIÓN DEL NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y LA EDAD DEL PACIENTE	80
TABLA 25: NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD CRÓNICA	81
TABLA 26: CHI CUADRADO DEL NÚMERO DE RAMsS ENCONTRADAS Y LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD CRÓNICA.....	82
TABLA 27: NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y LA FRECUENCIA DE REPETICIÓN DE ESQUEMAS.....	83
TABLA 28 : CHI CUADRADO DEL NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y LA FRECUENCIA DE REPETICIÓN DE ESQUEMAS	84
TABLA 29: NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y LA FRECUENCIA DE CONSULTAS “ASINTOMÁTICO”	85
TABLA 30: CHI CUADRADO DEL NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y LA FRECUENCIA DE CONSULTAS “ASINTOMÁTICO”	86
TABLA 31: TIPO DE RELACIÓN DEL NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y LA FRECUENCIA DE CONSULTAS “ASINTOMÁTICO”	87
TABLA 32: NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y DURACIÓN DE LOS CICLOS DE TRATAMIENTOS.....	88
TABLA 33: CHI CUADRADO DEL NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y DURACIÓN DE LOS CICLOS DE TRATAMIENTOS.....	89
TABLA 34: FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS Y PRINCIPIOS ACTIVOS RELACIONADOS	90

TABLA 35: EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD SEGÚN EL ALGORITMO KACH Y LASAGNA.....	92
--	----

TABLA 36: FRECUENCIAS TOTALES DE LOS RESULTADOS DE CAUSALIDAD PARA CADA RAM.....	95
--	----



INDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: CONTINUIDAD DE LA ATENCIÓN DEL VIH, AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE, 2018 REFERENCIA.....	42
GRÁFICO 2: PORCENTAJE DE HOMBRES Y MUJERES (15+) EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR), AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE, 2015-2018.....	42
GRÁFICO 3: CASOS DE INFECCIÓN POR VIH Y POR CASOS DE SIDA NOTIFICADOS, SEGÚN AÑO DE DIAGNÓSTICO. PERÚ, 1983 -2020.....	43
GRÁFICO 4: GRAFICO ACUMULADA DE CASOS VIH NOTIFICADOS POR DEPARTAMENTO, PERÚ 2001-2020.	43
GRÁFICO 5: EDAD DE LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO TARGA.....	52
GRÁFICO 6: GÉNERO DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN TARGA.....	53
GRÁFICO 7: ESTADO CIVIL DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN TARGA.....	54
GRÁFICO 8: GRADO DE INSTRUCCIÓN DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN TARGA55	
GRÁFICO 9: PRESENCIA DE ENFERMEDAD CRÓNICA AL INICIO DEL TRATAMIENTO TARGA.....	56
GRÁFICO 10: NÚMERO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS INICIALES.....	57
GRÁFICO 11: NÚMERO DE CONSULTAS POR PACIENTE Y SEGÚN DESCRIPCIÓN EN CADA CONSULTA.....	60
GRÁFICO 12: NÚMERO Y DURACIÓN (DÍAS) TOTAL DE CICLOS DE TRATAMIENTOS TARGA.....	62
GRÁFICO 13: CATEGORIZACIÓN DE LA DURACIÓN DE TOTAL DE LOS CICLOS DE TRATAMIENTOS TARGA.....	63
GRÁFICO 14: NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y EL GÉNERO DEL PACIENTE ...	76
GRÁFICO 15: NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y LA EDAD DEL PACIENTE	78
GRÁFICO 16: NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD CRÓNICA	81
GRÁFICO 17: NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y LA FRECUENCIA DE REPETICIÓN DE ESQUEMAS.....	83
GRÁFICO 18: NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y LA FRECUENCIA DE CONSULTAS “ASINTOMÁTICO”.....	85

GRÁFICO 19: NÚMERO DE RAMs ENCONTRADAS Y DURACIÓN DE LOS CICLOS DE
TRATAMIENTOS..... 88

GRÁFICO 20: RELACIÓN DE RAMs..... 94





CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

OBJETIVOS

Objetivo general

- *Evaluar las reacciones adversas medicamentosas del tratamiento antirretroviral, en pacientes con VIH del Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa en el periodo 2005 al 2020.*

Objetivos Específicos

- *Obtener una muestra representativa y describir las características sociodemográficas de los pacientes con VIH del Hospital Honorio Delgado Espinoza a partir de sus historias clínicas.*
- *Describir los esquemas terapéuticos antirretrovirales, administrados a los pacientes con VIH del Hospital Honorio Delgado Espinoza a partir de sus historias clínicas.*
- *Relacionar la frecuencia de RAMs, con las características sociodemográficas en pacientes con VIH del Hospital Honorio Delgado Espinoza a partir de sus historias clínicas.*
- *Evaluar la causalidad de las RAMs con los esquemas terapéuticos antirretrovirales, administrados a los pacientes con VIH del Hospital Honorio Delgado Espinoza a partir de sus historias clínicas.*

HIPÓTESIS

Dado que el tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH, consiste en la administración de varios medicamentos por periodos prolongados, es probable que se manifiesten diversas reacciones adversas, que tiene relación con el tipo de medicamentos usados, edad, sexo, grado de instrucción y duración del tratamiento.



1. VIRUS DE LA INMUNO DEFICIENCIA ADQUIRIDA

Actualmente el HIV es agrupado dentro del género Lentivirus, al cual pertenecen diversos retrovirus animales, entre los que se encuentran – entre otros – los virus de la inmunodeficiencia simiana y felina (SIV y FIV) y el de la anemia perniciosa infecciosa equina (EIAV). Hasta el momento han sido descritos dos tipos del virus de la inmunodeficiencia humana, el HIV-1 y el HIV-2. Ambos se asocian al SIDA, pero las infecciones por el HIV-1 se encuentran ampliamente difundidas a nivel mundial, mientras que las infecciones por el HIV-2, descubierto en 1985, se encuentran circunscriptas a la región de África Occidental, al sur del Sahara, presentando sólo casos esporádicos en el resto del mundo (3).

1.1. Estructura

Todos los retrovirus son sorprendentemente similares en su composición y estructura básicas. Se describe la estructura del VIH-1. El tamaño del virión es de cerca de 100 nm de diámetro y, debido a que contiene dos copias del genoma RNA, es diploide. El genoma RNA se encuentra cubierto por una proteína de nucleocápside (NC) y los complejos RNA-proteína están encerrados en una cápside (CA, también llamada p24) compuesta de múltiples subunidades. Al igual que todos los virus con envoltura, la membrana se adquiere al gemar de la célula hospedadora, pero las glucoproteínas de la superficie (SU, también llamada gp120) y de la transmembrana (TM, también llamada gp41) que se encuentran en la envoltura son el producto de la codificación viral. Entre la cápside y la envoltura, se encuentra la proteína de matriz (MA, o p17). El núcleo del virión contiene tres proteínas virus-específicas (enzimas) esenciales para la replicación viral; transcriptasa inversa (TI), proteasa (PR) e integrasa (IN). Algunos retrovirus, incluyendo el HTLV y el VIH, codifican proteínas reguladoras y accesorias adicionales. Con base en la secuencia SU gp120, el VIH-1 puede ser T-linfotrópico (X4), macrófago-trópico (R5), o ambos X4/R5 (tropismo dual) (4).

1.2. Clasificación

Se conocen dos tipos diferentes de virus de sida humano: VIH-1 y VIH-2. Ambos se diferencian por características de la organización de su genoma, y las relaciones filogenéticas (evolutivas), con otros Lentivirus de primates. La divergencia en secuencias entre los dos tipos de virus rebasa 50 por ciento. Con base en las secuencias del gen en, el VIH-1 abarca tres grupos virales diferentes (M, N y O); el grupo M, es el predominante e incluye como mínimo 11 subtipos o “clados” (A-K). También se han identificado formas recombinantes de virus en la circulación de seres humanos en diferentes regiones geográficas. En forma similar, se han detectado ocho subtipos de VIH-2 (A-H); dentro de cada subtipo existe una gran variabilidad, y los clados genéticos no parecen corresponder con los grupos serotípicos de neutralización y no hay pruebas de que difieran las características biológicas o patogenicidad de los subtipos (5).

El VIH-2, está relacionado con un virus endémico de una especie de monos, el mangabeys hollín, que se encuentra en el oeste de África. Esta cepa no se encuentra a menudo fuera de África. Es menos patógeno que el VIH-1, y las personas que contraen esta infección, a menudo viven de forma asintomática durante períodos prolongados de tiempo (6).

1.3. Replicación del VIH

1.3.1. Acoplamiento a un receptor

Las proteínas involucradas en la unión al receptor CD4, son las presentes en la superficie de la partícula viral: la gp120 y la gp41. El ciclo de replicación se inicia por la unión de la gp120 a un receptor específico, (la proteína CD4) presente en la membrana celular de las células blanco. El virus infecta las células que presentan en su superficie receptores (CD4), y correceptores específicos receptor de β quimioquina (CCR5) o receptor-4 de quimioquinas de tipo CXC (CXCR4). Los receptores y correceptores comparten sitios específicos de localización celular y se expresan en las denominadas balsas lipídicas (lipid rafts). El VIH infecta primordialmente linfocitos T CD4⁺ y macrófagos, aunque el receptor también se

encuentra en monocitos, células leucocitarias dendríticas, células de Langerhans, megacariocitos, y probablemente células gliales del sistema nervioso central (7).

Cuando estas moléculas se unen a los receptores, se inicia una cascada de cambios conformacionales, que finalizan con la fusión de las membranas viral y celular. Los correceptores, funcionan como receptores de citoquinas involucradas en procesos de quimio atracción (quimioquinas). Los correceptores más importantes son los receptores de quimioquinas CCR5 y CXCR4. El correceptor CCR5 es expresado en monocitos y linfocitos y media la entrada de virus no formador de sincicio o cepas virales R5 o monocitotrópica. El correceptor CXCR4, es expresado sólo en linfocitos T, y media la entrada de cepas virales formadoras de sincicio o cepas X4. Otros receptores menos importantes y que han sido involucrados in vitro son los receptores CCR2 y CCR3. La identificación de correceptores, explica los hallazgos in vitro en los que la infección VIH monocitotrópica, puede ser inhibida por quimioquinas quimio tácticas como RANTES (por Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted o CCL5), MIP1 α (por Macrophage Inflammatory Protein α o CCL3) y MIP1 β (por Macrophage Inflammatory Protein β o CCL4); estas proteínas son producidas por linfocitos T CD8+ y actúan sobre los receptores de quimioquinas. Se han podido encontrar células carentes de receptor CD4+ y que son infectadas por el VIH; se sugieren, por tanto, rutas alternas de infección, pero su papel biológico no es muy claro. Las células dendríticas y células de Langerhans, presentes en la mucosa genital expresan una adhesina no integrina, el receptor DC-SIGN que tiene una gran afinidad por los trímeros de gp120, estos receptores median la adhesión del virus y su transferencia a células permisivas, este proceso se denomina transinfección (7).

1.3.2. Denudamiento

El mecanismo por el cual un retrovirus entra en una célula es uno de los aspectos del ciclo de vida viral más desconocido, aunque se conoce que el denudamiento es parcial. Dado que aún no existe un modelo estructural adecuado para la glicoproteína codificada por el gen env, y considerando que la relación viriones infectivos/viriones totales es muy baja (hecho que sugiere que la gran mayoría de los eventos infecciosos son no productivos), sólo es posible valerse de evidencia indirecta para inferir un eventual mecanismo de penetración. Luego de la

unión de la gpl20 a su receptor, la envoltura viral y la membrana celular se fusionan y de esta manera, se libera el core dentro del citoplasma. Al igual que otros virus envueltos, la internalización parece ocurrir a través del proceso de endocitosis, mediada por el receptor, seguido de la fusión de la envoltura viral y la membrana del endosoma, posiblemente provocada por el habitualmente bajo pH del contenido endosomal. Se sabe poco acerca de cómo ocurre el proceso de fusión. Probablemente este paso está mediado por aminoácidos hidrofóbicos de la región amino-terminal de la proteína TM (8).

1.3.3. Transcripción inversa del ARN vírico

Después de ingresar en la célula hospedera, el ARN del VIH no se traduce de forma inmediata. En su lugar, es utilizado como plantilla para la síntesis de ADN vírico por la transcriptasa inversa, un ADN polimerasa dependiente de ARN que ingresa en las células hospederas como parte de la nucleocápside vírica. Un ARN de transferencia de la célula hospedera (ARNt), se liga mediante uniones de hidrógeno, a un sitio específico en cada molécula de ARN vírico, donde funciona como cebador para el inicio de la transcripción inversa. Este proceso tiene lugar en el citoplasma. La transcriptasa inversa vírica, primero sintetiza una molécula híbrida de ADN-ARN y después, su actividad ARNasa degrada la molécula de ARN parental, mientras sintetiza la segunda cadena de ADN. Este proceso ocasiona la duplicación de los extremos para formar RTL. La molécula lineal resultante de ADN bicatenario es el provirus. Las RTL en cada extremo del provirus contienen secuencias promotoras y potenciadoras que controlan la expresión del ADN vírico. Debido a que la enzima transcriptasa inversa no tiene capacidad de lectura y corrección, a menudo se producen errores durante la conversión del ARN genómico en el provirus del ADN. Este proceso propenso a errores, origina de una a tres mutaciones por cada partícula de virus recién sintetizada (9).

1.3.4. Integración

La función de la enzima “integrasa” del VIH que está presente en el núcleo de la célula huésped, es integrar el ADN viral con el ADN de la célula CD4+

infectada/diana que conduce a la generación de provirus. Este paso es un paso no reversible. Una vez que ocurre la integración del ARN viral con el ADN del huésped, la célula huésped se infecta por el resto de su vida (10).

1.3.5. Transcripción

El ADN proviral integrado, se transcribe con la ayuda de la enzima ARN polimerasa, lo que resulta en numerosas copias de ARN viral y ARNm virales que luego se liberan en el protoplasma de la célula huésped (10).

1.3.6. Lanzamiento

Dos moléculas de ARN genómico, moléculas de ARNt y varios polipéptidos virales brotan de la membrana citoplasmática del huésped, para formar un virión inmaduro (11).

1.3.7. Ensamblaje y maduración

Los VIH de los brotes de una célula no son virulentos porque su cápside no es completamente funcional y la transcriptasa inversa está inactiva. La proteasa, una enzima viral empaquetada en el virión, escinde el polipéptido grande para liberar transcriptasa inversa y capsómeros. Esta acción de la proteasa, que ocurre solo después de que el virus ha brotado de la célula, permite la maduración final de la cápside viral. El VIH ahora está activo (11).

1.4. Patogénesis

El virus infecta principalmente a las células con un receptor CD4 (por ejemplo, células T y macrófagos). La replicación viral, produce un agotamiento progresivo de las células T y una disminución de la inmunidad mediada por células. Diferentes cepas de virus muestran diferentes afinidades para las células que expresan receptores de quimioquinas particulares. Al carecer de ayuda de células T, la función de células B también se reduce. El VIH causa daño a las células neuronales y estimula

la liberación de citoquinas, que también puede causar daño neurológico. Muchos de los signos clínicos del SIDA son causados por infecciones secundarias, que ocurren cuando el recuento de CD4 disminuye (12).

1.5. Transmisión

La transmisión del VIH se produce principalmente a través de dos formas de contacto: las relaciones sexuales y la transferencia de sangre o productos sanguíneos. Los bebés también pueden infectarse antes o durante el nacimiento, así como a través de la lactancia materna. El modo de transmisión es similar al del virus de la hepatitis B, excepto que el virus del SIDA no sobrevive tanto tiempo fuera del huésped y es mucho más sensible al calor y los desinfectantes. Además, el VIH no se transmite a través de la saliva, como puede ser la hepatitis B. Los trabajadores de la salud deben ser conscientes de que los líquidos con los que pueden entrar en contacto durante el parto o los procedimientos invasivos también pueden transmitir el virus. Estos son líquido amniótico, líquido sinovial y líquido cefalorraquídeo. El semen y las secreciones vaginales, también albergan virus libres y glóbulos blancos infectados; por lo tanto, son factores significativos en la transmisión sexual. El virus se puede aislar de la orina, las lágrimas, el sudor y la saliva en el laboratorio, pero en cantidades tan pequeñas que estos fluidos no se consideran fuentes de infección. Debido a que la leche materna contiene un número significativo de leucocitos, los recién nacidos que han escapado de la infección antes y durante el nacimiento aún pueden infectarse a través de la lactancia (13).

1.6. Diagnóstico

Se diagnostica que una persona tiene infección por VIH, si ha dado positivo en una serie de pruebas para detectar el virus de la inmunodeficiencia humana. Este diagnóstico no es lo mismo que tener SIDA. La mayoría de las pruebas virales se basan en la detección de anticuerpos específicos del virus en suero u otros fluidos, lo que permite la detección rápida y económica de un gran número de muestras. Las pruebas generalmente se realizan en dos niveles. Las pruebas de detección iniciales incluyen el ELISA más antiguo y la aglutinación de látex más nueva

y las pruebas rápidas de anticuerpos. La ventaja de estas pruebas es que los resultados están disponibles en cuestión de minutos en lugar de días a semanas previamente requeridos para la devolución de los resultados de las pruebas ELISA. Aunque las pruebas aprobadas que acabamos de describir son en gran medida precisas, alrededor del 1% de los resultados son falsos positivos, y siempre requieren seguimiento con una prueba más específica llamada análisis de Western blot. Esta prueba detecta varios anticuerpos anti-VIH diferentes y generalmente puede descartar resultados falsos positivos. Otra inexactitud puede ser resultados falsos negativos, que se producen cuando se realiza la prueba antes de la aparición de anticuerpos detectables, un período llamado ventana. Para descartar esta posibilidad, las personas que dan resultados negativos, pero están en algún riesgo de exposición deben ser analizadas por segunda vez, 3 a 6 meses después. La sangre y los productos sanguíneos a veces se realizan pruebas para detectar antígenos del VIH (en lugar de anticuerpos contra el VIH) para determinar si una prueba es posiblemente un falso negativo. Para muchos pacientes con SIDA, es necesario verificar las cargas virales para controlar la efectividad de los medicamentos (14).

1.7. Tratamiento

El desarrollo de terapias efectivas para el VIH, ha transformado esta enfermedad en una enfermedad crónica tratable. El tratamiento para el VIH, la llamada terapia retroviral altamente activa (TARGA), generalmente consiste en tres antirretrovirales diferentes de al menos dos clases diferentes. Estos medicamentos deben tomarse de por vida para mantener la supresión viral. El uso de medicamentos de diferentes clases reduce el riesgo de aparición temprana de resistencia. Con el descubrimiento de nuevos medicamentos, los antirretrovirales se han vuelto más fáciles de tolerar con una menor carga de píldoras, pocos efectos secundarios e incluso una vez al día. Sigue habiendo mucho debate sobre los beneficios de comenzar la terapia temprano, con algunos lugares en el mundo desarrollado que ofrecen terapia independientemente del recuento de CD4. El desarrollo de la resistencia es un obstáculo importante para la terapia a largo plazo con TARGA. Los virus con resistencia a los medicamentos son el resultado de la interacción entre la diversidad viral del VIH, la tasa de replicación del VIH y la presión selectiva de los

medicamentos. Los que están en mayor riesgo son aquellos que son poco adherentes a sus medicamentos, mientras que la resistencia transmitida se produce cuando el virus resistente a los medicamentos infecta a otro, por ejemplo, un bebé de una madre con resistencia a los medicamentos. Se han identificado mutaciones específicas o grupos de mutaciones que se asocian con resistencia a fármacos específicos, por ejemplo, TAM (mutaciones análogas de la timidina) que causan resistencia a AZT y otros análogos de la timidina. Los efectos secundarios cardiovasculares de la medicación son motivo de preocupación creciente: accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos, perfil lipídico anormal y diabetes potencialmente problemáticos en aquellos que han estado en terapia a largo plazo (15).

2. FÁRMACOS ANTIRETROVIRALES

2.1. Objetivo de la Farmacoterapia

Cuando el VIH ingresa al torrente sanguíneo a través de cualquiera de las vías de transmisión, es atraído por linfocitos que han madurado en el timo y llevan receptores CD4 en su superficie. El VIH se une al receptor de la célula CD4, a través de su cubierta externa de la glicoproteína (gp 120) y entra en el citoplasma del linfocito, donde arroja su capa externa, envoltura ARN viral y su única enzima transcriptasa inversa. Esta enzima se activa y facilita la conversión de ARN en ADN de provirus. Este ADN proviral, entonces crea su propia imagen especular y con la ayuda de otra enzima integrasa, se integra con el genoma de la célula huésped y se convierte en una parte integral de la célula huésped. Esta copia de ADN ingresa al núcleo de las células infectadas se multiplica y produce ARN mensajero, junto con la multiplicación del núcleo de la célula huésped y siempre es inmunológicamente activo. El ARN del mensajero dirige la producción de nuevas partículas virales que se forman en pequeños viriones con la ayuda de otra enzima, la proteasa. Estos pequeños viriones brotan de la célula huésped y afectan a otras células que portan el receptor CD4. Por lo tanto, cada célula huésped infectada se convierte en una "fábrica" de VIH que produce miles de millones de virus. La enzima transcriptasa inversa domina el ARN genómico. Si una copia del ADN del provirus no se hace rápidamente, la replicación viral se detiene. Dado que la enzima transcriptasa inversa existe solo en el VIH, los medicamentos que inhiben esta enzima afectarán al virus sin afectar las

células huéspedes normales. Por estas razones, la transcriptasa inversa sigue siendo el objetivo principal de los fármacos utilizados en la terapia antirretroviral (16).

2.2. Clasificación de los antirretrovirales contra el VIH

2.2.1. Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI)

Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa tienen una alta afinidad por la enzima transcriptasa inversa y están integrados junto a ella en la cadena del ADN viral, causando la terminación prematura de la cadena. Mientras que todos los inhibidores de la transcriptasa inversa del nucleósido requieren la activación por las enzimas del huésped a trifosfatos antes de la incorporación en la cadena del ADN, tenofovir (como el único análogo nucleótido), es único en requerir solamente dos fosforilaciones para la activación (17).

2.2.1.1. Abacavir

Abacavir trabaja sinérgicamente con lamivudina y zidovudina (18).

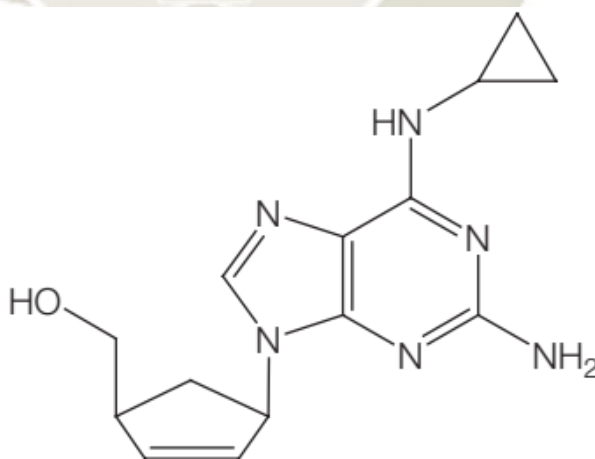


FIGURA 1

NOMBRE: (1S, 4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)- 9H-purina-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol sulfato (sal).

FUENTE: (19) Brunton LL. Googman & Gilman . Décimotercera ed.

2.2.1.1.1. Farmacodinamia

El Abacavir es el único antirretroviral aprobado que es activo como análogo de guanosina. Se fosforila secuencialmente en la célula huésped al carbovir 5'-trifosfato, que termina el alargamiento del DNA proviral porque se incorpora mediante transcriptasa inversa en el DNA naciente pero carece de un grupo 3'-hidroxilo (19).

2.2.1.1.2. Farmacocinética

Su biodisponibilidad oral es del 80% y se elimina principalmente en forma de metabolitos. El $t_{1/2}$ plasmático es de 1 a 1,5 horas, pero el $t_{1/2}$ intracelular de su metabolito activo es > 12 horas (20). Dado que el fármaco es metabolizado por la alcohol deshidrogenasa, los niveles séricos de Abacavir, pueden aumentar con la ingestión combinada de alcohol (es decir, etanol). Los niveles en el líquido cefalorraquídeo se aproximan a un tercio de los del plasma. El Abacavir es uno de los agentes NRTI recomendados para su uso en el embarazo (21).

2.2.1.1.3. RAMs

El perfil de efectos adversos es similar al de otros inhibidores de la transcriptasa inversa, pero tiene la desafortunada tendencia a causar reacciones de hipersensibilidad graves (18). Generalmente, los síntomas aparecen en las primeras 6 semanas y muy a menudo incluyeron fiebre, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal), rash, y letargo o malestar. Otros síntomas pueden incluir mialgia, artralgias, edema y parestesia; los hallazgos físicos pueden incluir linfadenopatía y en forma ocasional, lesiones de las membranas mucosas (conjuntivitis y ulceración de la boca) e hipotensión. Las alteraciones de laboratorio incluyen elevación de las pruebas de la función hepática o creatina-fosfocinasa, o linfopenia (22).

2.2.1.2. Emtricitabina

La emtricitabina, es un análogo sintético de la citosina. No se recomienda como monoterapia, sino como parte de la terapia farmacológica antiviral combinada (18).

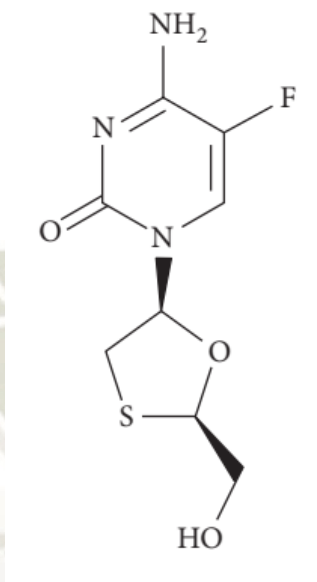


FIGURA 2.

NOMBRE (IUPAC) sistemático: 5-fluoro-1-[(2S, 5R)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolano-5-il] citosina

FUENTE (25). Tripathi K. Essentials of Medical Pharmacology. 7th ed.

2.2.1.2.1. Farmacodinamia

Es un análogo fluorado de la citidina, que es convertido intracelularmente por las quinasas celulares en su trifosfato, que actúa como inhibidor de la transcriptasa reversa del VIH (23).

2.2.1.2.2. Farmacocinética

La emtricitabina se absorbe bien por vía oral, se metaboliza poco y se excreta en gran medida sin cambios por el riñón con un $t_{1/2}$ de 10 horas. Sin embargo, el $t_{1/2}$ intracelular del trifosfato activo es mucho más larga (-40 horas), lo que permite la dosificación una vez al día (23).

2.2.1.2.3. RAMs

Los efectos adversos comunes incluyen acidosis láctica, hepatotoxicidad, trastornos gastrointestinales, lipodistrofia, dolores de cabeza e hiperpigmentación de la piel (15). Los efectos adversos más frecuentes asociados con los regímenes antirretrovirales que contienen emtricitabina son dolor de cabeza, diarrea y náuseas; la decoloración hiperpigmentada de la piel, es muy frecuente en niños y en adultos. Otros efectos adversos comunes incluyen dolor abdominal, vómitos, dispepsia, sueños anormales, astenia, mareos, insomnio, dolor, reacciones alérgicas en la piel, prurito, erupciones cutáneas y urticaria. Los resultados anormales de las pruebas de laboratorio asociados con los regímenes que contienen emtricitabina incluyen hiperbilirrubinemia, aumento de la lipasa sérica, la amilasa pancreática, y aumento de las enzimas hepáticas (22).

2.2.1.3. Lamivudina

Lamivudina (3TC) es un nucleósido con potente actividad antirretroviral que es extremadamente bien tolerado. La mayor dificultad con 3TC, radica en la rápida velocidad a la que surgen aislamientos virales con susceptibilidad reducida a 3TC tanto in vitro como in vivo, si el fármaco no se usa en combinaciones que suprimen el ARN viral por debajo de los límites de detectabilidad en el suero. La mutación inducida por 3TC en la posición 184 de la transcriptasa inversa, sensibiliza el virus a AZT y tenofovir. Este aspecto, junto con la excelente tolerabilidad del fármaco, ha dado lugar a un uso generalizado del fármaco en regímenes de combinación, especialmente aquellos que contienen zidovudina o tenofovir que permiten aprovechar esta interacción de resistencia (24).

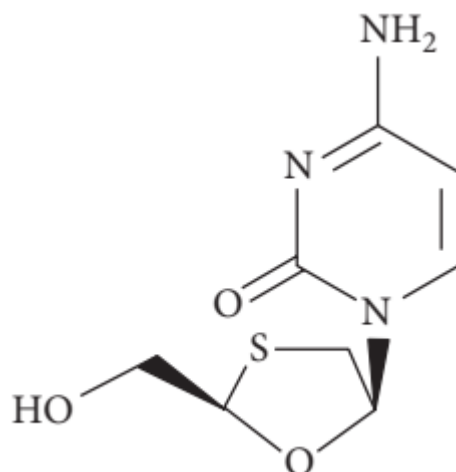


FIGURA 3

NOMBRE (IUPAC) sistemático: 4-amino-1-[(2R, 5S)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-1,2-dihidropirimidin-2-ona

FUENTE (20) Tripathi K. *Essentials of Medical Pharmacology*. 8th ed.

2.2.1.3.1. Farmacodinamia

Este análogo de desoxicitidina, se fosforila intracelularmente e inhibe la transcriptasa inversa del VIH y la ADN polimerasa del VHB. Su incorporación al ADN viral da como resultado la terminación de la cadena. La mayoría de las ADN polimerasas humanas no se ven afectadas y la toxicidad sistémica de 3TC es baja. La mutación puntual en la transcriptasa inversa del VIH y la polimerasa del ADN del VHB da lugar a una rápida resistencia a la lamivudina (20).

2.2.1.3.2. Farmacocinética

La biodisponibilidad oral de 3TC es alta y el $t_{1/2}$ plasmático más largo (6-8 horas). El $t_{1/2}$ intracelular es aún más largo (> 12 hr). Se excreta principalmente sin cambios en la orina y se puede emplear en pacientes con insuficiencia hepática (20).

2.2.1.3.3. RAMs

Las principales reacciones secundarias atribuibles al medicamento son neurotoxicidad (neuropatía periférica), pancreatitis y hepatitis. Otros efectos

mencionados son cefalea, náuseas, diarrea, erupción cutánea y dolor muscular. También se han notificado anomalías metabólicas como: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia (22).

2.2.1.4. Estavudina

La Estavudina es un análogo sintético de la timidina que está activo in vitro contra el VIH-1 y el VIH-2. La Estavudina está aprobada para su uso en adultos y niños infectados por el VIH, incluidos los recién nacidos. Este medicamento ya no se prescribe de manera amplia, debido a la disponibilidad de agentes con menos toxicidad (19).

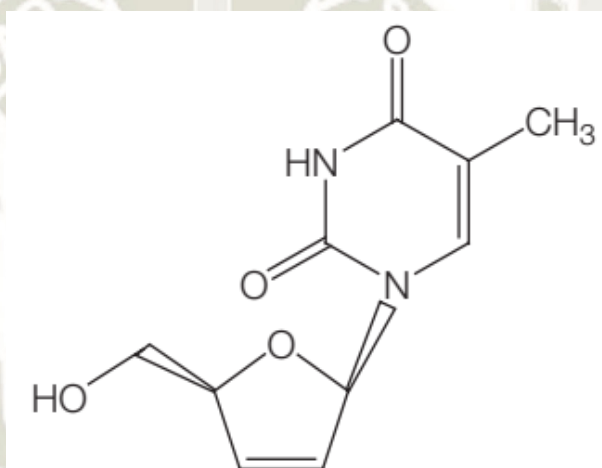


FIGURA 4.

NOMBRE (IUPAC) sistemático: 2'3'-didehidro-3'deoxitimidina

FUENTE: (17) Bennet PN.Brown MJ.Clinical pahrmacology 9 edición.

2.2.1.4.1. Farmacodinamia

La Estavudina (d4T) inhibe la transcriptasa inversa, al competir con el sustrato natural deoxitimidina trifosfato, y adicionalmente se incorpora en el ADN viral, causando la terminación del alargamiento de la cadena (17).

2.2.1.4.2. Farmacocinética

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad que no es modificada por la presencia de alimentos. Se distribuye ampliamente por el organismo y atraviesa la barrera placentaria, alcanzando en sangre fetal hasta un 77% de los niveles maternos. En el LCR alcanza el 10-40% de la concentración plasmática. Se elimina hasta un 40-45% como fármaco activo por el riñón (filtrado glomerular y secreción tubular), y el resto se metaboliza por otras vías. Su $t_{1/2}$ intracelular es de 3,5 h, mayor que la plasmática (1-1,6 h), lo que permite su administración cada 12 h (26).

2.2.1.4.3. RAMs

La lipoatrofia, problemática ha limitado su uso por la mayoría de las autoridades fuera del mundo en desarrollo. Se notifica toxicidad hepática y pancreatitis, y puede producirse una neuropatía periférica relacionada con la dosis, todo probablemente relacionado con la toxicidad mitocondrial. La Estavudina se asocia con mayor frecuencia con acidosis láctica que otros análogos de nucleósidos (17). La acidosis láctica y la esteatosis hepática se asocian con el uso de estavudina y pueden ser más comunes cuando se combinan estavudina y didanosina. También se han notificado anomalías metabólicas como la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia (22).

2.2.1.5. Tenofovir disoproxil fumarato

El tenofovir disoproxil fumarato (TDF), es un profármaco del tenofovir (antes PMPA). Es un análogo nucleótido acíclico de la adenina nucleósido monofosfato, el primer análogo «nucleótido» comercializado. Es activo frente a VIH-1, VIH-2 y otros retrovirus (26).

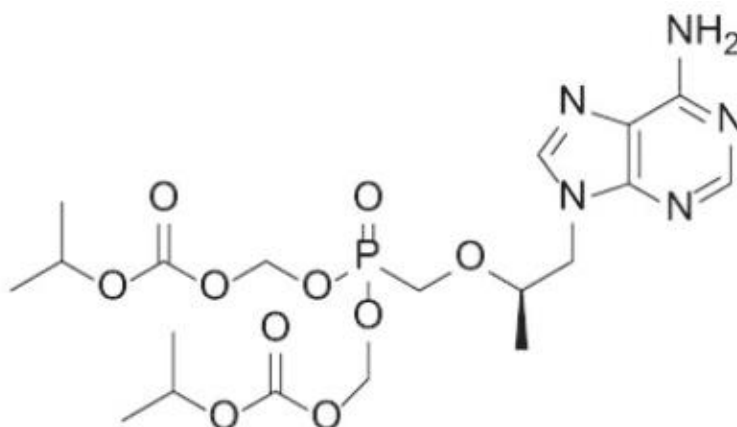


FIGURA 5.

NOMBRE (IUPAC) sistemático: 9-(2-Phosphonyl-methoxypropyl) adenine (PMPA)

FUENTE: (19). Brunton LL. Googman & Gilman Décimotercera ed.

2.2.1.5.1 Farmacodinamia

El tenofovir disoproxilo es hidrolizado rápidamente a tenofovir, que es fosforilado por las cinasas celulares a su metabolito activo, el tenofovir difosfato, que en realidad es un trifosfato: el fármaco original es un monofosfato (19).

2.2.1.5.2 Farmacocinética

Su farmacocinética no se encuentra afectada por la dosificación repetida y su biodisponibilidad oral sólo aumenta cuando se administra junto con alimentos de alto contenido graso. Su unión a las proteínas plasmáticas es menor a 7,2%. Ni tenofovir disoproxil ni tenofovir alafenamida, son sustratos de las enzimas CYP450. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 17 horas, siendo excretada principalmente por orina, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa (27).

2.2.1.5.3 RAMs

Los eventos adversos observados por su administración junto con otras sustancias antiretrovirales incluyen trastornos gastrointestinales leves y moderados como náuseas, diarreas, vómitos y flatulencias.

2.2.2. Inhibidores no nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (NNRTI)

2.2.2.1. Efavirenz

Fue el primer fármaco en indicarse una vez al día contra el VIH. En 2006 la FDA aprobó una píldora combinada con efavirenz, tenofovir y FTC, para su administración diaria. Desde entonces se ha dispuesto de píldoras combinadas con rilpivirina, tenofovir y FTC (28).

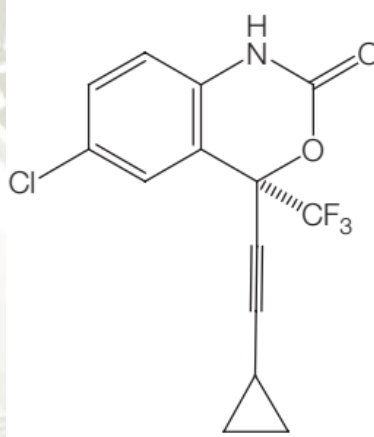


FIGURA 6

NOMBRE (IUPAC) sistemático: 8-cloro-5-(2-ciclopropiletinil)-5-(trifluorometil)-4-oxa-2-azabicyclo [4.4.0] deca-7, 9,11-trien-3-ona

FUENTE: (30). Grayson ML, editor. Kucers' 7th ed.

2.2.2.1.1. Farmacodinamia

La transcriptasa inversa del VIH-1, es un heterodímero que comprende una subunidad p66 (que lleva a cabo las funciones enzimáticas de transcripción inversa y degradación del ARN) y una subunidad p51 (derivada de la escisión de un fragmento N-terminal de p66, e inactiva enzimáticamente). Efavirenz se une de manera no competitiva a una bolsa hidrofóbica ubicada en los subdominios “palma” y “pulgar” de la subunidad p66, que está cerca, pero separada del sitio activo de la enzima y está formada por un plegado complejo de p66. El sitio de unión de la transcriptasa inversa es común a otros agentes no nucleósidos nevirapina y

delavirdina. La unión de estos inhibidores, no impide la unión del sustrato de nucleótido o la plantilla de ARN a p66, pero provoca un cambio conformacional en p66, que impide la incorporación de trifosfatos de desoxirribonucleótido (dNTP) en la creciente cadena de ADN proviral (29).

2.2.2.1.2. Farmacocinética

La concentración plasmática máxima de efavirenz ocurre 3–5 horas después de la administración oral. El metabolismo del fármaco es complejo, ya que induce su propio metabolismo e inhibe el metabolismo de otras drogas por las enzimas CYP hepáticas. La participación de CYP3A4, en el metabolismo de efavirenz aumenta la probabilidad de interacciones medicamentosas (30).

El efavirenz se administra por vía oral una sola vez al día, gracias a su prolongada semivida plasmática (~50 h). Se une en un 99% a la albúmina plasmática y su concentración en el LCR es ~1% de la plasmática (31). Menos del 1% aparece en la orina como fármaco sin cambios (30).

2.2.2.1.3. RAMs

Efectos neuropsiquiátricos, incluyendo sentirse "colgado" y tener sueños extraños o vívidos (32). Rash cutáneo, náuseas, vértigo, diarrea, cefalea, insomnio, fatiga, alteración de la concentración (29).

Se ha observado acumulación o redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), incluida la obesidad central, el aumento de la grasa dorso cervical (joroba de búfalo), el desgaste periférico, el desgaste facial, el aumento de los senos y la apariencia de cushingoide, en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, incluido efavirenz. También se han notificado anomalías metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia (22).

2.2.2.2. Etravirina

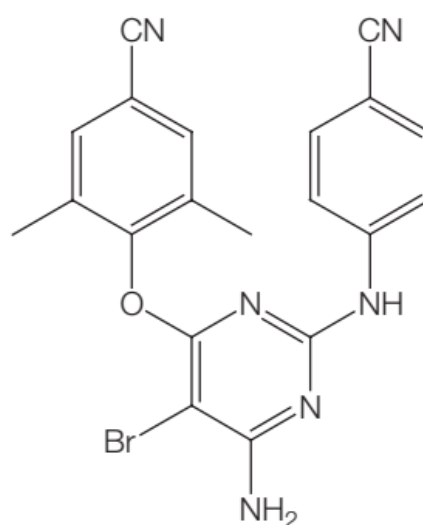


FIGURA 7

NOMBRE (IUPAC) sistemático: 4- [6-Amino-5-bromo-2 - [(4-cianofenil) amino] pirimidin-4-il] oxi-3,5-dimetilbenzonitrilo

FUENTE : (28) Flórez J. Farmacología Humana. Sexta ed

2.2.2.2.1. Farmacodinamia

Actúa directamente sobre la TI, a la que Inhibe por un mecanismo no competitivo de forma similar a la descrita para la nevirapina. Desarrolla resistencias con rapidez. La mutación más frecuente y característica ocurre en la posición 103, que reduce mucho la susceptibilidad al fármaco, pero la suma de otras mutaciones, como las producidas en 108 y 225, incrementa el nivel de resistencia. Son frecuentes las resistencias cruzadas entre todos los miembros del grupo (26).

2.2.2.2.2. Farmacocinética

Los alimentos, aumentan el AUC de etravirina en aproximadamente un 50%; por tanto, el fármaco debe administrarse con alimentos. Los metabolitos metil y dimetilhidroxilados, se producen en el hígado principalmente por los CYP 3A4, 2C9 y 2C19, lo que representa la mayor parte de la eliminación de este fármaco (19).

2.2.2.2.3. RAMs

Los efectos adversos más comunes asociados a los regímenes antirretrovirales que contienen etravirina, son las náuseas y las erupciones cutáneas (normalmente de leves a moderadas), que suelen aparecer en la segunda semana de tratamiento y se resuelven en una o dos semanas. Se han notificado reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han producido reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (síndrome DRESS - erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos), incluyendo casos que han provocado insuficiencia hepática. También se han notificado casos de rabdomiólisis. Otros acontecimientos adversos de intensidad moderada a grave, notificados por al menos el 2% de los pacientes que recibieron etravirina, en los estudios clínicos fueron molestias gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos), fatiga, dolor de cabeza, hipertensión y neuropatía periférica. Se ha notificado un aumento de los valores de las enzimas hepáticas, de los niveles de glucosa y de las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos (22).

2.2.2.3. Nevirapina

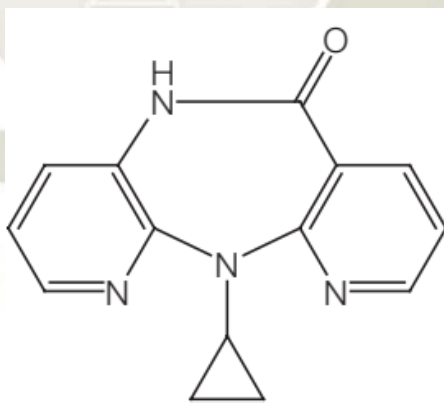


FIGURA 8.

NOMBRE (IUPAC) sistemático: 11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-ona

FUENTE :(30). Grayson ML, editor. Kucers' 7th ed

2.2.2.3.1. Farmacodinamia

Los NNRTI son inhibidores altamente específicos que se unen al bolsillo hidrofóbico de la enzima transcriptasa inversa cerca del sitio catalítico de la polimerasa. Similar a todos los fármacos en la clase NNRTI, la acción de la nevirapina es inducir alostéricamente y no competitivamente cambios conformacionales en la enzima transcriptasa inversa a través de la unión al bolsillo de unión NNRTI y la inhibición de la polimerización. La nevirapina está unida en una bolsa hidrofóbica creada al contacto del inhibidor con la enzima en la "palma" p66 de la transcriptasa inversa, cerca, pero sin superponerse al sitio activo de la polimerasa y en contacto con el subdominio "pulgar" de la transcriptasa inversa. Al igual que con los otros NNRTI, la nevirapina no requiere fosforilación intracelular para su actividad y es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa (29).

2.2.2.3.2. Farmacocinética

La nevirapina tiene una buena biodisponibilidad oral y penetra en el LCR. Se metaboliza en el hígado y el metabolito se excreta por la orina (31).

2.2.2.3.3. RAMs

Los eventos secundarios más frecuentes asociados con la nevirapina son erupción cutánea (en ~16% de los pacientes) y prurito. En la mayoría de los pacientes, la erupción se resuelve con la administración continuada del fármaco; la administración de glucocorticoides puede causar una erupción más grave. El síndrome de Stevens-Johnson que pone en peligro la vida es raro, pero ocurre en hasta 0.3% de los pacientes. La hepatitis clínica ocurre en hasta 1% de los pacientes. La hepatitis grave y mortal se ha asociado con el uso de nevirapina, y esto puede ser más común en mujeres con recuentos de CD4 superiores a 250 células/mm³, especialmente durante el embarazo. Otros efectos secundarios informados incluyen fiebre, fatiga, dolor de cabeza, somnolencia y náuseas (19).

Acumulación o redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) incluyendo obesidad central, agrandamiento de grasa dorso cervical (joroba de búfalo), periférico facial, agrandamiento del pecho. Se ha observado la apariencia de

cushingoides, en pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral, incluida la nevirapina. También se han notificado anomalías metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactemia. Se ha notificado osteonecrosis, especialmente en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH o exposición a largo plazo al tratamiento antirretroviral combinado (22).

2.2.3. Inhibidores de la proteasa (PI)

Los inhibidores de la proteasa se unen competitivamente al sitio del sustrato de la enzima proteasa viral. Esta enzima es responsable del procesamiento post-traslacional y la escisión de una gran proteína central estructural durante la gemación de la célula infectada. La inhibición da como resultado la producción de partículas de virus inmaduras. Su potente actividad anti-VIH y su introducción al uso clínico a partir de 1996, fue una de las principales razones de las disminuciones sustanciales observadas en la morbilidad y la mortalidad asociadas con la infección por VIH en el mundo desarrollado. Sin embargo, la tolerabilidad, la carga relativamente alta de la píldora y la adherencia pobre fueron problemas frecuentes con regímenes iniciales de inhibidores de la proteasa. Las mutaciones genotípicas específicas en el gen de la proteasa pueden dar lugar a altos niveles de resistencia fenotípica individuales a los inhibidores de la proteasa y a la resistencia cruzada. Se están evaluando nuevos inhibidores de la proteasa (33).

2.2.3.1. Atazanavir

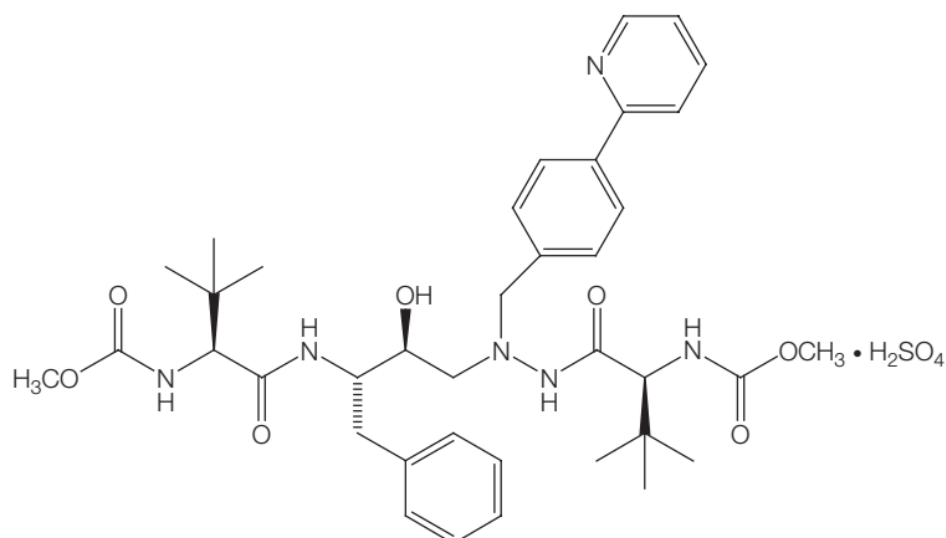


FIGURA 9:

NOMBRE (IUPAC) sistemático: metilo N - [(2 S) -1- [2 - [(2 S , 3 S) -2-hidroxi-3 - [[(2 S) -2- (metoxicarbonilamino) -3,3-dimetilbutanoil] amino] -4-fenilbutil] -2 - [(4-piridin-2-ilfenil) metil] hidrazinil] -3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il] carbamato.

FUENTE: (23). Rosenjack Burchum J, Rosenthal LD. *Lehne's Pharmacology for Nursing Care. Ninth ed*

2.2.3.1.1. Farmacodinamia

Atazanavir, inhibe la proteasa del VIH y, por lo tanto, previene la maduración del VIH. El medicamento está aprobado para uso en combinación con otros agentes antirretrovirales para tratar pacientes infectados por el VIH (34).

2.2.3.1.2. Farmacocinética

Su biodisponibilidad oral mejora con los alimentos. Se une a proteínas en un 86%. No presenta una farmacocinética lineal, alcanzando el equilibrio entre los días 4-8 (26). Su volumen de distribución en la fase de equilibrio es de 88 L. Aunque las concentraciones en el LCR y el semen son bajas, superan la CE50. Su asociación al Ritonavir permite aumentar 5-7 veces la del Atazanavir. Es metabolizado e

inactivado por CYP3A4, al que inhibe. El $t_{1/2}$ de eliminación es de 7 h; se elimina por vía biliar, recuperándose de forma inalterada (20%) o metabolizada en las heces (79%), y un 13% en la orina (el 7% de forma inalterada). Inhibe la enzima UDPGT que glucuroniza la bilirrubina, lo que justifica las elevaciones de bilirrubina indirecta observadas por un mecanismo similar al síndrome de Gilbert (26).

2.2.3.1.3. RAMs

Atazanavir prolonga el intervalo PR, causando bloqueo AV de primer grado asintomático en 5% a 9% de los pacientes. En consecuencia, el medicamento debe usarse con precaución en pacientes con cardiopatía estructural, alteraciones de la conducción cardíaca preexistentes o cardiopatía isquémica, y en aquellos que toman otros medicamentos que prolongan el intervalo PR (34).

Atazanavir interfiere con el procesamiento normal de la bilirrubina, y de ese modo sube los niveles de la bilirrubina no conjugada en el plasma (hiperbilirrubinemia indirecta). Como resultado, aproximadamente el 11% de los pacientes desarrollan ictericia (coloración amarillenta de la piel) e ictericia escleral (coloración amarillenta de los ojos), que se invierten después de la retirada del medicamento (34).

Se ha observado acumulación o redistribución de grasa corporal (lipodistrofia), incluida la obesidad central, el aumento de grasa dorso cervical (joroba de búfalo), el desgaste periférico, el desgaste facial, el aumento de senos y la apariencia de cushingoides, en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, incluido el atazanavir. También se han notificado anomalías metabólicas como resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactemia; el atazanavir no potenciado generalmente no parece tener un efecto negativo en los niveles de lípidos (22).

2.2.3.2. Darunavir

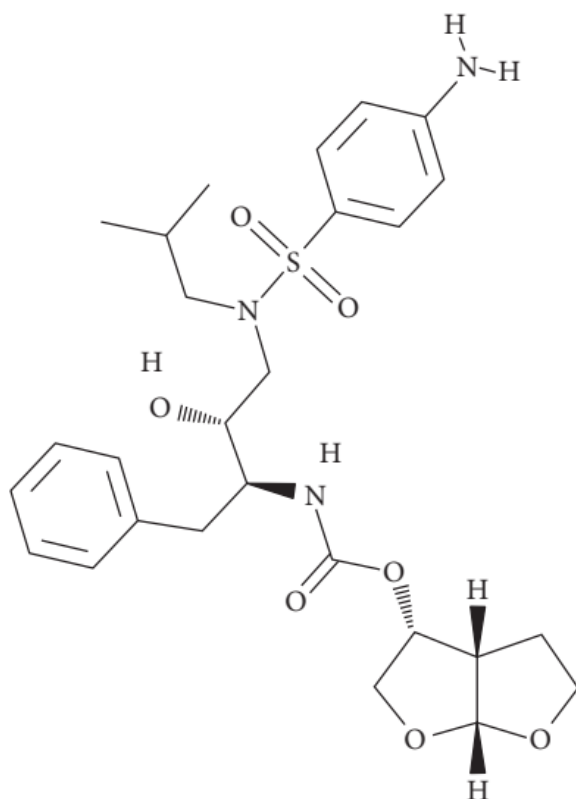


FIGURA 10.

NOMBRE (IUPAC) sistemático :[(3aS, 4R, 6aR) -2, 3,3a, 4, 5,6a-hexahidrofuro [2,3-b] furan-4-il] N - [(2S, 3R) -4 - [(4- aminofenil) sulfonil- (2-metilpropil) amino] -3- hidroxil-1-fenilbutan-2-il] carbamato

FUENTE: (19) Brunton LL. Googman & Gilman . Décimotercera ed

2.2.3.2.1. Farmacodinamia

El Darunavir es un PI no peptídico que es activo contra el VIH-1 y el VIH-2. El Darunavir se une fuertemente, pero de forma reversible al sitio activo de la proteasa del VIH, pero también se ha demostrado que previene la dimerización de la proteasa. Se requieren al menos tres mutaciones de resistencia asociadas con darunavir para conferir resistencia. El darunavir en combinación con ritonavir está aprobado para su uso en adultos infectados por el VIH y en niños mayores de 3 años (19).

2.2.3.2.2. Farmacocinética

El darunavir, debe ser coadministrado con ritonavir o cobicistat. El darunavir se debe tomar con las comidas para mejorar la biodisponibilidad. Está altamente enlazado a proteínas y es metabolizado principalmente por el hígado (21).

2.2.3.2.3. RAMs

Como el darunavir debe combinarse con dosis bajas de ritonavir, la administración del fármaco puede acompañarse de todos los efectos secundarios causados por ritonavir, incluidos síntomas gastrointestinales hasta en 20% de los pacientes. El darunavir, al igual que fosamprenavir, contiene un radical sulfa y se han reportado exantemas hasta en 10% de los pacientes. La combinación de darunavir/ritonavir se asocia con incremento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y colesterol, aunque la magnitud del incremento es menor de la observada con lopinavir/ritonavir. La administración de darunavir se ha asociado con episodios de hepatotoxicidad (35).

Los efectos más frecuentemente observados fueron: dispepsia, diarrea, náuseas, cefalea, vómitos, constipación, dolor abdominal y ocasionalmente (< 2%): fatiga, astenia, boca seca, mialgias, edemas periféricos, disnea, neuropatía periférica, eccema, dermatitis, somnolencia, sudores, rash y eritema (22).

2.2.3.3. Lopinavir

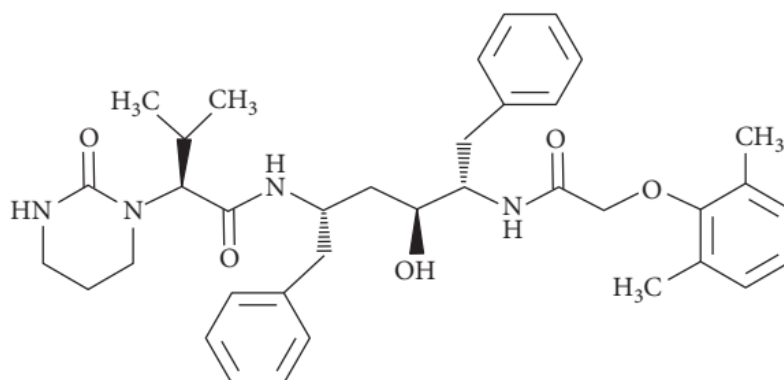


FIGURA 11.

NOMBRE (IUPAC) sistemático: (2S) -N - [(2S, 4S, 5S) -5-[(2- (2,6-dimetilfenoxi) acetil] amino]-4-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-il)-3-metil-2- (2-oxo-1,3-diazinan-1-il) butanamida

FUENTE: (36) hilal dandanr, Brunton LL. Googman & Gilman 2da ed.

2.2.3.3.1. Farmacodinamia

Tiene similitud estructural con el ritonavir, pero es tres a 10 veces más potente contra VIH-1. Este fármaco es activo contra VIH-1 y VIH-2. El lopinavir se encuentra disponible sólo en combinación con dosis bajas de ritonavir como inhibidor de CYP3A4. El lopinavir, tiene actividad antirretroviral comparable con la de otros potentes inhibidores de la proteasa de VIH y es mejor que el nelfinavir. El lopinavir tiene una actividad antirretroviral considerable y sostenida en pacientes que han presentado falla terapéutica a regímenes previos con inhibidores de la proteasa (35).

2.2.3.3.2. Farmacocinética

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal después de las dosis orales y las concentraciones plasmáticas máximas se producen después de 4 horas. La biodisponibilidad es mayor cuando se administra con una comida rica en grasas. Se ha informado de que el lopinavir se une en un 98 a 99% a las proteínas séricas. El lopinavir se metaboliza ampliamente, principalmente por oxidación por la isoenzima

CYP3A4 del citocromo P450; Se han identificado 3 metabolitos, algunos de los cuales, como el 4oxilopinavir y el 4-hidroxicopinavir, tienen actividad antiviral. El lopinavir se elimina principalmente por las heces y en menor medida por la orina; El lopinavir inalterado representa alrededor del 2,2% de una dosis excretada en la orina y 19.8 % en las heces. Después de múltiples dosis, menos del 3% de la dosis absorbida de lopinavir se excreta sin cambios en la orina. La vida media de eliminación terminal de lopinavir es de unas 5 a 6 horas (22).

2.2.3.3.3. RAMs generales

Los eventos adversos más comunes informados con la coformulación de lopinavir/ritonavir son GI: heces blandas, diarrea, náuseas y vómitos. Las anormalidades de laboratorio incluyen niveles elevados de colesterol y triglicéridos. No está claro si estos efectos secundarios se deben al ritonavir, lopinavir o a ambos (19).

El efecto adverso más frecuente asociado con los regímenes antirretrovirales que contienen lopinavir (formulado con ritonavir), es la diarrea de gravedad leve a moderada. Se ha observado pancreatitis en pacientes que recibieron lopinavir, incluidos aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas de triglicéridos; en algunos casos se han producido muertes. Otros efectos adversos comúnmente reportados incluyen astenia, dolor de cabeza, insomnio, dolor, parestesia, trastornos gastrointestinales, acné y erupción cutánea. Se ha notificado síndrome de reconstitución inmune (una respuesta inmune inflamatoria que da lugar a un deterioro clínico) durante la fase inicial del tratamiento con tratamiento antirretroviral combinado, incluido lopinavir, en pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave. Se ha observado acumulación o redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), incluida la obesidad central, el aumento de la grasa dorso cervical (joroba de búfalo), el desgaste periférico, el desgaste facial, el aumento de los senos y la apariencia de cushingoides en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, incluido lopinavir. También se han notificado anomalías metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactemia (22).

2.2.3.4. Ritonavir

Ritonavir ya no se utiliza como un único PI, sino que, en su lugar, se utiliza como un potenciador farmacocinético o "potenciador" de otros IP. Ritonavir es un potente inhibidor de CYP3A, y la administración concomitante de ritonavir a dosis bajas aumenta la biodisponibilidad del segundo PI, a menudo permitiendo intervalos de dosificación más largos (36). Los niveles de C_{min} más altos resultantes del PI "impulsado" también ayudan a prevenir el desarrollo de resistencia. Por lo tanto, los PI "potenciados" son agentes preferidos en las directrices de tratamiento del VIH (36).

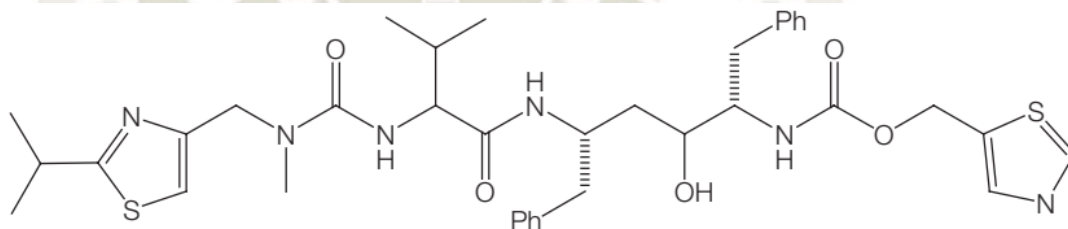


FIGURA 12

NOMBRE (IUPAC) sistemático: 1,3-tiazol-5-ilmetil N - [(2S, 3S, 5S) -3-hidroxi-5 - [((2S) -3-metil-2 - [(metil - [(2-propan-2-) il-1,3-tiazol-4-il) metil] carbamoil) amino] butanoil] amino) -1,6-difenilhexan-2-il] carbamato

FUENTE: (19) Brunton LL. Googman & Gilman . Décimotercera ed.

2.2.3.4.1. Farmacodinamia

El ritonavir es un PI de VIH, peptidomimético diseñado para complementar el eje de simetría C2 del sitio activo de la enzima. El ritonavir es activo tanto contra VIH-1 como contra VIH-2 (quizás un poco menos activo contra VIH-2). Se usa principalmente como potenciador farmacocinético (inhibidor de CYP3A4); las dosis bajas usadas para este propósito no son conocidas por inducir mutaciones de resistencia a ritonavir (19).

2.2.3.4.2. *Farmacocinética*

Su biodisponibilidad oral es alta y aumenta cuando se administra con alimentos. Se une a proteínas plasmáticas en el 99%. Alcanza una concentración más elevada en el hígado, suprarrenales, páncreas, riñón y tiroides, con buena difusión al tejido linfóide. Atraviesa mal la BHE y existen pocos datos sobre la difusión placentaria o la excreción en la leche materna. Se metaboliza en el hígado por CYP450, eliminándose el 90% por la bilis y el 10% por vía renal (26).

2.2.3.4.3. *RAMs generales*

Astenia, alteraciones gastrointestinales y neurológicas, incluyendo náusea, diarrea, vómitos, anorexia, dolor abdominal, perversión del gusto y parestesia. En menos de 2% de los pacientes y posiblemente en relación con el ritonavir se observó: distensión abdominal, dolor de pecho o espalda, caquexia, escalofríos, edema facial, resfrío, hipotermia, dolor renal, dolor de cuello, redistribución de grasa corporal, hemorragia, hipotensión, migraña, palpitación, colangitis, colitis, constipación, diabetes mellitus, anemia, leucopenia, alteraciones del sueño, asma, acné, seborrea (29).

También se han notificado anomalías metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactemia. La creatina fosfoquinasa elevada, la mialgia, la miositis y rara vez la rabdomiólisis se han reportado con inhibidores de la proteasa del VIH, particularmente cuando se administran con análogos de nucleósidos (22).

2.2.4. *Inhibidores de la fusión*

El primer paso para la infección celular del VIH es la unión y posterior fusión de su envuelta a la membrana de la célula hospedadora, permitiendo la introducción del genoma vírico en la célula. El gen del VIH codifica una proteína que se glucosila, denominada gp 160, cuya escisión da lugar a una glucoproteína superficial, la gp 120 y otra transmembrana, la gp41. La penetración del VIH en la célula se inicia cuando la gp 20 se une a la molécula CD4 de la célula diana, así como a los correceptores. A continuación, la gp41 vírica experimenta una alteración de su

conformación que posibilita, en último término, la fusión de las membranas vírica y celular. Una vez ocurrida la fusión, el contenido vírico entra en la célula y permite su infección (37). Entre ellos tenemos la Enfuvirtida (Medicamento).

2.2.5. Antagonistas del correceptor CCR5

El desarrollo de maraviroc (Medicamento) se basó en estudios clínicos de individuos expuestos de manera repetida a VIH, pero que no desarrollaban la etapa de sida. Se encontró que algunos de estos individuos sufrían la delección del gen CCR5. La ausencia de productos génicos de CCR5 evita la infección por las cepas de VIH que suelen transmitirse entre los individuos. La delección también aumenta el riesgo de enfermedad del Nilo Occidental, mientras que otras parecen repercutir negativamente en la salud de los seres humanos.

2.2.6. Inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI)

La integrasa, es una enzima esencial para la replicación del genoma del VIH. Esta molécula ensambla secuencias en los extremos del ADN de VIH, desdobra los nucleósidos en cada extremo 3' de la cadena, transfiere dichas cadenas al ADN celular y produce el enlace covalente del ADN del VIH con el ADN al que se unirá (28).

2.2.6.1. Dolutegravir

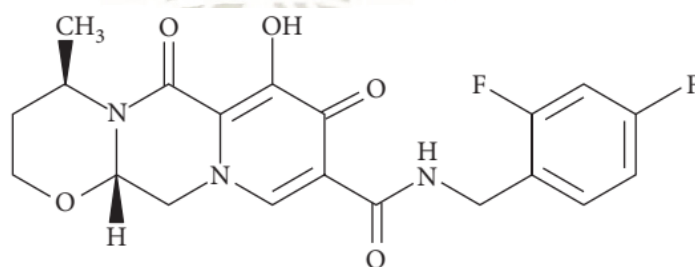


FIGURA 13.

NOMBRE (IUPAC) sistemático : (4R,12aS)-N-(2,4-difluorobenzyl)-7-hydroxy-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazine-9-carboxamide

FUENTE: (19) Brunton LL. Goodman & Gilman . Décimotercera ed.

2.2.6.1.1. Farmacodinamia

El Dolutegravir bloquea la actividad catalítica de la integrasa de VIH-1 y VIH-2 codificada por VIH, lo que impide la integración del DNA viral en el cromosoma del huésped. El dolutegravir retiene la actividad contra los virus que se han vuelto resistentes a los agentes antirretrovirales de otras clases y también se mantiene activo contra algunos virus que son resistentes al raltegravir o al elvitegravir (19).

2.2.6.1.2. Farmacocinética

Se metaboliza fundamentalmente por la UGT1A1 y en 10-15% por CYP3A. No induce ni inhibe los CYP o UGT. El atazanavir aumenta significativamente sus concentraciones y la etravirina las reduce de forma importante (26).

2.2.6.1.3. RAMs

Se han notificado cefalea, diarrea, náuseas, fiebre, fatiga, cansancio, erupción cutánea, angioedema, mareos, insomnio, mialgias, artralgias, eosinofilia (19).

2.2.6.2. Raltegravir

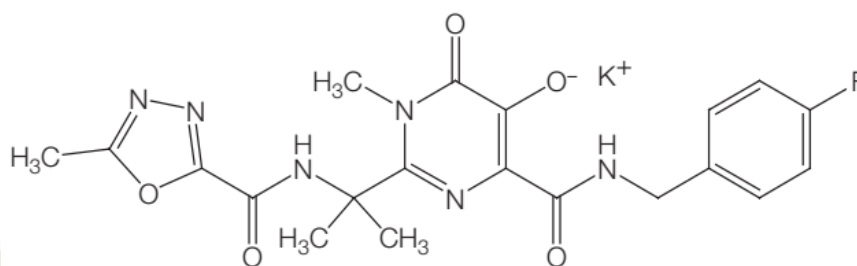


FIGURA 14

NOMBRE (IUPAC) sistemático: *N*-(2-(4-(4-fluorobenzilcarbamoil)-5-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il) propan-2-il)-5-metil-1, 3,4-oxadiazol-2-carboxamida

FUENTE: (19) Brunton LL. Googman & Gilman Las. Décimotercera ed.

2.2.6.2.1. Farmacodinamia

El raltegravir bloquea la actividad catalítica de la integrasa codificada por VIH, previniendo la integración del DNA viral en el cromosoma del huésped (figura 64-8). El raltegravir tiene una actividad potente contra el VIH-1 y el VIH-2. Debido a su mecanismo único de acción este agente conserva la actividad contra virus que se han vuelto resistentes a los agentes antirretrovirales de otras clases (19).

2.2.6.2.2. Farmacocinética

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta del análogo de la pirimidinona raltegravir, pero no parece depender de los alimentos. La semivida terminal es ~9 horas. El fármaco no interactúa con el sistema del citocromo P450, pero se metaboliza por glucuronidación, particularmente por la UGT1A1. Por tanto, el uso combinado de inductores o inhibidores de la UGT1A1, como la rifampicina y la rifapentina, puede hacer innecesario el ajuste de la dosis de raltegravir (21).

2.2.6.2.3. RAMs

En términos generales, el raltegravir es bien tolerado, con poca toxicidad clínica. La mayor parte de los síntomas referidos incluyen cefalea, náusea, astenia y fatiga. Se han reportado elevaciones de la creatinina cinasa, miopatía y rabdomiólisis, así como exacerbación de la depresión (35).

Los efectos adversos no específicos asociados con los regímenes basados en el raltegravir incluyen erupción, insomnio, sueños anormales, dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, astenia, fatiga, mareos y vértigo. En raras ocasiones se han producido efectos adversos más graves, como el síndrome de reconstitución inmunológica, la gastritis, la hepatitis, la insuficiencia renal, la neutropenia, la trombocitopenia y la hipersensibilidad, y reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. También se han notificado trastornos psiquiátricos, como ansiedad, depresión, paranoia e ideas de suicidio, en particular en los casos en que hay antecedentes de enfermedades mentales (22).

3. REACCIONES ADVERSAS

3.1. Concepto

Según la OMS, una reacción adversa a un fármaco es una respuesta nociva y no intencionada, que tiene lugar a dosis terapéuticas cuando éste se administra para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para modificar una función fisiológica. Por ejemplo, si se administra un fármaco agonista β_2 a un paciente asmático, para producirle broncodilatación, esta broncodilatación es el efecto terapéutico deseado que se persigue; pero si, además, el fármaco administrado le produce taquicardia, esta taquicardia es un efecto no deseado. La taquicardia constituye en sí misma un efecto adverso del fármaco administrado (38).

3.2. Clasificación según frecuencia

En relación a la frecuencia las RAM son clasificadas en muy común, común o frecuente, poco común o infrecuente, rara y muy rara, como se describe a continuación:

Clasificación	Frecuencia
Muy común	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Común	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco común	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1.0\%$)
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$)
Muy rara	$\geq 1/10000$ ($< 0.1\%$)

3.3. Clasificación según su mecanismo de generación

3.3.1. Reacciones adversas de tipo A

Aumentadas o reacciones dependientes del medicamento (39). Son reacciones debidas a un efecto exagerado, pero por otro parte esperado, de la acción farmacológica del medicamento que se administra en dosis terapéuticas. Como ejemplos están la hipoglucemia secundaria a fármacos antidiabéticos, la somnolencia de las benzodiacepinas utilizadas como ansiolíticos, las hemorragias con los anticoagulantes, etc. Este tipo de reacciones suponen el mayor porcentaje de todas las reacciones adversas, y muestran, en su gran mayoría, alta morbilidad, pero baja mortalidad. Pueden afectar a cualquier individuo y son predecibles, teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas y toxicológicas del medicamento. Son dependientes de la dosis y por lo tanto, se podrían corregir en algunos casos con un ajuste posológico (37).

3.3.2. Reacciones adversas de tipo B

O Bizarrras: reacciones no dependientes del medicamento o idiosincráticas (39). Son reacciones que no son esperables a partir del conocimiento que se tiene del mecanismo de acción del medicamento cuando se administra en las dosis habituales y en pacientes que podrían manejarlo de una forma normal. Ejemplos

serían la hipertermia maligna que puede aparecer con la anestesia, reacciones anafilácticas a ciertos antibióticos, etc. No suelen observarse durante el desarrollo del medicamento, y por lo general son impredecibles, si bien en algunos casos algunas reacciones de hipersensibilidad pueden ser previsibles, como las que aparecen con Abacavir, carbamazepina y algunos tipos de antígenos leucocitarios humanos (HLA). La realización de pruebas genéticas para detectar un determinado alelo HLA, se recomienda al inicio del tratamiento con abacavir y en el caso de la carbamazepina, en determinadas poblaciones (asiáticas). Estas reacciones adversas de tipo B son poco frecuentes, pero cuando aparecen se asocian con una alta probabilidad de poner en riesgo la vida o ser gravemente incapacitantes (37).

3.3.3. Reacciones adversas tipo C

O continuas: están relacionadas con el tiempo de uso y la dosis de un medicamento. Resultan de la exposición prolongada a un fármaco y a dosis acumulativas del mismo. Por ejemplo, la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales por el uso prolongado de corticosteroides. Generalmente son bastante predecibles.

3.3.4. Reacciones adversas tipo D

Demoradas o retardadas: Están relacionadas con el tiempo de exposición a un medicamento. En este grupo se encuentran los fármacos teratogénicos y carcinogénicos. Por ejemplo, el adenocarcinoma vaginal en hijas de mujeres expuestas al dietilestilbestrol (39).

3.3.5. Reacciones adversas tipo E

“End-use”. En este caso, las reacciones adversas se producen cuando cesa un tratamiento, el conocido “efecto rebote”, es decir, el síntoma por el que se había iniciado el tratamiento, al suspenderlo, aparece de forma más acentuada. Como ejemplo está el insomnio que aparece tras la suspensión de benzodiazepinas (37).

3.3.6. Reacciones adversas tipo F

Estas reacciones incluyen el fallo inesperado de una terapia. Son frecuentes y muchas veces dependen de la dosificación inadecuada, o de la existencia de interacciones con otros fármacos. Por ejemplo, puede ocurrir un embarazo cuando un anticonceptivo se utiliza a dosis inadecuadas, o simultáneamente con fármacos inductores enzimáticos (39).

4. FARMACOVIGILANCIA

4.1. Concepto

La farmacovigilancia es la actividad de salud pública cuyo objetivo es la identificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los tratamientos farmacológicos, una vez comercializados. Las actividades de detección y notificación de las sospechas de RAM de carácter grave (RAMG) se han convertido en un importante indicador en la evaluación de la calidad asistencial. Tanto la OMS como la European Medicines Agency (EMA), proponen la notificación espontánea de sospechas de RAM, complementada con programas específicos de farmacovigilancia activa, como la mejor forma de identificar lo antes posible los problemas de seguridad de los medicamentos e intentar minimizar sus efectos adversos en los pacientes (40).

En pocas palabras, la Farmacovigilancia es la parte de la Farmacología que se encarga de controlar el uso racional de los medicamentos una vez éstos se han comercializado, mediante la detección y la valoración de los efectos adversos que puedan aparecer a lo largo de su utilización terapéutica habitual (38).

Para detectar los efectos adversos de los medicamentos, pueden utilizarse métodos retrospectivos o prospectivos. Mediante los métodos retrospectivos se pretende detectar los posibles efectos adversos del medicamento durante su periodo de comercialización, ya sea simplemente manteniendo una actitud de alerta general en la práctica clínica diaria, ya sea diseñando estudios específicos y controlados sobre grupos concretos de pacientes y para determinar tipos de fármacos (38).

Los métodos retrospectivos se basan en el análisis de documentación existente previamente, a partir de la cual se pueden obtener conclusiones acerca de los posibles efectos adversos de un determinado fármaco. Esta documentación incluye

historias clínicas, ensayos previos, bases de datos de un determinado medicamento, bases de datos de servidores de farmacovigilancia, etc. (38).



5. Datos comparativos

Gráfico 1: Continuidad de la atención del VIH, América Latina y el Caribe, 2018 referencia

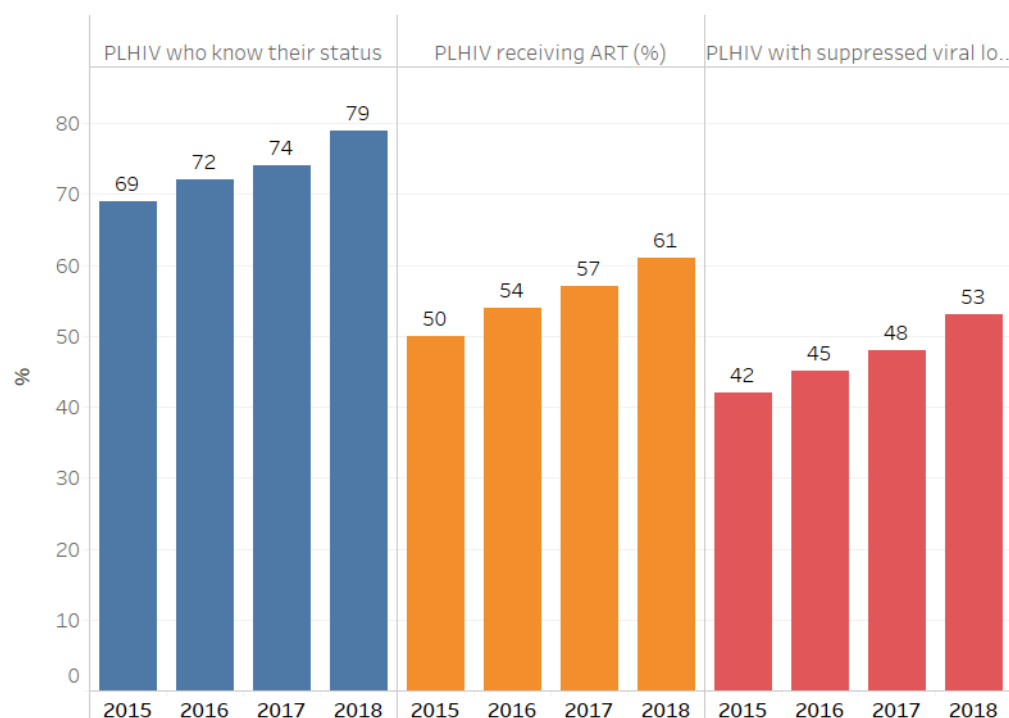


Gráfico 2: Porcentaje de hombres y mujeres (15+) en tratamiento antirretroviral (TAR), América Latina y el Caribe, 2015-2018

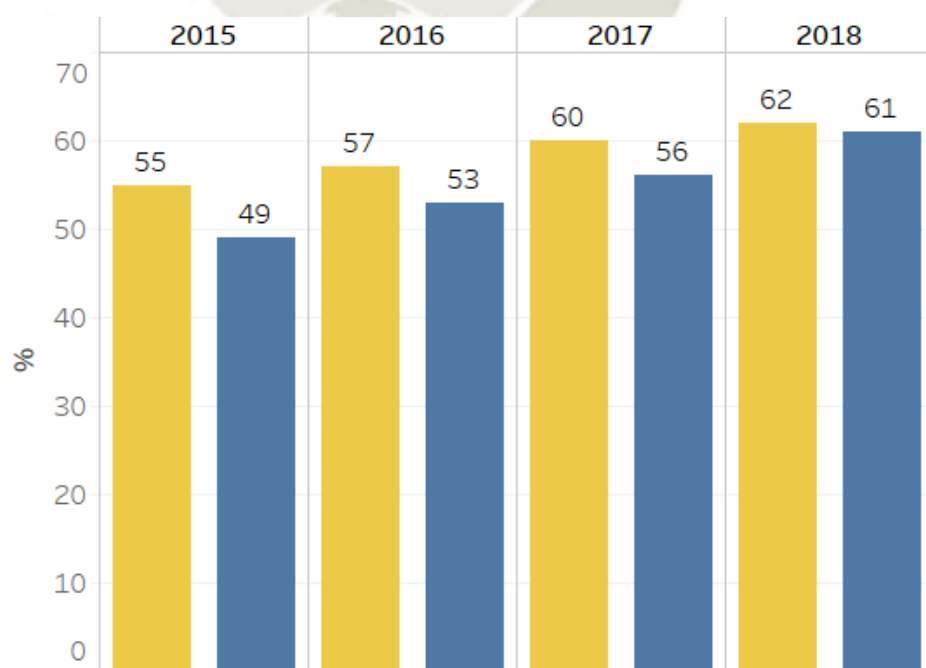
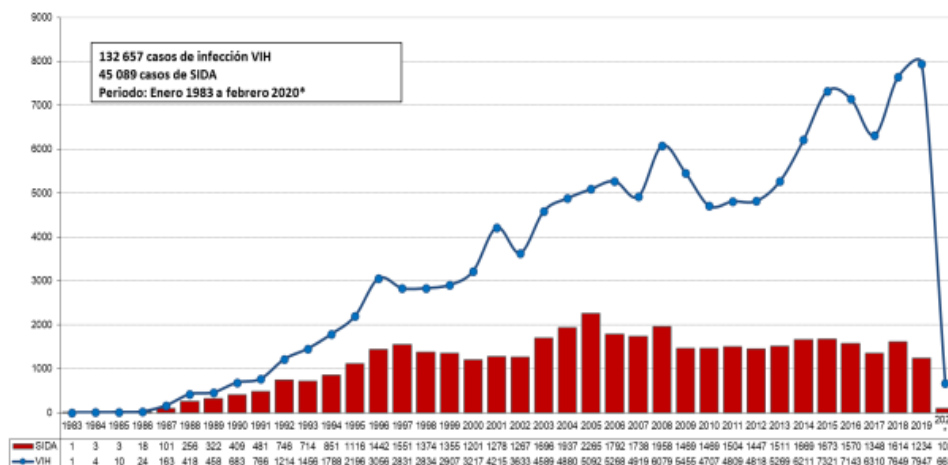


Gráfico 3: Casos de Infección por VIH y por casos de SIDA notificados, según año de diagnóstico. Perú, 1983 -2020*.

Figura 1. Casos de infección por VIH y casos de SIDA notificados, según año de diagnóstico. Perú, 1983- 2020*.



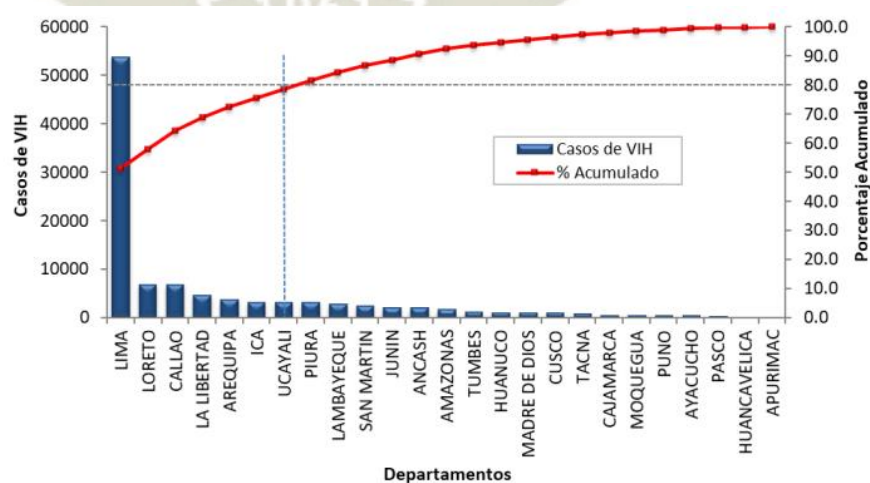
Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades-Ministerio de Salud del Perú
*Casos notificados al 16/03/2020.

Notas:

- 1) El año 2014 el aplicativo NOTI VIH de escritorio se implementó en versión online.
- 2) El año 2015 se aprueba la NTS N° 115-MINSA/DGE V01 Norma técnica de salud para la Vigilancia Epidemiológica de la infección por el VIH y las ITS en el Perú, con la cual se actualiza la definición de caso de infección VIH, utilizándose a partir de ese año una definición de caso más sensible.
- 3) Aplicativo NOTI VIH se actualiza e implementa el año 2017. Notificación correspondiente al año 2017 en proceso de regularización.
- 4) Curva de casos de infección VIH incluye a todos los estadios de la infección, incluido el estadio sida.

La figura 1 muestra la tendencia de casos de infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) para todos los estadios de la infección (incluso el estadio sida). Desde el año 1983 en que se reportó el primer caso de sida en el país, hasta el 29 de febrero de 2020 se han notificado un total de 132 657 casos de infección por VIH, de los cuales 45 089 se encuentran en estadio sida.

Gráfico 4: Grafico acumulada de casos VIH notificados por departamento, Perú 2001-2020*.



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades-Ministerio de Salud del Perú
*Casos notificados al 16/03/2020.



CAPÍTULO II

MATERIALES Y MÉTODOS

1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación corresponde a un diseño descriptivo, correlacional y retrospectivo.

2. LUGAR DE LA INVESTIGACION

La información del presente estudio, se ha efectuado basado en los archivos de historias clínicas, de la unidad de Tratamiento Antirretroviral del Hospital Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, se tramitó la autorización correspondiente, la cual se muestra en el Anexo 1.

3. METODOLOGÍA

3.1. Población

Estuvo conformada, por historias clínicas provenientes de pacientes que reciben tratamiento antirretroviral en la unidad TARGA del Hospital Honorio Delgado Espinoza de Arequipa diagnosticados con VIH.

3.2. Muestra

La muestra está conformada por 210 historias clínicas de pacientes, quienes reciben tratamiento antirretroviral, los que fueron seleccionados según el muestreo (3.3), basada en los criterios de inclusión y exclusión aplicados en la población.

3.2.1. Criterios de inclusión

- *Pacientes **mayores** de 18 años de edad de ambos sexos*
- *Pacientes con diagnóstico de VIH (+) que reciben tratamiento terapéutico por más de 90 días.*
- *Pacientes con diagnóstico de VIH (+) ambulatorios.*
- *Pacientes con diagnóstico de VIH (+) que han iniciado su tratamiento en el Hospital Honorio Delgado Espinoza.*

3.2.2. Criterios de exclusión

- *Pacientes gestantes.*
- *Pacientes menores de 18 años.*
- *Pacientes que a la fecha de recolección de datos hayan hecho abandono del tratamiento por cualquier causa (salvo probable RAMs) por más de 60 días.*
- *Pacientes hospitalizados.*
- *Pacientes que iniciaron su tratamiento en otra Institución de salud.*

3.3. Muestreo

El muestreo fue aleatorizado y probabilístico, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión al universo se procedió a la asignación de un número correlativo a cada historia incluida, posteriormente se eligieron las 210 historias, este número fue calculado mediante la siguiente fórmula de muestreo probabilístico.

$$n = \frac{Z^2 PQN}{E^2 (N - 1) + Z^2 PQ}$$

Donde:

n= Muestra

Z= Estadístico para un nivel de confianza de 95%. (1.96)

P= Proporción de pacientes que podrían presentar RAMs (0.5).

Q= Proporción de pacientes que podrían no presentar RAMs o complemento p (0.5).

N= Universo de pacientes.

E= precisión.

3.4. Técnica para la recolección de la información

Documento es todo objeto o elemento material que contiene información procesada sobre hechos, sucesos o acontecimientos naturales o sociales que se han dado en el pasado y que poseen referencias valiosas (datos, cifras, fichas, índices, etc.) para un trabajo de investigación (43).

El documento para la presente investigación son las historias clínicas, que se encuentran en el archivo central del Hospital Honorio Delgado Espinoza, correspondientes a los pacientes que reciben tratamiento farmacológico contra el VIH.

Por su naturaleza las historias clínicas constituyen fuentes primarias, ya que registraron directamente los hechos relacionados con el objetivo de la presente investigación.

3.5. Instrumento de investigación

El instrumento de investigación utilizado, es la ficha de recolección de datos ANEXO 3, en la que se utilizó la clasificación de causalidad según Karch y Lasagna ANEXO 4.

3.6. Proceso para la recolección de la información

Para la recolección de la información, se ha procedido de acuerdo a las disposiciones al interior de la Institución de Salud.

- *Se solicitó los permisos correspondientes al Director del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa y a la Químico Farmacéutica encargada del programa TARGA, adjuntando la copia del proyecto de investigación. ANEXO1.*
- *Con la aceptación de los permisos se coordinó con la Oficina de Archivo del Hospital para la recolección de la información. (setiembre 2020) ANEXO1.*

3.7. Evaluación de la causalidad de las Reacciones adversas

Para evaluar la relación causal entre el evento sospechoso y el fármaco antirretroviral, se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna (1977) el mismo que fue modificado por el sistema de farmacovigilancia español y que se describe en la sección anexos del presente estudio (Anexo N° 4).

Karch y Lasagna (1977) criticaron los estudios de RAM por su falta de uniformidad en la terminología utilizada, los criterios de evaluación, la confusión entre el episodio en cuestión y la enfermedad subyacente del paciente, las complicaciones de la polifarmacia, la subjetividad de los síntomas o la falta de controles adecuados, entre otros aspectos. Además, señalaron, especialmente, la dificultad de establecer una relación causa-efecto clara entre el fármaco y la reacción adversa. Con frecuencia esto resulta extremadamente difícil o, incluso, imposible. Por este motivo, y para elevar la solidez en la relación causal entre el fármaco y el efecto, abogaron por el desarrollo de un método sistemático que permitiera analizar cada conclusión sobre una RAM de manera reproducible (44).

La causalidad se basa, generalmente en la relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición y desaparición de un determinado evento o episodio, junto con el conocimiento de las propiedades farmacológicas del fármaco en cuestión. En nuestro entorno, se propone la utilización del algoritmo de causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia, basado en el propuesto por Karch y Lasagna que establece la relación causal entre el medicamento sospechoso y el acontecimiento adverso, en cinco categorías de causalidad -definitiva, probable, posible, condicionado e improbable, valorando cinco criterios (44):

- *Cronología entre el comienzo del tratamiento y la aparición del efecto indeseable.*
- *Criterio bibliográfico (efecto conocido o no),*
- *Evolución tras la retirada del medicamento.*
- *Efecto de la readministración.*
- *Existencia de causa alternativa o explicación no iatrogénica.*

3.8. Ética en la investigación

Debido a que los pacientes no fueron sometidos a procedimientos invasivos o la administración de sustancias en su organismo es que no se solicitó el consentimiento informado, del mismo modo en el proyecto de investigación no se contempló la publicación en el informe final de cualquier información que genere la divulgación de la identidad de los pacientes, por lo que tampoco se solicitó el consentimiento para la publicación de la información relacionada a la identidad de los pacientes.

El presente estudio respeta y considera el derecho que tienen las personas y en particular los pacientes a la confidencialidad, discrecionalidad y reserva de su identidad e imagen.

3.9. Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico Excel. Para la descripción de la muestra se utilizó estadística descriptiva, como frecuencias y medidas de tendencia central.

Para expresar la evaluación de las RAMs se utilizó la prueba de chi cuadrado a un nivel de significación, $p < 0.05$.

CAPÍTULO III

RESULTADOS, ANALISIS E INTERPRETACION

1. OBTENCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

Según el tipo de muestreo planteado en el capítulo anterior, se procedió a calcular para la obtención de la muestra de estudio, en primera instancia seleccionando del universo de historias clínicas de pacientes que reciben tratamiento antirretroviral en el Hospital Honorio Delgado, las que reúnen los criterios de inclusión. El número final fue de 461 historias clínicas que cumplían los criterios de inclusión, siendo considerado como el universo de historias clínicas a partir de este, se procedió al cálculo reemplazando en la formula descrita en el apartado metodológico.

$$n = \frac{1.96^2 \cdot 0.5 \cdot 0.5 \cdot 461}{0.05^2 (461 - 1) + 1.96^2 \cdot 0.5 \cdot 0.5}$$

$$n = 209.79$$

$$n = 209.79 \text{ (número final)}$$

El valor final como se observa fue de 210 historias clínicas, para elegir estas historias se procedió a asignar un número correlativo a las 461 historias, cada número correspondía a una historia clínica debidamente identificada según su código, estos 461 número correlativos fueron anotados en trozos de papel del mismo tamaño, e introducidos a una bolsa para el sorteo correspondiente. Uno a uno se eligió las 210 historias clínicas.

2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

Tabla 1: EDAD DE LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO TARGA

<i>Edad</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
18-20 años	21	10,4	10,4	10,4
21-40 años	149	74,1	74,1	84,6
41-60 años	30	14,9	14,9	99,5
>60 años	1	0,5	0,5	100,0
Total	201	100,0	100,0	

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

Como se puede observar en la Tabla N° 1, de las 201 historias clínicas pertenecientes a pacientes que reciben terapia antirretroviral contra el VIH, Los pacientes de mayor frecuencia son las personas que se encuentran dentro del rango de 21-40 años ya que constituyen el 74.1% de la muestra, esto es, la mayoría de pacientes son adultos jóvenes. Este dato mensurado es de gran importancia, ya que los programas de salud preventiva o de proyección social, hacia la comunidad deben enfocarse en este grupo poblacional.

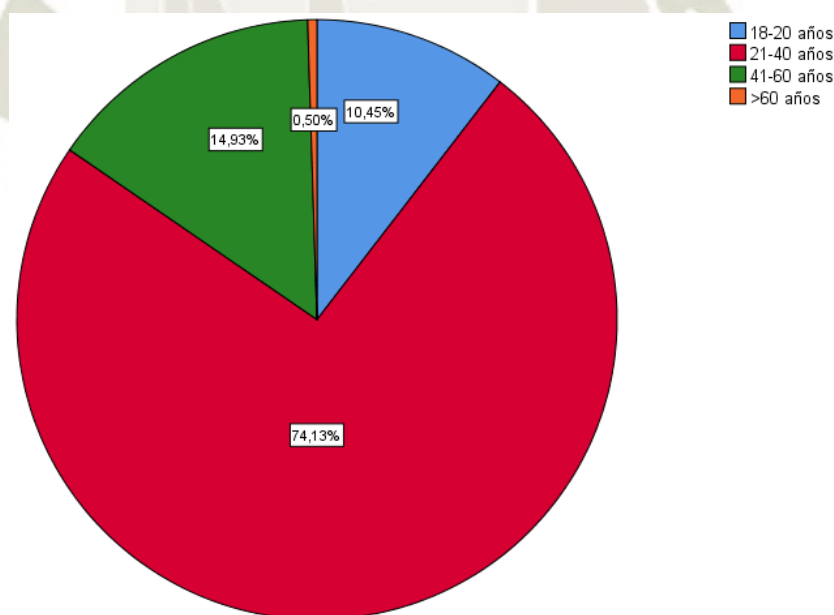
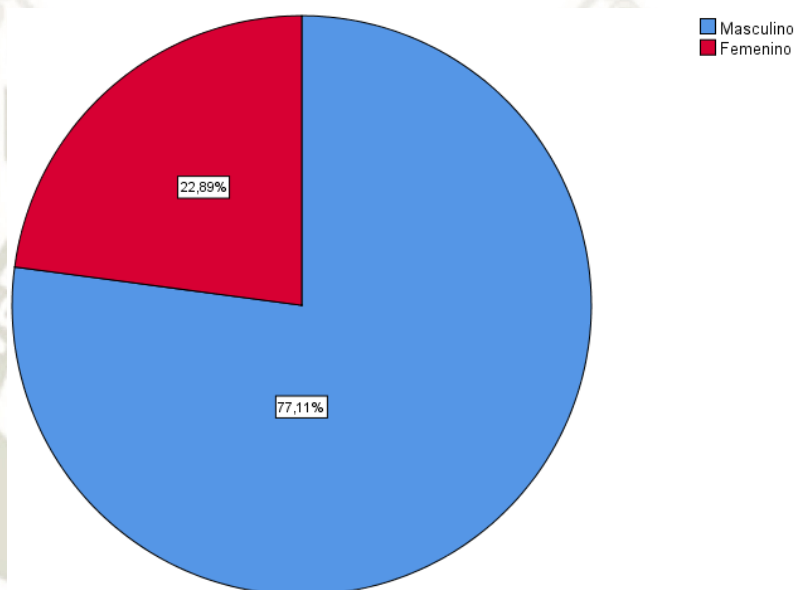


Gráfico 5: Edad de los pacientes con tratamiento TARGA

TABLA 2: GÉNERO DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN TARGA

<i>Género</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Masculino	155	77,1	77,1	77,1
Femenino	46	22,9	22,9	100,0
Total	201	100,0	100,0	

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS


Gráfico 6: Género de los pacientes que reciben TARGA

En cuanto al género se observa que un gran porcentaje (77.1%) está constituido por pacientes varones, ya que 155 de las 201 historias clínicas, corresponden a pacientes hombres, probablemente en este aspecto tengan que ver los hábitos culturales, o sexuales de cada género junto a la prevalencia por factores del modo de contagio en cada sexo.

TABLA 3: ESTADO CIVIL DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN TARGA

<i>Estado civil</i>		<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Válido	<i>Soltero (a)</i>	153	76,1	78,1	78,1
	<i>Casado (a)</i>	10	5,0	5,1	83,2
	<i>Conviviente</i>	28	13,9	14,3	97,4
	<i>Viudo (a)</i>	5	2,5	2,6	100,0
	<i>Total</i>	196	97,5	100,0	
Perdidos	<i>Sistema</i>	5	2,5		
Total		201	100,0		

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

Cono se puede observar en la tabla 3, los factores como el estado civil también se encuentra en un orden del 70%, ya que un 78.1% de historias clínicas corresponden a pacientes que son solteros, constituyendo un mínimo porcentaje pacientes casado o viudos. Estos resultados preliminares nos forman una idea de que más del 70% de historias clínicas pertenecen a pacientes hombres, solteros de 20 a 40 años debido a que probablemente a que el hábito sexual británico y homosexual se dan personas jóvenes masculinos.

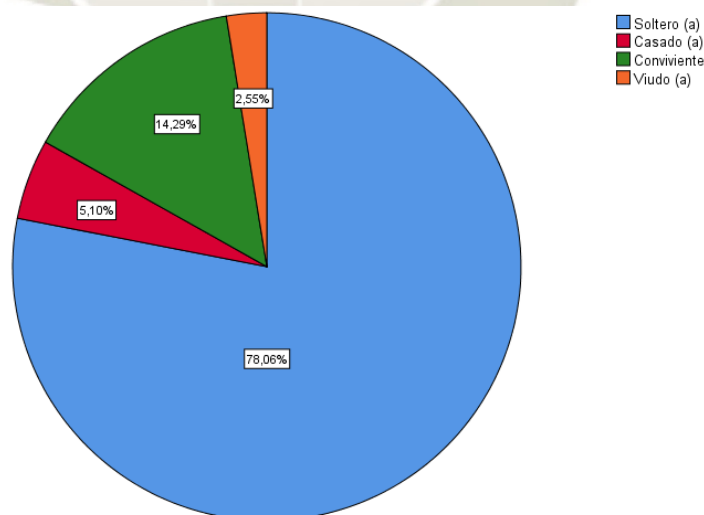

Gráfico 7: Estado civil de los pacientes que reciben TARGA

TABLA 4: GRADO DE INSTRUCCIÓN DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN TARGA

<i>Categorías</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Analfabeto (a)	4	2,0	2,0	2,0
Primaria	9	4,5	4,5	6,5
Secundaria	98	48,8	48,8	55,2
Superior concluido	47	23,4	23,4	78,6
Profesional	43	21,4	21,4	100,0
Total	201	100,0	100,0	

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

En cuanto el grado de instrucción, los resultados se encuentran un tanto más disperso, ya que no hay grupo con una mayoría simple, siendo el grupo con mayor porcentaje que corresponde al nivel de estudio secundaria completa con un 48.8%, seguida con el nivel de superior concluido con un 23.4% y un 21.4% profesionales. Esto es debido a que nuestra casuística se relaciona con la edad, estado civil y actividad sexual.

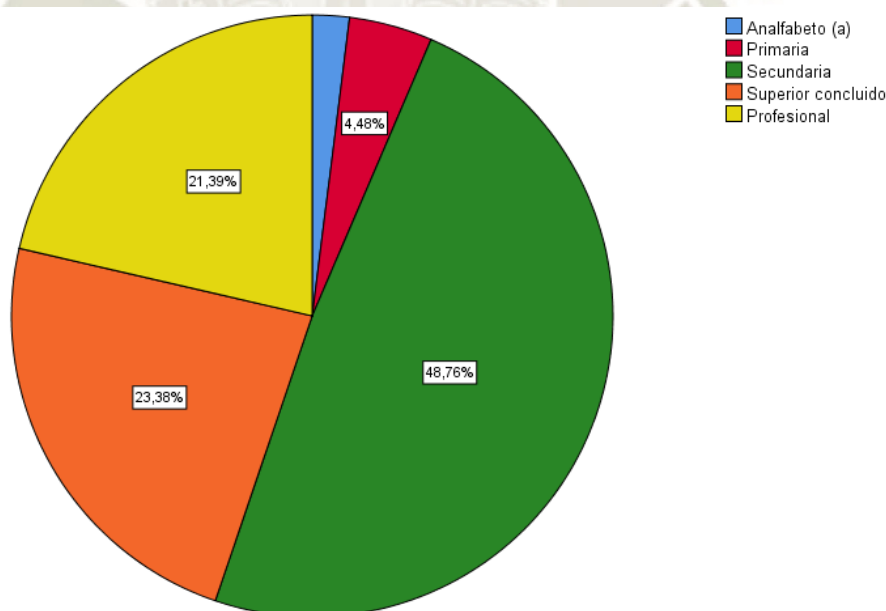


Gráfico 8: Grado de instrucción de los pacientes que reciben TARGA

TABLA 5: PRESENCIA DE ENFERMEDAD CRÓNICA AL INICIO DEL TRATAMIENTO TARGA

¿Enfermedad crónica?	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Si	78	38,8	38,8	38,8
No	123	61,2	61,2	100,0
Total	201	100,0	100,0	

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

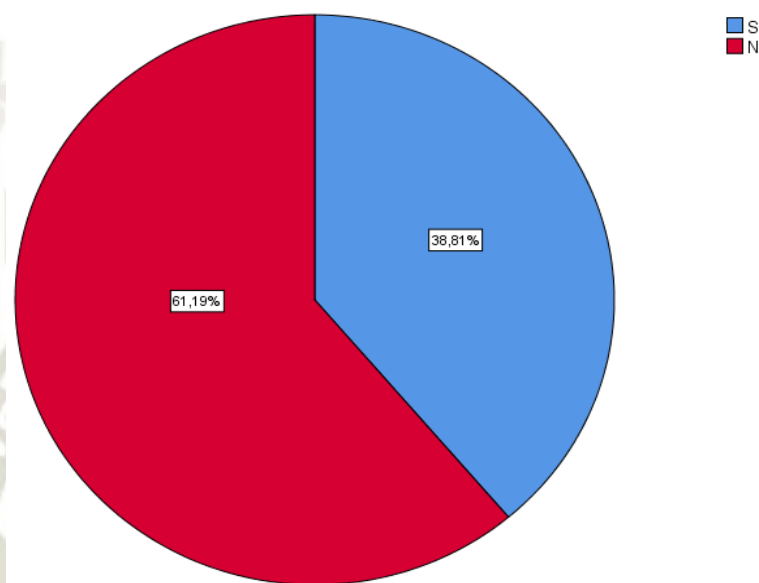


Gráfico 9: Presencia de enfermedad crónica al inicio del tratamiento TARGA

La tabla 5, muestra los resultados relacionados a la presencia o ausencia de enfermedad crónica al inicio del tratamiento TARGA, es decir, en el momento de realizar la anamnesis del paciente y se le interroga sobre alguna enfermedad que padece, se observa que 61.2% no presentaba enfermedad crónica asociada, el otro 38.8 señalaba alguna enfermedad. Eso se relaciona a que la mayoría de pacientes son jóvenes y presentan patologías crónicas en menor porcentaje.

TABLA 6: NÚMERO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS INICIALES

<i>Categoría</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>No registra enfermedad crónica inicial</i>	123	61,2	61,2	61,2
<i>Registra una enfermedad crónica inicial</i>	42	20,9	20,9	82,1
<i>Registra dos enfermedades crónicas iniciales</i>	33	16,4	16,4	98,5
<i>Registra tres enfermedades crónicas iniciales</i>	3	1,5	1,5	100,0
Total	201	100,0	100,0	

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

Es necesario precisar, que sin bien es cierto existe un registro de presencia o ausencia de enfermedades crónicas, por cada paciente según historia, se apreció en las mismas, que cada paciente reportaba no solo una enfermedad sino en varios casos dos e incluso tres enfermedades, dichos hallazgos se muestran en la tabla 6 en donde se aprecia que un 16.4% manifestó tener dos enfermedades. Lo cual se explicaría que pueden tener enfermedades concomitantes antes de iniciar el tratamiento como parte del curso de la enfermedad.

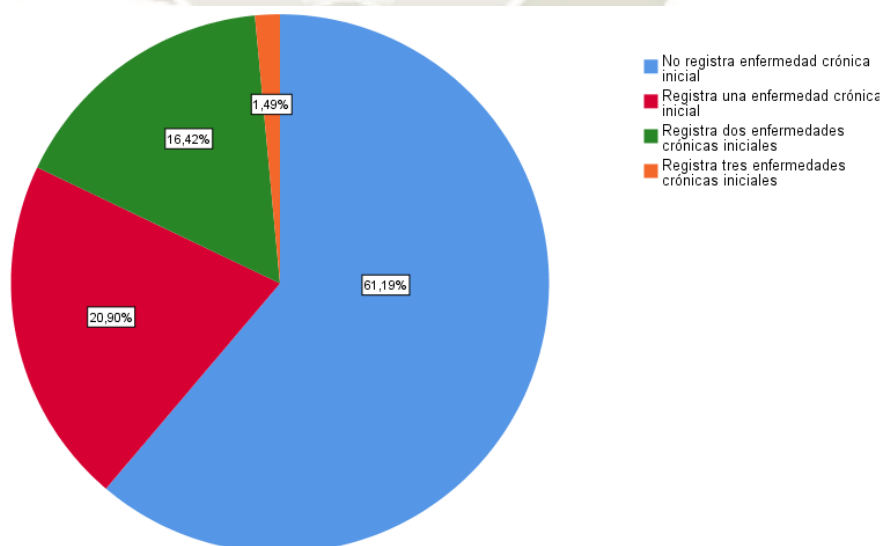

Gráfico 10: NÚMERO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS INICIALES

Tabla 7: TIPO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS INICIALES

Nº	Enfermedad crónica inicial	Frecuencia	Porcentaje
1	Absceso pulmonar	1	0.85
2	Amebiasis intestinal	1	0.85
3	Anemia	2	1.71
4	Artritis	1	0.85
5	Astenia	2	1.71
6	Bronquitis	1	0.85
7	Cáncer	1	0.85
8	Candidiasis	21	17.95
9	Diarrea(entero colitis)	42	35.90
10	Encefalopatía	1	0.85
11	Esteatosis	2	1.71
12	Gastritis	1	0.85
13	Gonorrea	1	0.85
14	Herpes	13	11.11
15	Insuficiencia renal	1	0.85
16	Nefrolitiasis	1	0.85
17	Neumocistosis	2	1.71
18	Neumonía	1	0.85
19	Sífilis	1	0.85
20	Toxoplasmosis	3	2.56
21	Tuberculosis	18	15.38
	TOTAL	117	100

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 7, muestra la descripción de las enfermedades crónicas registradas, como se observa, las de mayor incidencia son: la tuberculosis y la Enterocolitis (diarrea). En un total de 78 pacientes (tabla 5), varios de ellos tienen dos o tres enfermedades haciendo un total de 117 casos que son enfermedades preexistentes que no se relacionan necesariamente con un efecto RAMs, pero que si pueden ser exacerbadas con la medicación. Esto demuestra que los pacientes que inician el tratamiento y que tienen enfermedades concomitantes ya muestran complicaciones derivados de su enfermedad inmunodeficitaria como es el caso de candidiasis, diarrea y tuberculosis.

3. DESCRIPCIÓN DE LA FRECUENCIA Y DURACION DE LOS TRATAMIENTOS RECIBIDOS

TABLA 8: NÚMERO DE CONSULTAS POR PACIENTE Y SEGÚN DESCRIPCIÓN EN CADA CONSULTA

	Número total de consultas	Consultas con descripción específica	Consultas con descripción general	Consultas con descripción Asintomático	Consultas con descripción en blanco	Consultas con descripción "No acude"
Pacientes	201	181	153	199	9	34
Media	39,07	4,44	13,35	24,75	1,67	2,00
Mediana	28,00	4,00	8,00	18,00	1,00	1,00
Mínimo	1	1	1	1	1	1
Máximo	132	15	67	89	5	13
Suma	7853	803	2042	4925	15	68

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

En los resultados presentados en la tabla 8, se aprecia en la columna total de consultas por pacientes, 201 referido al número global de historias clínicas analizadas, de estas 201 historias un paciente tuvo como mínimo una sola consulta y existe otro que tuvo como máximo 132 consultas desde que inició su tratamiento evidentemente el valor mínimo de una sola consulta se relaciona con el paciente más nobel y las 132 consultas corresponden al paciente más antiguo.

En base a las otras “clases de consultas”, la descripción específica se refiere al tratamiento que describió una enfermedad o un síntoma específico, como candidiasis o fiebre respectivamente; la descripción general se refiere a que el médico tratante colocó una frase igual o similar a “síntomas típicos de carga viral”; en la quinta columna como su nombre lo indica el prescriptor colocó el término o una frase similar a “Asintomático”, la penúltima columna recoge las consultas que estuvieron simplemente en blanco y finalmente la columna que indica “no acude”, se refiere que el paciente no fue a consulta o envió a un familiar para el recojo de medicamentos.

En relación a “clases” de consultas se encontró con descripción específica un promedio de 4 consultas por cada paciente, con máximo de 15 consultas y un mínimo de 1. En cuanto a la descripción general ,153 pacientes fueron

catalogados como tal con un promedio de 13 consultas, siendo un paciente que tuvo un máximo 67 consultas haciendo un total de 2042 consultas con esta descripción.

De acuerdo con la investigación, de las 7853 consultas en total de las 201 historias analizadas, cerca de 5000 (4925 consultas) indicaban como asintomático y solo 803 describieron la presencia de RAMs, al margen de la sintomatología generada por el VIH.

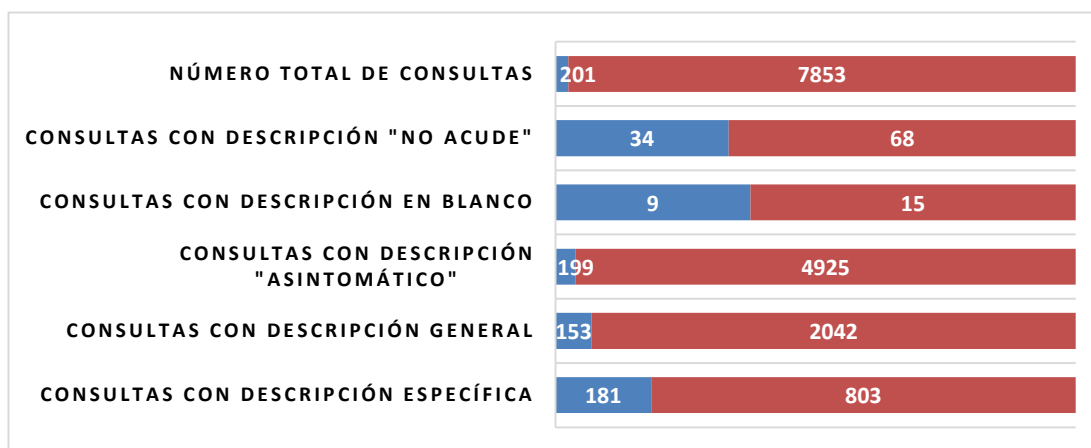


Gráfico 11: Número de consultas por paciente y según descripción en cada consulta

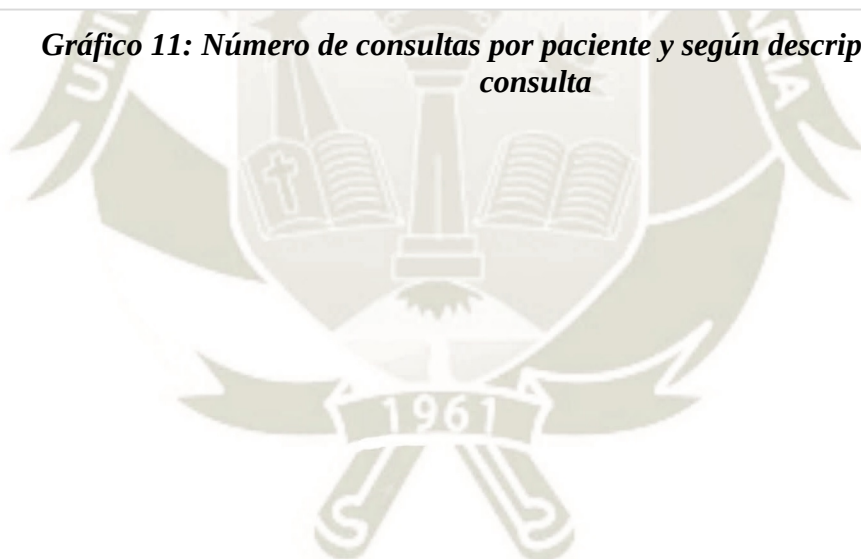


TABLA 9: FRECUENCIA DE CONSULTAS CON DESCRIPCIÓN DE “ASINTOMÁTICO”

<i>N° consultas Asintomático</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>Ninguna</i>	2	1,0	1,0	1,0
<i>De 1 a 30 consultas</i>	141	70,1	70,1	71,1
<i>De 31 a 60 consultas</i>	39	19,4	19,4	90,5
<i>De 61 a 90 consultas</i>	19	9,5	9,5	100,0
<i>Total</i>	201	100,0	100,0	

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

Se consideró analizar las consultas que se describieron como asintomático, no solo por su número, sino también porque se trata de consultas en donde no hubo ninguna RAM descrita. En la tabla 9, se observa en primer lugar, la relación de estos resultados con los expuestos en la tabla anterior, ya que solo dos no tienen dicha descripción y 199 Historias clínicas (tabla 8) si tienen la descripción de asintomático. Para comprender mejor los resultados de la tabla 8, se divide en tres partes, como se observa un 70% de las historias, tienen de 1 a 30 consultas con la descripción de asintomático, que constituye la gran mayoría, y en segundo lugar 19,4% de dichas historias 31 a 60 consultas con la descripción de asintomático.

TABLA 10. NÚMERO Y DURACIÓN (DÍAS) TOTAL DE CICLOS DE TRATAMIENTOS TERAPEUTICOS TARGA

<i>Descripción</i>	<i>N</i>	<i>Rango</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. Desviación</i>
<i>Número de tratamientos</i>	201	7	1	8	2,71	1,583
<i>Duración total de los tratamientos (días)</i>	201	5506	91	5597	2013,65	1514,955
<i>N válido (por lista)</i>	201					

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

Otro aspecto muy importante para la descripción fue el número de ciclos de tratamientos, se refiere a cuantas veces el paciente tuvo un cambio en el tratamiento como se aprecia en la tabla 10 ,de los 201 pacientes, un mínimo de ciclos tratamientos fue de 1 y el máximo fue de 8, es decir que hubo pacientes que recibieron hasta 8 ciclos de tratamientos, ello no implicaba que el paciente recibió hasta 8 esquemas de tratamiento diferentes, ya que hubo historias cuyo esquema se repetía en

distintos ciclos de tratamiento. Cada paciente tuvo un promedio cercano a tres ciclos de tratamientos. En cuanto a la duración de cada ciclo de tratamiento, en la misma tabla se aprecia que en las 201 historias clínicas, la menor duración de un ciclo de tratamiento fue de 91 días, y hubo un ciclo de tratamiento que duró 5597 días, llama la atención este resultado, ya que existe un paciente que recibió durante todo ese tiempo el mismo ciclo de tratamiento, que evidentemente contenía un mismo esquema; finalmente cada tratamiento tuvo una duración promedio de 2013 días.

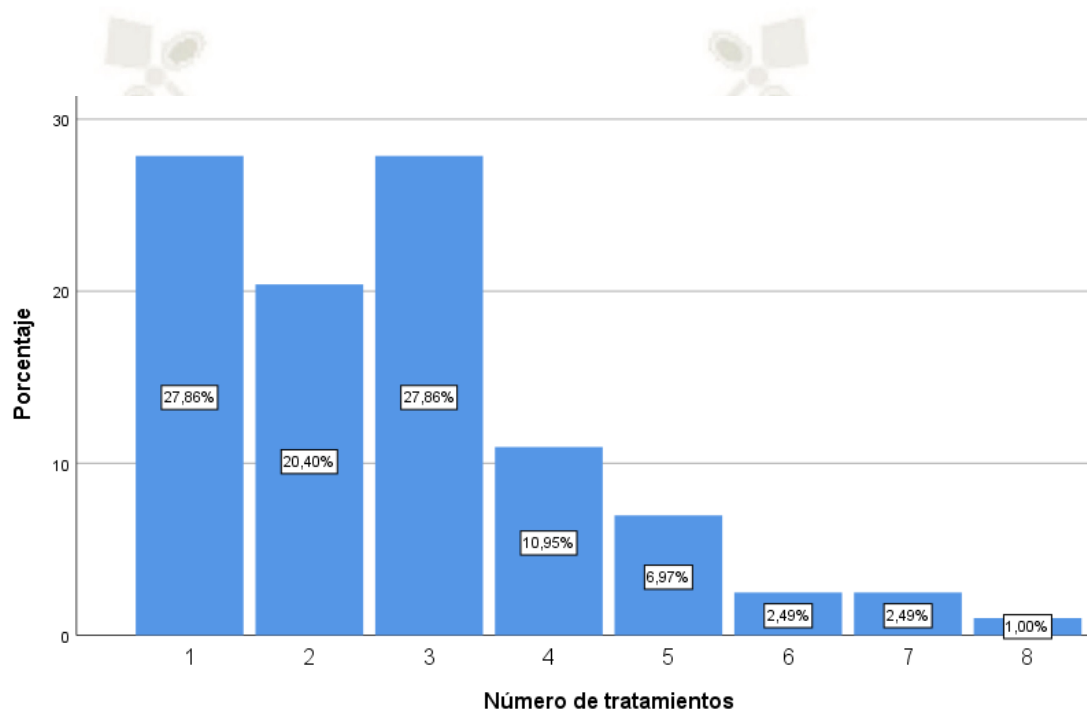


Gráfico 12: Número y duración (días) total de ciclos de tratamientos TARGA

TABLA 11: CATEGORIZACIÓN DE LA DURACIÓN DE TOTAL DE LOS CICLOS DE TRATAMIENTOS TARGA

<i>Duración</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>Duración muy corta (90 días - 1 año)</i>	16	8,0	8,0	8,0
<i>Duración corta (1 año - 3 años)</i>	58	28,9	28,9	36,8
<i>Duración media (3 años - 5 años)</i>	38	18,9	18,9	55,7
<i>Duración prolongada (5 años - 10 años)</i>	52	25,9	25,9	81,6
<i>Duración muy prolongada (más de 10 años)</i>	37	18,4	18,4	100,0
Total	201	100,0	100,0	

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 11, permite interpretar de las manera más adecuada los resultados generales de la tabla 10, en donde se realizó un análisis descriptivo según el número de días totales que duró el tratamiento recibido por los pacientes, para realizar la tabla 11 se convirtieron los números de días totales en años y se segmentaron estos años en 5 niveles de duración, como se observa en esta tabla el porcentaje mayor está en las historias de duración corta con 28.9%, equivalente a una duración de 1 a 3 años, seguido de la duración de 5 a 10 años con 26% y el menor porcentaje corresponde a las historias con una duración de 90 días a 1 año con 8% ,equivalente a 16 historias clínicas. Esto probablemente debido a la aparición de RAMs o abandono del tratamiento.

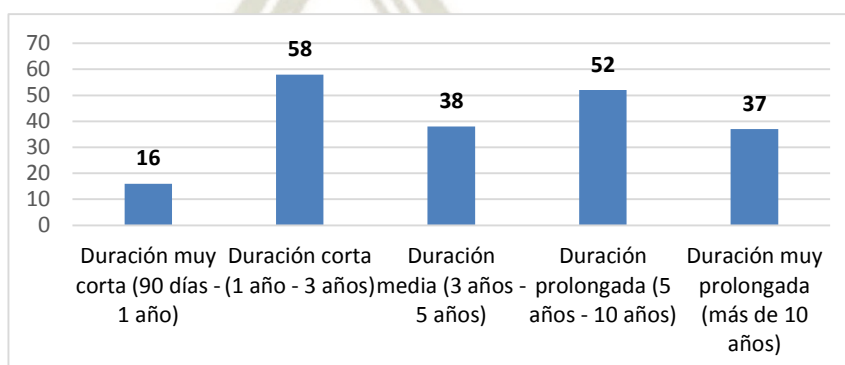


Gráfico 13: Categorización de la duración de total de los ciclos de tratamientos TARGA

TABLA 12: DURACIÓN DE CADA CICLO DE TRATAMIENTO (DÍAS) TARGA ADMINISTRADO A LOS PACIENTES

	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°
N	201	145	104	48	26	12	7	2
Media	937,01	762,21	489,75	717,58	406,23	475,42	458,86	513,50
Mediana	493,0	308,0	323,5	361,0	266,0	312,5	351,0	513,50
Desviación	1116,2	1033,49	627,40	925,06	446,44	469,1	350,66	471,64
Rango	5377	4965	3026	4574	1920	1261	1020	667
Mínimo	12	5	2	61	17	64	157	180
Máximo	5389	4970	3028	4635	1937	1325	1177	847

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 12 por su parte presenta un análisis más específico en cuanto duración en días de los 8 ciclos de tratamientos, en cuanto al número de historias clínicas se observa con obviedad que todos los 201 pacientes recibieron el primer ciclo de tratamiento, de estos solo 145 recibieron un segundo ciclo de tratamiento, y de los 201 solo 104 recibieron un tercer tratamiento y así sucesivamente, se aprecia que solo dos pacientes recibieron hasta un octavo ciclo de tratamiento. En cuanto a la duración todos tuvieron en general una amplia duración siendo la mayor duración promedio el primer tratamiento con 937 días, y la menor duración el quinto tratamiento con 266 días, estos valores promedio deben tomarse con cierta cautela porque presentan diferencias con sus medianas, lo que hace pensar que en tanto duración son algo diversos, lo que se verifica con las desviaciones estándar.

4. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO Y REACCIONES ADVERSAS

TABLA 13: NÚMERO DE ESQUEMAS DIFERENTES RECIBIDOS EN LOS CICLOS DE TRATAMIENTO

N° Esquemas diferentes	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	57	28,4	28,4	28,4
2	78	38,8	38,8	67,2
3	37	18,4	18,4	85,6
4	15	7,5	7,5	93,0
5	5	2,5	2,5	95,5
6	7	3,5	3,5	99,0
7	2	1,0	1,0	100,0
Total	201	100,0	100,0	

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

Los ciclos de tratamiento estuvieron conformados por esquemas de tratamiento o regímenes farmacoterapéutico, que fueron prescritos a los pacientes en las consultas, aspecto que es muy importante en la presente investigación ya que las reacciones adversas se relacionan con los medicamentos administrados.

Previamente es importante describir cuantos esquemas de tratamiento diferentes recibieron los pacientes y que se encuentran registrados en sus respectivas historias clínicas, como se observa en la tabla 13, se tiene que los pacientes recibieron de 1 a 7 esquemas, es decir, que hubo pacientes que recibieron tres esquemas diferentes durante su tratamiento otros hasta siete esquemas diferentes, en este sentido el mayor porcentaje corresponde al 38.8%, que corresponde al 02 esquemas de tratamiento diferentes, es decir, que 38% de los pacientes recibió dos esquemas de tratamiento diferentes y que solo 02 pacientes recibió 07 esquemas diferentes de tratamiento. Nótese que los esquemas de tratamiento son 7 y los ciclos de tratamiento son 8, lo que significa que los pacientes en varios casos recibían esquemas repetidos, es por ello que no coincide el número de ciclos de tratamiento con el número de esquemas diferentes como se muestra en la tabla 15.

TABLA 14: NÚMERO DE HISTORIAS CON REPETICIÓN DE ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje válido</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Si	57	28,4	28,4	28,4
No	144	71,6	71,6	100,0
Total	201	100,0	100,0	

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

En la tabla 14 se observa que 28.4% de las historias clínicas presentan en sus ciclos de tratamiento esquemas repetidos, es decir, que un paciente puede tener tres ciclos de tratamiento ,lo que significa que cambio tres veces los esquemas antirretrovirales, sin embargo, en el primer ciclo recibió el esquema N° 37 de la tabla 15, en el segundo ciclo recibió el esquema 33 y luego en el tercer ciclo volvió a recibir el esquema 37, en conclusión recibió tres ciclos de tratamiento pero solo dos esquemas diferentes.

TABLA 15: ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES PRESCRITOS

Nº	Descripción	Nº IFAs	Frec	%
1	[3TC-150mg][AZT-300mg]	2	5	0.92
2	[3TC-150mg][LPV-200mg][AZT-300mg]	3	2	0.37
3	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg][AZT-300mg]	4	16	2.94
4	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg][STV-30mg]	4	1	0.18
5	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg][TDF-300mg]	4	19	3.49
6	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-50mg][AZT-300mg]	4	1	0.18
7	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-50mg][TDF-300mg]	4	1	0.18
8	[3TC-150mg][LPV-200mg][TDF-300mg]	3	1	0.18
9	[3TC-150mg][NVP-200mg][AZT-300mg]	3	58	10.64
10	[3TC-150mg][NVP-200mg][STV-30mg]	3	11	2.02
11	[3TC-150mg][NVP-200mg][TDF-300mg]	3	3	0.55
12	[3TC-150mg][RAL-400mg][TDF-300mg]	3	2	0.37
13	[3TC-150mg][RTV-100mg][AZT-300mg]	3	2	0.37
14	[ABC-300mg][3TC-150mg][AZT-300mg]	3	2	0.37
15	[ABC-300mg][3TC-150mg][LPV-200mg]	3	1	0.18
16	[ABC-300mg][3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg]	4	2	0.37
17	[ABC-300mg][3TC-150mg][NVP-200mg]	3	5	0.92
18	[ABC-300mg][ATV-300mg][3TC-150mg][RTV-100mg]	4	1	0.18
19	[ABC-300mg][EFV-600mg][3TC-150mg]	3	11	2.02
20	[ABC-300mg][EFV-600mg][3TC-150mg][STV-30mg]	4	1	0.18
21	[ATV-300mg][3TC-150mg][AZT-300mg]	3	1	0.18
22	[ATV-300mg][3TC-150mg][RTV-100mg][AZT-300mg]	4	3	0.55
23	[ATV-300mg][3TC-150mg][RTV-100mg][TDF-300mg]	4	2	0.37
24	[ATV-300mg][FTC-200mg][RTV-100mg][TDF-300mg]	4	2	0.37
25	[DRV-600mg][ETV-200mg][RAL-400mg][RTV-100mg]	4	1	0.18
26	[DRV-600mg][ETV-200mg][TDF-300mg]	3	1	0.18
27	[DTG-50mg][FTC-200mg][TDF-300mg]	3	3	0.55
28	[DTG-50mg][LPV-200mg][RTV-100mg]	3	4	0.73
29	[EFV-600mg][3TC-150mg][AZT-300mg]	3	57	10.46
30	[EFV-600mg][3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg][TDF-300mg]	5	1	0.18
31	[EFV-600mg][3TC-150mg][RTV-100mg][AZT-300mg]	4	1	0.18
32	[EFV-600mg][3TC-150mg][STV-30mg]	3	7	1.28

33	[EFV-600mg][3TC-150mg][TDF-300mg]	3	92	16.88
34	[EFV-600mg][FTC-200mg]	2	1	0.18
35	[EFV-600mg][FTC-200mg][AZT-300mg]	3	1	0.18
36	[EFV-600mg][FTC-200mg][RTV-50mg]	3	1	0.18
37	[EFV-600mg][FTC-200mg][TDF-300mg]	3	186	34.13
38	[EFV-600mg][LPV-200mg][RTV-100mg][TDF-300mg]	4	1	0.18
39	[EFV-600mg][RAL-400mg][TDF-300mg]	3	1	0.18
40	[EFV-600mg][TDF-300mg]	2	1	0.18
41	[ETV-200mg][3TC-150mg][TDF-300mg]	3	1	0.18
42	[FTC-200mg][3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg]	4	1	0.18
43	[FTC-200mg][ETV-200mg][TDF-300mg]	3	1	0.18
44	[FTC-200mg][LPV-200mg][RTV-100mg]	3	1	0.18
45	[FTC-200mg][LPV-200mg][RTV-100mg][TDF-300mg]	4	19	3.49
46	[FTC-200mg][LPV-200mg][RTV-50mg][TDF-300mg]	4	1	0.18
47	[FTC-200mg][RAL-400mg][TDF-300mg]	3	2	0.37
48	[LPV-200mg][RAL-400mg][RTV-100mg]	3	6	1.10
49	[LPV-200mg][RAL-400mg][RTV-100mg][TDF-300mg]	4	1	0.18
	TOTAL		545	100.00

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

LEYENDA: (AZT) ZIDOVUDINA 300MG TAB, (3TC) LAMIVUDINA 150MG TAB, (NVP) NEVIRAPINA 200 MG TAB, (LPV) LOPINAVIR 200 MG TAB, (RTV) RITONAVIR 50 MG TAB, (EFV) EFAVIRENZ 600 MG TAB, (FTC) EMTRICITABINA 200 MG TAB, (TDF) TENOFOVIR 300 MG TAB, (ABC) ABACAVIR 300 MG TAB, (ETV) ETRAVIRINA 100 MG TAB, (STV) ESTAVUDINA 30 MG TAB, (ATV) ATAANAVIR 300 MG TAB, (RAL) RALTEGRAVIR 400 MG TAB, (DTG) DOLUTEGRAVIR 50 MG TAB.

La tabla 15, muestra las listas de los esquemas de tratamientos de fármacos antirretrovirales, prescritos a los pacientes y que fueron registrados en sus historias clínicas correspondientes, se observa en primer lugar que fueron 49 antirretrovirales.

La mayoría de combinaciones consisten en una mezcla de 3 y 4 principios activos antivirales, el número de combinación de 2 y 5 principios activos fueron muy infrecuentes.

La combinación más frecuentemente prescrita correspondió al esquema de tratamiento que en la lista numerada tiene el número 37 ya que de los 545 tratamientos (que es la sumatoria de las frecuencias de los 8 tratamientos en las 201 historias clínicas) estuvo presente en un 34.13%. Esta combinación corresponde al Efavirenz (EFV), Emtricitabina (FTC) y Tenofovir (TDF).

TABLA 16: ESQUEMAS DE TRATAMIENTOS Y SU DURACIÓN (DÍAS)

N°	Descripción	F	X	Min.	Max
1	[3TC-150mg][AZT-300mg]	5	424.8	5	1960
2	[3TC-150mg][LPV-200mg][AZT-300mg]	2	19.5	9	30
3	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg][AZT-300mg]	16	394.13	14	2007
4	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg][STV-30mg]	1	1463	1463	1463
5	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg][TDF-300mg]	19	657.42	6	1855
6	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-50mg][AZT-300mg]	1	1671	1671	1671
7	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-50mg][TDF-300mg]	1	1530	1530	1530
8	[3TC-150mg][LPV-200mg][TDF-300mg]	1	1325	1325	1325
9	[3TC-150mg][NVP-200mg][AZT-300mg]	58	1622.9	2	5389
10	[3TC-150mg][NVP-200mg][STV-30mg]	11	1553.4	50	2971
11	[3TC-150mg][NVP-200mg][TDF-300mg]	3	323.67	52	659
12	[3TC-150mg][RAL-400mg][TDF-300mg]	2	231	189	273
13	[3TC-150mg][RTV-100mg][AZT-300mg]	2	1042	914	1170
14	[ABC-300mg][3TC-150mg][AZT-300mg]	2	1992.5	1199	2786
15	[ABC-300mg][3TC-150mg][LPV-200mg]	1	1215	1215	1215
16	[ABC-300mg][3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg]	2	1350	1204	1496
17	[ABC-300mg][3TC-150mg][NVP-200mg]	5	499	102	867
18	[ABC-300mg][ATV-300mg][3TC-150mg][RTV-100mg]	1	1461	1461	1461
19	[ABC-300mg][EFV-600mg][3TC-150mg]	11	1452.9	326	3999
20	[ABC-300mg][EFV-600mg][3TC-150mg][STV-30mg]	1	1020	1020	1020
21	[ATV-300mg][3TC-150mg][AZT-300mg]	1	1340	1340	1340
22	[ATV-300mg][3TC-150mg][RTV-100mg][AZT-300mg]	3	735.33	340	1356

23	[ATV-300mg][3TC-150mg][RTV-100mg][TDF-300mg]	2	1971	1177	2765
24	[ATV-300mg][FTC-200mg][RTV-100mg][TDF-300mg]	2	249	180	318
25	[DRV-600mg][ETV-200mg][RAL-400mg][RTV-100mg]	1	1162	1162	1162
26	[DRV-600mg][ETV-200mg][TDF-300mg]	1	97	97	97
27	[DTG-50mg][FTC-200mg][TDF-300mg]	3	104.33	70	153
28	[DTG-50mg][LPV-200mg][RTV-100mg]	4	114.75	91	178
29	[EFV-600mg][3TC-150mg][AZT-300mg]	57	1660.6	14	4970
30	[EFV-600mg][3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg][TDF-300mg]	1	64	64	64
31	[EFV-600mg][3TC-150mg][RTV-100mg][AZT-300mg]	1	1582	1582	1582
32	[EFV-600mg][3TC-150mg][STV-30mg]	7	1780.7	578	2532
33	[EFV-600mg][3TC-150mg][TDF-300mg]	92	282.74	12	1490
34	[EFV-600mg][FTC-200mg]	1	184	184	184
35	[EFV-600mg][FTC-200mg][AZT-300mg]	1	115	115	115
36	[EFV-600mg][FTC-200mg][RTV-50mg]	1	183	183	183
37	[EFV-600mg][FTC-200mg][TDF-300mg]	186	405.26	10	1688
38	[EFV-600mg][LPV-200mg][RTV-100mg][TDF-300mg]	1	178	178	178
39	[EFV-600mg][RAL-400mg][TDF-300mg]	1	387	387	387
40	[EFV-600mg][TDF-300mg]	1	595	595	595
41	[ETV-200mg][3TC-150mg][TDF-300mg]	1	160	160	160
42	[FTC-200mg][3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg]	1	61	61	61
43	[FTC-200mg][ETV-200mg][TDF-300mg]	1	322	322	322
44	[FTC-200mg][LPV-200mg][RTV-100mg]	1	173	173	173
45	[FTC-200mg][LPV-200mg][RTV-100mg][TDF-300mg]	19	208.79	17	395
46	[FTC-200mg][LPV-200mg][RTV-50mg][TDF-300mg]	1	854	854	854
47	[FTC-200mg][RAL-400mg][TDF-300mg]	2	96	73	119
48	[LPV-200mg][RAL-400mg][RTV-100mg]	6	692.33	48	1311
49	[LPV-200mg][RAL-400mg][RTV-100mg][TDF-300mg]	1	521	521	521
	TOTAL	545			

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 16, presenta un análisis de la duración en días de los esquemas de tratamiento, en la primera columna (F) se muestra la frecuencia de cada uno, la columna X, se refiere al promedio de duración de los esquemas, min y máx., son las columnas con el valor mínimo y máximo en días respectivamente, si el valor mínimo es igual al máximo es porque dicho esquema solo estuvo en un ciclo de tratamiento de los 545. A diferencia de la tabla anterior se aprecia que el tratamiento más frecuente (el número 37) no es el de mayor duración, ya que en promedio solo duró 405 días y tiene un ciclo de tratamiento mínimo de duración de 10 días y un máximo de 1688 días.

De todos estos esquemas administrados, el que estuvo en un ciclo de tratamiento por muy poco tiempo fue el tratamiento 9 ya que hubo un ciclo de administración de solo 2 días en una historia clínica, al otro extremo está el ciclo de mayor duración de tratamiento con un esquema, y corresponde también al esquema 9 ya que su ciclo de administración máxima se observó en una historia y es de 5389 días, cabe notar que este esquema estuvo presente en 58 ciclos de administración en los pacientes.

TABLA 17: PRINCIPIOS ACTIVOS DE LOS ESQUEMAS Y SU FRECUENCIA EN LOS CICLOS DE TRATAMIENTO

<i>Clasificación de Fármacos Anti-VIH</i>	<i>Principio activo</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Total</i>
Inhibidores nucleósidos de la Transcriptasa inversa	3TC-150mg	311	1063
	TDF-300mg	341	
	FTC-200mg	219	
	STV-30mg	20	
	ABC-300mg	23	
	AZT-300mg	149	
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa	NVP-200mg	77	443
	EFV-600mg	362	
	ETV-200mg	4	
Inhibidores de la proteasa	LPV-200mg	79	178
	DRV-600mg	2	
	ATV-300mg	9	
	RTV-100mg	84	
	RTV-50mg	4	
Inhibidores de la integrasa	RAL-400mg	13	20
	DTG-50mg	7	
TOTAL	16	1704	1704

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

En La Tabla 17, se muestra un análisis individual de los principios activos antirretrovirales en los esquemas presente en los ciclos de tratamiento, se observa que la mayor frecuencia según clase, corresponde a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa con 1063 de frecuencia, sin embargo, el principio activo más recurrente no se encuentra dentro de esta clase, ya que el más frecuente es el efavirenz (EFV-600 mg) con 362 de frecuencia. Del mismo modo la clase menos frecuente son los inhibidores de la integrasa con 20 de frecuencia, pero el principio activo antirretroviral es el darunavir (DRV-600 mg) que solo tiene dos de frecuencia que pertenece a los inhibidores de la proteasa.

En la tabla N° 8, se describieron las consultas de los pacientes, según una clasificación realizada en base a la casuística recogida en las descripciones de las 201 historias clínicas, se observó que 181 historias tenían descripción específica, de

estas 181 historias no todas tenían descripción relacionadas con RAM, se seleccionó las que presentaban alguna RAM, sin embargo de todo este conjunto existió historias que no tenían ninguna descripción referida a RAM, generalmente correspondían a pacientes relativamente novicios en el tratamiento o presentando alguna duración en su tratamiento, tenían consultas solo con descripciones generales junto a consultas con descripciones como asintomático.

TABLA 18: FRECUENCIA DE TIPOS DE RAMS SEGÚN EL NÚMERO DE HISTORIAS CLÍNICAS ANALIZADAS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Sin RAMs descritas	37	18,4	18,4	18,4
De 1-4 RAMs descritas	146	72,6	72,6	91,0
De 5-8 RAMs descritas	18	9,0	9,0	100,0
Total	201	100,0	100,0	

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

Con relación a la tabla 18, se observa en la categoría sin RAMS descritas a 37, este número se refiere a que son 37 historias las que en su integridad en ninguna consulta tienen si quiera una descripción a una RAM, y son historias que en sus consultas tienen la descripción “asintomático”, junto con descripciones generales o incluso algunas en blanco. En esta misma tabla se aprecian que 146 historias clínicas presentaban de 1-4 tipos de RAMs, lo que no significa que solo hubo de 1-4 descripciones, ya que por ejemplo pudo describirse en una historia un solo tipo como fiebre, sin embargo, esta descripción está presente en dos consultas. Como se aprecia en este cuadro los pacientes en su mayoría presentaron de 1-4 tipos de RAMs. 72.6%

TABLA 19: REACCIONES ADVERSAS DESCRITAS EN HISTORIAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON TARGA

N°	Reacciones adversas	Frecuencia	Porcentaje
1	Alergia	5	1.20
2	Anemia	32	7.66
3	Ansiedad	2	0.48
4	Artralgia	5	1.20
5	Astenia	1	0.24
6	Aumento de peso	1	0.24
7	Cefalea	23	5.50
8	Colitis	1	0.24
9	Conjuntivitis	1	0.24
10	Convulsión	1	0.24
11	Dermatitis	7	1.67
12	Dermatopatía	3	0.72
13	Diarrea	22	5.26
14	Disfagia	1	0.24
15	Disfonía	1	0.24
16	Dislipidemia	41	9.81
17	Dolor abdominal	7	1.67
18	Dolor muscular	1	0.24
19	E. maculopapular	2	0.48
20	Epigastralgia	6	1.44
21	Esplenomegalia	2	0.48
22	Esteatosis	32	7.66
23	Estreñimiento	3	0.72
24	Fatiga	5	1.20
25	Flogosis	1	0.24
26	Ginecomastia	2	0.48
27	Hepatomegalia	4	0.96
28	Hepatopatía	53	12.68
29	Hipercolesterolemia	13	3.11
30	Hipertrigliceridemia	46	11.00
31	Inapetencia	1	0.24
32	Labios oscuros	1	0.24
33	Leucopenia	1	0.24

34	Lipodistrofia	10	2.39
35	Litiasis vesicular	2	0.48
36	Lumbalgia	4	0.96
37	Mareos	6	1.44
38	Náuseas	11	2.63
39	Neuropatía periférica	3	0.72
40	Odinofagia	3	0.72
41	Polaquiuria	1	0.24
42	Pólipos vesiculares	1	0.24
43	Prurito	17	4.07
44	Rash cutáneo	22	5.26
45	Somnolencia	2	0.48
46	Terrores nocturnos (pesadillas)	2	0.48
47	Tos	3	0.72
48	Urticaria	1	0.24
49	Vómitos	3	0.72
	TOTAL	418	100

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

En la tabla 19 se observan descripciones que no eran específicas o eran muy generales al momento que cotejar con la RAM descrita en la bibliografía del medicamento. En algunos casos se hizo la indagación con el personal prescriptor, por ejemplo, la reacción o sintomatología descrita como “hepatopatía” 12.68% es muy imprecisas y hecha la consulta se refería a esteatosis hepática, del mismo modo dislipidemia se refiere a hipercolesterolemia, para el caso de dermatopatía no se halló respuesta, a pesar de las aclaraciones se exponen los resultados con la descripción original para evidenciar esta problemática. En cuanto a los resultados se observa que no hay una reacción adversa predominante al menos en forma mayoritaria, lo que es de esperarse por la diversidad de combinaciones de esquemas administrados en los ciclos de tratamiento, tal como se vio en tablas anteriores, sin embargo, citaremos a la hepatopatía junto con la esteatosis como las más predominantes ya que se tratan de la misma condición 19.3%, en segundo lugar se encuentra la dislipidemia junto con la hipercolesterolemia 12.92% luego la hipertrigliceridemia con 11%, y finalmente algo importante la anemia con 7.66%.

TABLA 20: NÚMERO DE RAMS ENCONTRADAS Y EL GÉNERO DEL PACIENTE

<i>Categorías</i>		<i>RAMs por paciente</i>			<i>Total</i>
		<i>Sin RAMs descritas</i>	<i>De 1-4 RAMs descritas</i>	<i>De 5-8 RAMs descritas</i>	
Sexo	<i>Masculino</i>	33	110	12	155
	<i>Femenino</i>	4	36	6	46
Total		37	146	18	201

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

En cuanto al número de RAMs encontradas de las 201 historias revisadas se encontró que 155 fueron del sexo masculino y 46 del sexo femenino, lo cual se relaciona la mayoría de pacientes son varones y de los se presentaron con mayor frecuencia de 1 a 4 RAMs lo que también relaciona al número de consultas efectuadas.

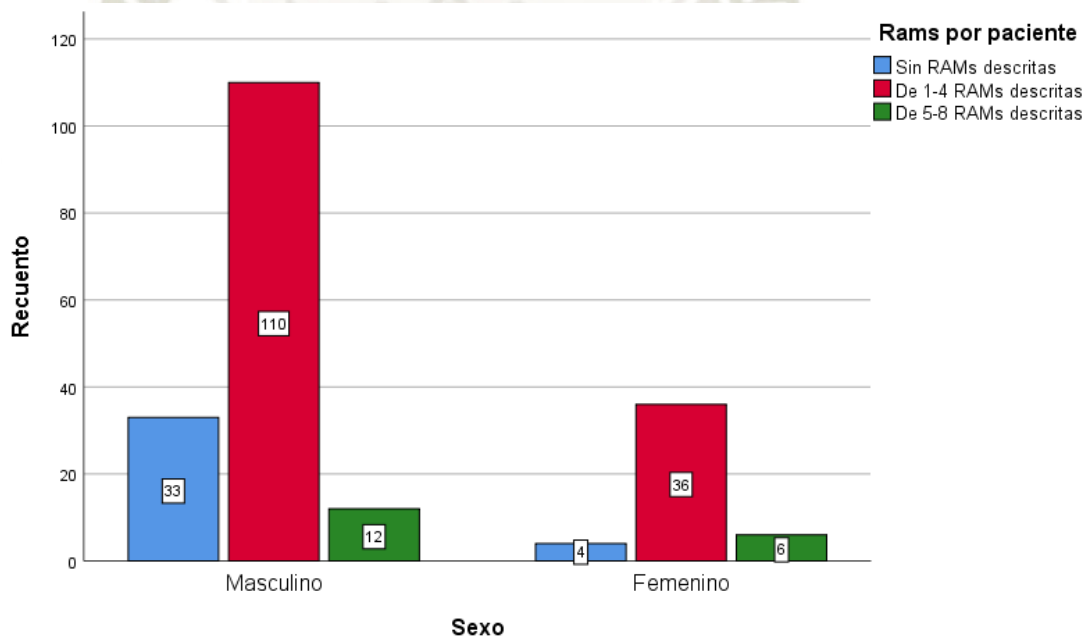


Gráfico 14: Número de RAMs encontradas y el género del paciente

TABLA 21: CHI CUADRADO DEL NÚMERO DE RAMS DESCRITAS Y EL GÉNERO DEL PACIENTE

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,430	2	0,109
Razón de verosimilitud	4,875	2	0,087
Asociación lineal por lineal	4,271	1	0,039
N de casos válidos	201		

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 21, muestra el valor del estadístico chi cuadrado de Pearson y es de 4.430, y tiene asociada una significancia de 0.109, debido a que esta probabilidad es mayor al nivel crítico establecido de 0.05, es que se decide no rechazar la hipótesis estadística de independencia y concluir que el número de RAMs observadas por paciente no está relacionado con su sexo, es decir, sea hombre o mujer el número de RAMs no se relaciona con su género.

TABLA 22: NÚMERO DE RAMS ENCONTRADAS Y LA EDAD DEL PACIENTE

Categorías		RAMs por paciente			Total
		Sin RAMs descritas	De 1-4 RAMs descritas	De 5-8 RAMs descritas	
Edad	18-20 años	6	15	0	21
	21-40 años	29	108	12	149
	41-60 años	1	23	6	30
	>60 años	1	0	0	1
Total		37	146	18	201

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 22, muestra las frecuencias del número de reacciones adversas y la edad de los pacientes VIH (+) cuyas historias clínicas fueron muestreadas, se observa la mayor frecuencia absoluta a los pacientes con 21 a 40 años que presentaron de 1-4 tipos de RAMs descritas.

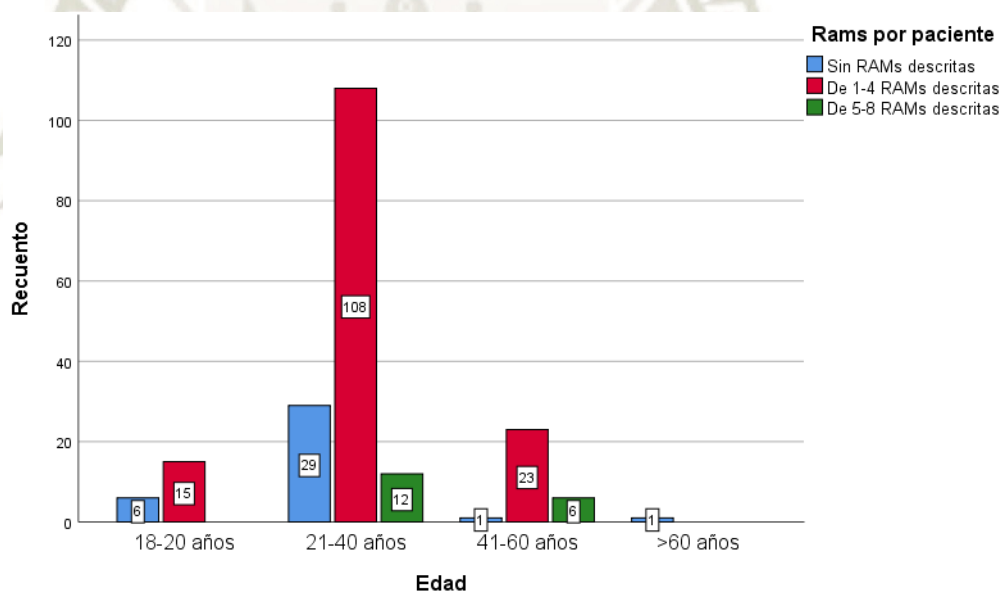


Gráfico 15: Número de RAMs encontradas y la edad del paciente

TABLA 23: CHI CUADRADO DEL NÚMERO DE RAMS ENCONTRADAS Y LA EDAD DEL PACIENTE

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	15,579a	6	0,016
Razón de verosimilitud	17,094	6	0,09
Asociación lineal por lineal	6,966	1	0,08
N de casos válidos	201		

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 23, muestra el valor del estadístico chi cuadrado de Pearson y es de 15.579, y tiene asociada una significancia de 0.016, debido a que esta probabilidad es menor al nivel crítico establecido de 0.05, es que se decide rechazar la hipótesis estadística de independencia y concluir que el número de RAMs observadas por paciente está relacionada con su edad, es decir, el número de RAMs se relaciona con la edad del paciente.

Es preciso considerar que tanto la variable de número de RAMs y edad son variables ordinales, por lo que además de establecer la relación existente entre ambas mediante el estadístico Chi cuadrado, es importante también determinar la dirección de dicha relación, esto es si la relación es positiva indica que los valores altos de una variable están relacionados con los valores altos de la otra, los mismo y los valores fueran bajos. En cambio, una relación negativa indica que los valores altos de una variable se relacionan con los valores bajos y viceversa.

TABLA 24: TIPO DE RELACIÓN DEL NÚMERO DE RAMS ENCONTRADAS Y LA EDAD DEL PACIENTE

			Valor	Error estándar asintomática	T aproximada	Significación aproximada
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall		,192	,060	2,986	0,003
	Tau-c de Kendall		,122	,041	2,986	0,003
	Gamma		,449	,124	2,986	0,003
N de casos válidos			201			

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 24 contiene tres estadísticos relacionados a valores ordinales por ordinales como es el caso de número de RAMs y edad, como se observa en la columna valor, estos son positivos y tienen asociada una significación de 0.003, por lo que existe relación del número de RAMs y la edad, y al ser positiva la mayor edad del paciente este estadísticamente relacionado con más número de RAMs.

TABLA 25: NÚMERO DE RAMS ENCONTRADAS Y LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD CRÓNICA

Categorías		RAMs por paciente			Total
		Sin RAMs descritas	De 1-4 RAMs descritas	De 5-8 RAMs descritas	
Presencia de enfermedad crónica	Si	11	60	7	78
	No	26	86	11	123
Total		37	146	18	201

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 25 muestra las frecuencias del número de reacciones adversas encontradas y la presencia (o ausencia) de enfermedad crónica al inicio del tratamiento antirretroviral en los pacientes VIH (+) cuyas historias clínicas fueron muestreadas, se observa la mayor frecuencia absoluta a los pacientes que no refirieron la existencia o el padecimiento de una enfermedad crónica al inicio de su farmacoterapia antirretroviral y que presentaron de 1 a 4 tipos de RAMs descritas con un valor de frecuencia de 86.

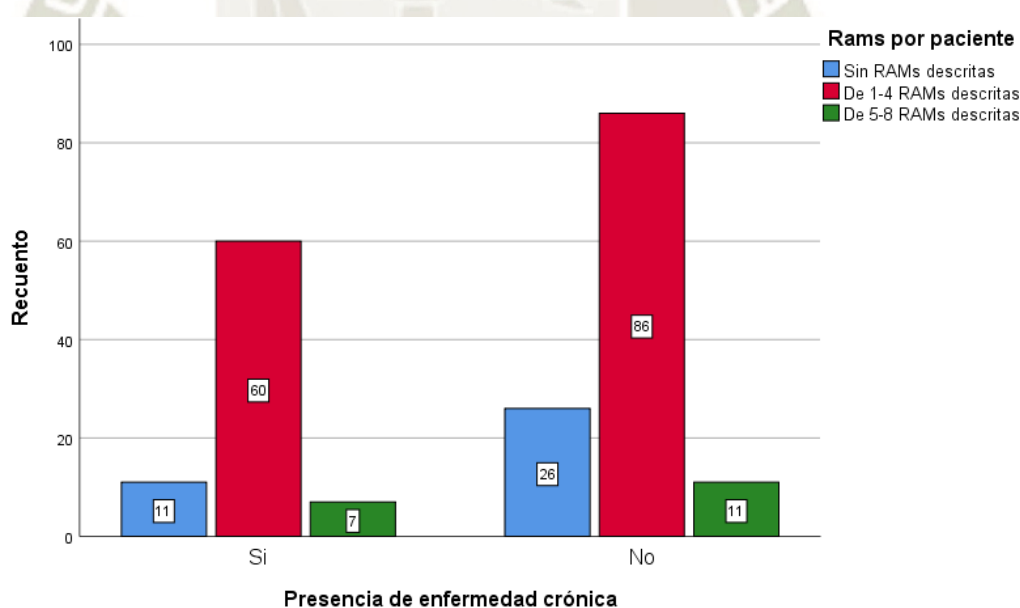


Gráfico 16: Número de RAMs encontradas y la presencia de enfermedad crónica

TABLA 26: CHI CUADRADO DEL NÚMERO DE RAMS ENCONTRADAS Y LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD CRÓNICA

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,606	2	0,448
Razón de verosimilitud	1,650	2	0,438
Asociación lineal por lineal	,896	1	0,344
N de casos válidos	201		

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 26, muestra el valor del estadístico chi cuadrado de Pearson y es de 1.606, y tiene asociada una significancia de 0.448, debido a que esta probabilidad es mayor al nivel crítico establecido de 0.05, es que se decide no rechazar la hipótesis estadística de independencia y concluir que el número de RAMs encontradas por paciente no está relacionado con la presencia de enfermedad crónica al inicio de su tratamiento.

TABLA 27: NÚMERO DE RAMS ENCONTRADAS Y LA FRECUENCIA DE REPETICIÓN DE ESQUEMAS

Categorías		RAMs por paciente			Total
		Sin RAMs descritas	De 1-4 RAMs descritas	De 5-8 RAMs descritas	
Repetición Esquemas	Si	13	37	7	57
	No	24	109	11	144
Total		37	146	18	201

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 27, expresa las frecuencias del número de reacciones adversas encontradas y la repetición de esquemas de tratamiento antirretroviral en los pacientes VIH (+) cuyas historias clínicas fueron muestreadas, se observa la mayor frecuencia absoluta a los pacientes que no repitieron esquemas en su farmacoterapia antirretroviral y que presentaron de 1 a 4 tipos de RAMs descritas con un valor de frecuencia de 109

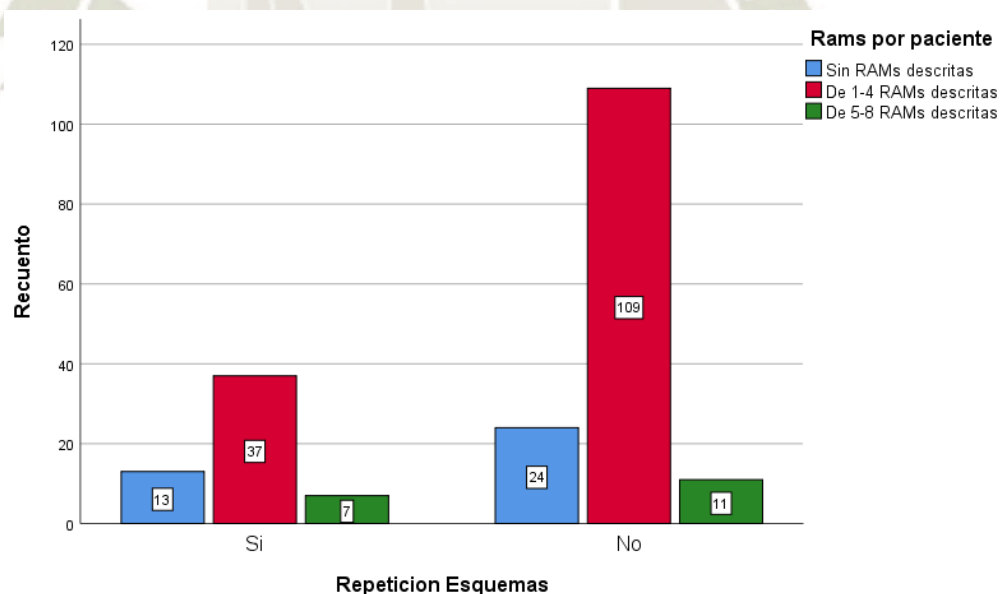


Gráfico 17: Número de RAMs encontradas y la frecuencia de repetición de esquemas

Tabla 28 : CHI CUADRADO DEL NÚMERO DE RAMS ENCONTRADAS Y LA FRECUENCIA DE REPETICIÓN DE ESQUEMAS

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,473a	2	0,290
Razón de verosimilitud	2,394	2	0,302
Asociación lineal por lineal	,034	1	0,853
N de casos válidos	201		

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 28, muestra el valor del estadístico chi cuadrado de Pearson y es de 2.473, y tiene asociada una significancia de 0.290, debido a que esta probabilidad es mayor al nivel crítico establecido de 0.05, es que también se decide no rechazar la hipótesis estadística de independencia de variables y concluir que el número de RAMs observadas por paciente no está relacionado con la repetición de esquemas de tratamiento antirretroviral.

TABLA 29: NÚMERO DE RAMS ENCONTRADAS Y LA FRECUENCIA DE CONSULTAS “ASINTOMÁTICO”

Categorías		RAMs por paciente			Total
		Sin RAMs descritas	De 1-4 RAMs descritas	De 5-8 RAMs descritas	
Número de consultas "Asintomático"	Ninguna	0	2	0	2
	De 1 a 30 consultas	35	96	10	141
	De 31 a 60 consultas	1	35	3	39
	De 61 a 90 consultas	1	13	5	19
Total		37	146	18	201

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 29, expresa las frecuencias del número de reacciones adversas encontradas y el número de consultas “Asintomático” de los pacientes VIH (+) cuyas historias clínicas fueron muestreadas. Esta relación se ejecutó con la finalidad de observar si el hecho de ser asintomáticos está influido o no por la presencia de reacciones adversas, se observa la mayor frecuencia absoluta a los pacientes que presentaron de 1 a 30 consultas como y que presentaron de 1 a 4 tipos de RAMs descritas con un valor de frecuencia de 96.

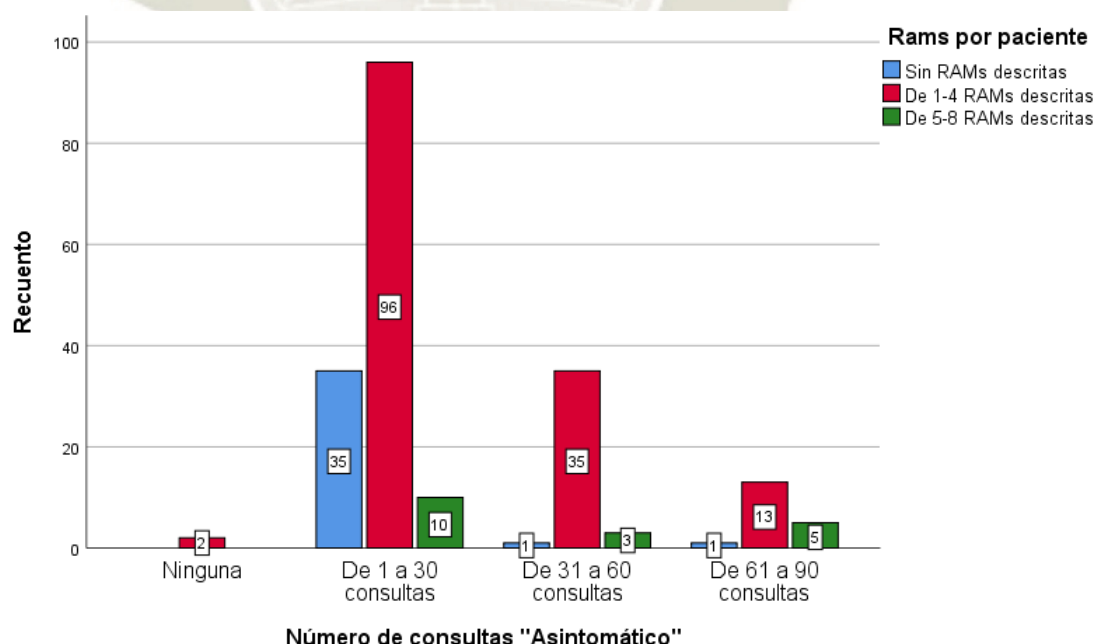


Gráfico 18: Número de RAMs encontradas y la frecuencia de consultas “asintomático”

TABLA 30: CHI CUADRADO DEL NÚMERO DE RAMS ENCONTRADAS Y LA FRECUENCIA DE CONSULTAS “ASINTOMÁTICO”

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	20,037a	6	0,003
Razón de verosimilitud	21,787	6	0,001
Asociación lineal por lineal	12,333	1	0,000
N de casos válidos	201		
a. 6 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,18.			

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 30, muestra el valor del estadístico chi cuadrado de Pearson y es de 20.037, y tiene asociada una significancia de 0.003, debido a que esta probabilidad es menor al nivel crítico establecido de 0.05, es que se decide rechazar la hipótesis estadística de independencia y concluir que el número de RAMs observadas por paciente está relacionado el número de consultas “asintomático”.

En este último caso (el de la tabla 29) también ambas variables con de tipo ordinales y como se observó en la tabla 30, ambas están relacionadas por lo que también es importante también determinar la dirección de dicha relación, esto es si la relación es positiva o si la relación es negativa

TABLA 31: TIPO DE RELACIÓN DEL NÚMERO DE RAMS ENCONTRADAS Y LA FRECUENCIA DE CONSULTAS “ASINTOMÁTICO”

		Valor	Error estándar asintótico a	T aproximada b	Significación aproximada
Ordinal ordinal	Tau-b de Kendall	,235	,055	3,916	,000
	Tau-c de Kendall	,157	,040	3,916	,000
	Gamma	,556	,115	3,916	,000
N de casos válidos		201			

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

. La tabla 31 contiene tres estadísticos relacionados a valores ordinales por ordinales, como es el caso de número de RAMs y consultas “Asintomático”, como se observa en la columna valor, estos son positivos y tienen asociada una significación de 0.000, por lo que existe relación del número de RAMs y el número de consultas “Asintomático”, y al ser positiva se infiere que a mayor número de consultas “Asintomático” en los pacientes se relaciona también con mayor número de RAMs.

TABLA 32: NÚMERO DE RAMS ENCONTRADAS Y DURACIÓN DE LOS CICLOS DE TRATAMIENTOS

Categorías		RAMs por paciente			Total
		Sin RAMs descritas	De 1-4 RAMs descritas	De 5-8 RAMs descritas	
Clasificación de la duración de los ciclos de tratamientos	Duración muy corta (90 días - 1 año)	6	9	1	16
	Duración corta (1 año - 3 años)	12	40	6	58
	Duración media (3 años - 5 años)	6	28	4	38
	Duración prolongada (5 años - 10 años)	7	42	3	52
	Duración muy prolongada (más de 10 años)	6	27	4	37
Total		37	146	18	201

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 32, muestra las frecuencias del número de reacciones adversas encontradas y la duración de los ciclos de tratamiento antirretroviral en los pacientes VIH (+) cuyas historias clínicas fueron muestreadas, se observa la mayor frecuencia absoluta en los pacientes que tuvieron un ciclo de duración prolongada (de 5 a 10 años) y que presentaron de 1 a 4 tipos de RAMs descritas con un valor de frecuencia de 42.

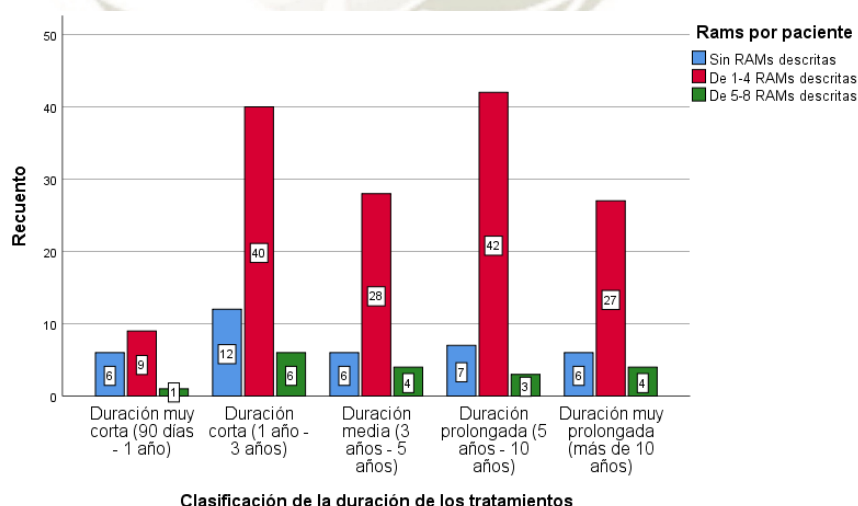


Gráfico 19: Número de RAMs encontradas y duración de los ciclos de tratamientos

TABLA 33: CHI CUADRADO DEL NÚMERO DE RAMS ENCONTRADAS Y DURACIÓN DE LOS CICLOS DE TRATAMIENTOS

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,533	8	0,588
Razón de verosimilitud	5,987	8	0,649
Asociación lineal por lineal	1,549	1	0,213
N de casos válidos	201		

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 33, muestra el valor del estadístico chi cuadrado de Pearson y es de 6.533, y tiene asociada una significancia de 0.588, debido a que esta probabilidad es mayor al nivel crítico establecido de 0.05, es que se decide no rechazar la hipótesis estadística de independencia y concluir que el número de RAMs observadas por paciente no tiene relación con la duración de los ciclos de tratamiento.

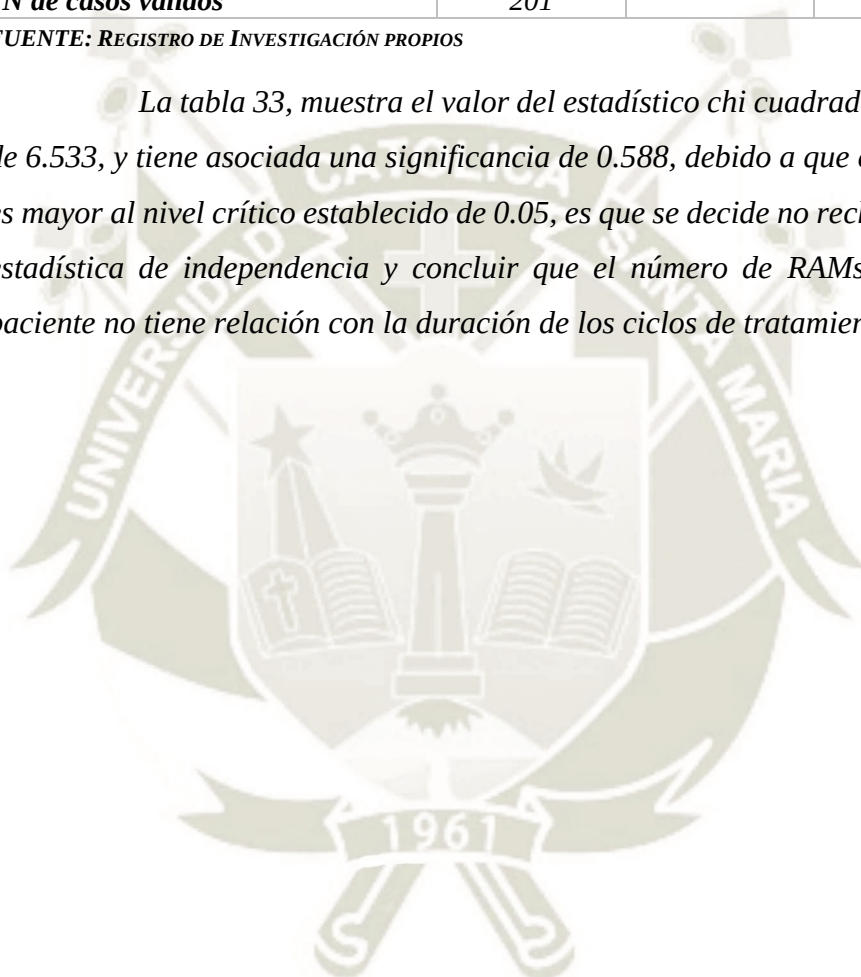


Tabla 34: FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS Y PRINCIPIOS ACTIVOS RELACIONADOS

Nº		Alergia	Anemia	Ansiedad	Artralgia	Astenia	Aumento de peso	Cefalea	Colitis	Conjuntivitis	Convulsión	Dermatitis	Dermatopatía	Diarrea	Disfagia	Disfonía	Dislipidemia	Dolor abdominal	Dolor muscular	E. maculopapular	Epigastralgia	Esplenomegalia	Esteatosis	Estreñimiento	Fatiga	Flogosis	Ginecomastia	Hepatomegalia	Hepatopatía	Hipercolesterolemia	Hipertigliceridemia	Inapetencia	Labios oscuros	Leucopenia	Lipodistrofia	Litiasis vesicular	Lumbalgia	Mareos	Náuseas	Neuropatía periférica	Odinofagia	Polaquiuria	Pólipos vesiculares	Prurito	Rash cutáneo	Somnolencia	T. nocturno	Tos	Urticaria	Vómitos	TOTAL		
1 - ---	[3TC-150mg]			2													1																					2										7-- ---					
2	[3TC-150mg][AZT-300mg]		1 5				1										3	1		1		2 1					3	1 7	1	1													1								65		
3	[3TC-150mg][LPV-200mg][AZT-300mg]																																										1						1				
4	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg]																1														1																			2			
5	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg][AZT-300mg]									1							1	1													1											1		1					6				
6	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg][TDF-300mg]								1																						1																			2			
7	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-50mg]																														1																			1			
8	[3TC-150mg][NVP-200mg]			2																																														2			
9	[3TC-150mg][NVP-200mg][AZT-300mg]	2					6				3		3				4	3		1	1									5	5		1		2		2		3												41		
10	[3TC-150mg][NVP-200mg][STV-30mg]												1					1													1				3															6			
11	[3TC-150mg][NVP-200mg][TDF-300mg]																																		1															1			
12	[3TC-150mg][RTV-100mg]																														1																				1		
13	[3TC-150mg][RTV-100mg][AZT-300mg]								1																																										1		
14	[3TC-150mg][STV-30mg]		1																										6										1													8	
15	[3TC-150mg][TDF-300mg]		5														1					5	1						8																								20
16	[ABC-300mg][3TC-150mg]																					1						2																								3	
17	[ABC-300mg][3TC-150mg][AZT-300mg]																1					1																															2
18	[ABC-300mg][3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg]																1																		1																	2	
19	[ABC-300mg][3TC-150mg][NVP-200mg]																1						1																													2	
20	[ABC-300mg][EFV-600mg][3TC-150mg]																3													4				1																		8	
21	[AZT-300mg]		5																																			1							2							8	
22	[DRV-600mg][ETV-200mg][TDF-300mg]																							1																												1	
23	[EFV-600mg]	2		1	1						2	2			1					1										1	1														6	1	1						20

(CONT...) FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS Y PRINCIPIOS ACTIVOS RELACIONADOS

[illegible]

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

Tabla 35: EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD SEGÚN EL ALGORITMO KACH Y LASAGNA

Reacción Adversa Antiretroviral (es)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49		
		Alergia	Anemia	Ansiedad	Artralgia	Astenia	Aumento de peso	Cefalea	Colitis	Conjuntivitis	Convulsión	Dermatitis	Dermatopatía	Diarrea	Disfagia	Disfonía	Dislipidemia	Dolor abdominal	Dolor muscular	E. maculopapular	Epigastralgia	Esplenomegalia	Esteatosis	Estreñimiento	Fatiga	Flogosis	Ginecomastia	Hepatomegalia	Hepatopatía	Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia	Inapetencia	Labios oscuros	Leucopenia	Lipodistrofia	Litiasis vesicular	Lumbalgia	Mareos	Náuseas	Neuropatía periférica	Odinofagia	Polaquiuria	Polipos vesiculares	Prurito	Rash cutáneo	Somnolencia	T. nocturno	Tos	Urticaria	Vómitos		
1	[3TC-150mg]			4													1																																			
2	[3TC-150mg][AZT-300mg]		7				6									7	4			4	4						3	5	5	3											0											
3	[3TC-150mg][LPV-200mg][AZT-300mg]																																																			
4	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg]																4														3																					
5	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg][AZT-300mg]									0							4	5													3											0		1								
6	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg][TDF-300mg]												5																		5																					
7	[3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-50mg]																														4																					
8	[3TC-150mg][NVP-200mg]				5																																															
9	[3TC-150mg][NVP-200mg][AZT-300mg]	0					4				0	6					4	4		0	6								4	3		0		4		0		4														
10	[3TC-150mg][NVP-200mg][STV-30mg]											6						4												4					5																	
11	[3TC-150mg][NVP-200mg][TDF-300mg]																																			4																
12	[3TC-150mg][RTV-100mg]																														4																					
13	[3TC-150mg][RTV-100mg][AZT-300mg]								0																																											
14	[3TC-150mg][STV-30mg]		6																											3									5													
15	[3TC-150mg][TDF-300mg]		3														5					3		6					3																							
16	[ABC-300mg][3TC-150mg]																					3							3																							
17	[ABC-300mg][3TC-150mg][AZT-300mg]																3					3																														
18	[ABC-300mg][3TC-150mg][LPV-200mg][RTV-100mg]																3																		4																	
19	[ABC-300mg][3TC-150mg][NVP-200mg]																3						0																													
20	[ABC-300mg][EFV-600mg][3TC-150mg]																3														3				-3																	
21	[AZT-300mg]		6																																			3					3									
22	[DRV-600mg][ETV-200mg][TDF-300mg]																							5																												
23	[EFV-600mg]	3		2		3					4	7				2				2										3	2													7	4	2						

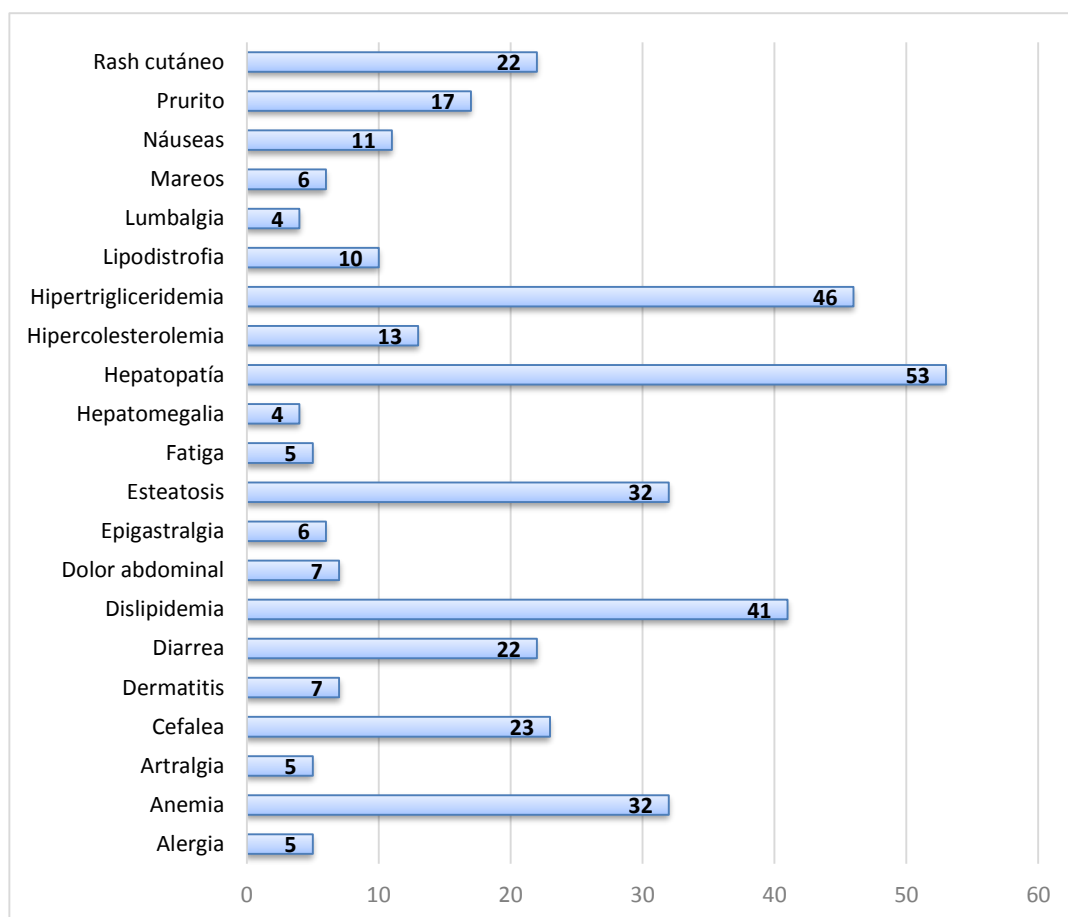
DEFINIDA: ≥8; PROBABLE: 6-7; POSIBLE: 4-5; CONDICIONAL: 1-3; IMPROBABLE: ≤0

(CONT...) EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD SEGÚN EL ALGORITMO DE KACH Y LASAGNA

[illegible]

DEFINIDA: ≥ 8 ; PROBABLE: 6-7; POSIBLE: 4-5; CONDICIONAL: 1-3; IMPROBABLE: ≤ 0

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS



FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

Gráfico 20: Relación de RAMs

. La tabla 34 muestra la frecuencia de reacciones adversas y principios activos relacionados. Una lectura de resultados para la primera fila se observa que el 3tc se ha relacionado en dos descripciones con artralgias, en una oportunidad con dislipidemia; dos con neuropatía periférica y finalmente otras dos con tos. En total para este activo existen 7 descripciones en las historias con descripción específica. Por el lado de las columnas, se observa en el total que existen 5 descripciones en las historias clínicas con el termino alergia, referidos a un solo medicamento (como el 3tc) o combinaciones de estos.

La tabla 35 muestra las valoraciones para la relación de causalidad, al ser diversos fármacos o combinaciones de estos relacionados también a diferentes manifestaciones adversas. El análisis es individual, sin embargo, se pueden hacer algunas generalizaciones considerando la tabla anterior, como por ejemplo la anemia

es una reacción frecuente y en cuanto causalidad tiene el grado de probable cuando se administran la lamivudina (3TC), junto a la zidovudina (AZT), esta última combinación también tiene el mismo grado con relación a la dislipidemia, por lo que es muy importante considerar estos resultados en la práctica clínica

TABLA 36: FRECUENCIAS TOTALES DE LOS RESULTADOS DE CAUSALIDAD PARA CADA RAM

		<i>Improbable</i>	<i>Condicional</i>	<i>Posible</i>	<i>Probable</i>	<i>Definida</i>	<i>Total</i>
1	<i>Alergia</i>	2	3				5
2	<i>Anemia</i>		8	13	11		32
3	<i>Ansiedad</i>		2				2
4	<i>Artralgia</i>	1		4			5
5	<i>Astenia</i>		1				1
6	<i>Aumento de peso</i>			1			1
7	<i>Cefalea</i>			21	2		23
8	<i>Colitis</i>	1					1
9	<i>Conjuntivitis</i>	1					1
10	<i>Convulsión</i>	1					1
11	<i>Dermatitis</i>	5		2			7
12	<i>Dermatopatía</i>				2	1	3
13	<i>Diarrea</i>			16	6		22
14	<i>Disfagia</i>	1					1
15	<i>Disfonía</i>		1				1
16	<i>Dislipidemia</i>		11	28	1	1	41
17	<i>Dolor abdominal</i>		1	6			7
18	<i>Dolor muscular</i>			1			1
19	<i>E. maculopapular</i>	1	1				2
20	<i>Epigastralgia</i>	4		1	1		6
21	<i>Esplenomegalia</i>	2					2
22	<i>Esteatosis</i>	1	10	17	4		32
23	<i>Estreñimiento</i>	2	1				3
24	<i>Fatiga</i>			4	1		5
25	<i>Flogosis</i>	1					1
26	<i>Ginecomastia</i>			2			2
27	<i>Hepatomegalia</i>	1	3				4
28	<i>Hepatopatía</i>	12	23	17	1		53
29	<i>Hipercolesterolemia</i>		5	7	1		13
30	<i>Hipertrigliceridemia</i>	2	16	27	1		46
31	<i>Inapetencia</i>	1					1
32	<i>Labios oscuros</i>	1					1

33	Leucopenia	1					1
34	Lipodistrofia	1	1	8			10
35	Litiasis vesicular	2					2
36	Lumbalgia	4					4
37	Mareos		1	5			6
38	Náuseas			10	1		11
39	Neuropatía periférica		1	2			3
40	Odinofagia	3					3
41	Polaquiuria	1					1
42	Pólipos vesiculares		1				1
43	Prurito	3	5	5	4		17
44	Rash cutáneo		1	16	5		22
45	Somnolencia		1	1			2
46	T. nocturno		1	1			2
47	Tos	1		2			3
48	Urticaria		1				1
49	Vómitos		1	2			3
	TOTAL	56	100	219	41	2	418

FUENTE: REGISTRO DE INVESTIGACIÓN PROPIOS

La tabla 36, recoge las frecuencias totales de los resultados de causalidad para cada RAMs, en estos resultados se aprecia que la calificación de POSIBLE, es la más frecuente, ya que 219 RAMS de las 418. En cuanto a RAMs, tenemos que la hipertrigliceridemia tuvo una frecuencia de 27 como posibles y 16 condicional y la dislipidemia que de 41 casos 28 calificaron como posibles y 11 como condicionales

También en este cuadro de resultados es importante hacer otra precisión en cuanto a la dermatitis, se catalogó como IMPROBABLE, debido a que las referencias de RAMs no describen dicho termino como inespecífico, razón por la cual no se valoró correctamente adquiriendo un valor menor, por otra parte, la diarrea que a pesar de ser una RAMs, con cierta frecuencia su valoración fue catalogada como POSIBLE.

Por otra parte, la reacción adversa más descrita según el fármaco es la hepatopatía, hipertrigliceridemia, dislipidemia y anemia, estos resultados tienen relación con la frecuencia general de RAMS descrita en la tabla 19.

DISCUSIÓN

Las reacciones adversas a los fármacos constituyen uno de los problemas principales que se observan en la clínica y representan una causa frecuente de hospitalización. Se identifican más a menudo en los pacientes que reciben muchos fármacos y son consecuencia de muchos factores (49).

En la presente investigación se encontró, las reacciones adversas descritas en las historias clínicas de pacientes que son atendidos en el Hospital Honorio Delgado de Arequipa, (2005-2020) la muestra de pacientes estuvo conformada por 201 historias clínicas, correspondiendo el 77.1% a pacientes del género masculino, ello coincide con lo descrito en la bibliografía ,ya que esta data desde hace algún tiempo se describe que del 2004 al 2007, el número estimado de nuevos casos de VIH/SIDA diagnosticados aumentó aproximadamente un 8% entre las mujeres y un 18% entre los hombres, y cerca del 77% de las personas que viven con SIDA eran hombres (50). Cabe precisar que esta prevalencia en EEUU es muy similar a la nuestra.

La distribución por edad, muestra un hallazgo de prevalencia entre los 21 a 41 años con un 74 % de casos; estas cifras también coinciden con la bibliografía, se menciona que los casos de sida en el momento del diagnóstico son en conjunto de 30 a 39 años de edad y alrededor del 41,8% de casos se encuentra en ese rango. Alrededor del 82% de los casos de sida se dan en personas de entre 25 y 49 años (CDC, 2008). El número de nuevos casos de sida notificados en Estados Unidos en personas menores de 13 años ha disminuido cada año entre 2002 y 2007. En 2006, los adultos/adolescentes de entre 13 y 29 años representaron el mayor número de nuevas infecciones por el VIH (alrededor del 34%), seguidos por los de 30 a 39 años (31%), los de 40 a 49 años (25%) y los de 50 años o más (10%) (50). La explicación a este resultado probablemente se deba a la falta de práctica de la monogamia en este rango de edad, la desinformación sobre los riesgos de no adoptar una conducta de sexo seguro o la práctica de sexo en lugares de alto riesgo.

Los resultados discutidos anteriormente son complementados con los referentes al estado civil y el grado de instrucción de los pacientes que reciben TARGA, ya que un 76.1% de las historias analizadas corresponden a personas solteras, y un 48.8% a personas que tienen como grado de estudios el nivel secundario,

de lo que podríamos inferir en cuanto a los factores demográficos dicha enfermedad tiene prevalencia en pacientes varones adultos jóvenes con prevalencia en los que no tienen estudios superiores, por lo que se considera importante hacer una campaña en colegios sobre los riesgos y consecuencias de infectarse con el virus del VIH.

Los factores relacionados pueden ser muchos y la presente investigación no tuvo como objetivo precisar la razón de la infección, esto es que ellos no tienen en cuenta el concepto de una “relación peligrosa” no obstante, la bibliografía describe como factores de infección, la negación del riesgo junto con el deseo de intimidad asociado a la incapacidad de integrar el conocimiento general del riesgo del VIH en sus interacciones personales. Los resultados de la encuesta del Sistema de Vigilancia de Conductas de Riesgo de los Jóvenes (YRBSS) de 2007 indicaron que el 47,8% de los estudiantes de secundaria han tenido relaciones sexuales en su vida. Además, el 35,0% de los estudiantes de secundaria eran actualmente activos sexualmente, y el 38,5% de estos estudiantes no habían utilizado un preservativo durante su última relación sexual (50).

No pasa desapercibido el porcentaje del 23.4% correspondiente a pacientes que refieren tener estudios superiores, en cuanto este grupo poblacional se describe que los heterosexuales en edad universitaria también corren el riesgo de contraer el VIH debido a los altos niveles de actividad sexual, la disminución del uso de preservativos, la monogamia en serie y los problemas de desarrollo, como los sentimientos de invencibilidad y la baja percepción del riesgo (50). Es probable que todas estas afirmaciones investigadas y descritas en la bibliografía se manifiesten en nuestra realidad, como los factores que conlleven esta alta incidencia correspondiente a nuestro grupo estudiado.

Las enfermedades clínicas halladas son muy conocidas y ampliamente descritas en la bibliografía como son la tuberculosis, diarrea, herpes e infecciones fúngicas. Cabe destacar la mayor prevalencia de la tuberculosis en países en vías de desarrollo como el nuestro, por lo que ello también trasciende en nuestros pacientes locales. Por otra parte, la diarrea es la complicación más común de la infección por VIH, esta puede ser provocada por bacterias, protozoos y virus saprofitos. Sin embargo, se ha visto que la infección es provocada solo por un patógeno entérico. Así se menciona en un estudio que: hemos evaluado prospectivamente a 250 personas

infectadas por el VIH remitidas por síntomas gastrointestinales en la época anterior a la TARGA y hemos identificado un patógeno entérico en el 83% de los 141 pacientes con SIDA. Se encontraron dos o más infecciones coexistentes en el 28% de los pacientes con SIDA. Por lo tanto, los pacientes de SIDA con diarrea crónica tienen una probabilidad muy alta de albergar uno o más patógenos entéricos (24).

Otro aspecto muy importante relacionado al objetivo principal de la investigación fueron los esquemas de tratamiento, si bien es cierto se menciona que, las terapias de primera línea preferidas citadas en las directrices de todo el mundo son variadas y dependen de la fecha de publicación. La mayoría de las directrices recomiendan que el tratamiento de primera línea consista en tres agentes antirretrovirales, que suelen ser dos nucleósidos y un no nucleósido o un inhibidor de la proteasa como tercer agente (51). Dicha recomendación se cumple en parte ya que el esquema de mayor frecuencia estuvo conformado por Efavirenz (EFV), Emtricitabina (FTC) y Tenofovir (TDF); que es un inhibidor no nucleósido y otros dos nucleósidos respectivamente, sin embargo, se encontraron 49 esquemas o regímenes de tratamiento conformados desde dos hasta cinco principios activos. Estos resultados no coinciden con las directrices internacionales para el tratamiento del SIDA, en donde usualmente se recomiendan 3 principios activos, además de ello en nuestro país se encuentra disponible la Norma Técnica de Salud N° 097-MINSA/2018/DGIESP-V.03 de la Atención Integral del Adulto con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), en donde se recomiendan hasta 14 esquemas distribuidos en dos líneas de tratamiento, estos 14 esquemas contienen en su mayoría 3 principios activos y unos cuantos están conformados por 4 principios activos. Si bien es cierto la revisión de buenas prácticas de prescripción escapan a los objetivos de la presente investigación, no pasa desapercibido estos resultados que probablemente también tienen su origen en la gestión farmacéutica en particular la logística para la reposición de los mismos.

Estos últimos resultados implican como es evidente varios cambios de regímenes o esquemas de tratamiento lo que trascendió en ciclos de tratamiento, estos cambios no siempre fueron sustentados ya que no se apreció en las propias historias referencias a los cambios de dichos esquemas, es sabido en la literatura que los cambios se deben a la falta de eficacia evidenciada en análisis de carga viral o en la

falta de tolerancia de parte del paciente. En este sentido se menciona que puede ser necesario cambiar el régimen si se produce una reducción subóptima del ARN del VIH tras el inicio del tratamiento, la reaparición de la viremia tras la supresión inicial y el descenso del recuento de células CD4. Una reducción inferior a 0.5-0.75 log₁₀ en el VIH a las 4 semanas o una reducción inferior a 1 log₁₀ a las 8 semanas de tratamiento o el hecho de no suprimir el ARN del VIH hasta niveles indetectables a los 4-6 meses de tratamiento indican una respuesta inadecuada y justifican un cambio de tratamiento. Si el paciente no tolera uno de los agentes, éste debe ser sustituido por otro mientras que los demás agentes deben continuar. Sin embargo, en caso de fracaso de la terapia, es importante utilizar al menos dos nuevos fármacos y preferiblemente, cambiar todos los medicamentos y utilizar un régimen completamente nuevo. El Ritonavir no debe cambiarse por el Indinavir y viceversa, ya que es probable que haya un alto nivel de resistencia cruzada entre estos dos medicamentos. Del mismo modo, no se recomienda cambiar entre los NNRTI por la misma razón (52). Esto último también corresponde a las buenas prácticas de prescripción.

En primer lugar, se indaga el grado de relación entre el número de RAMs descritas y el sexo de los pacientes de las historias muestreadas, la tabla 20, muestra las frecuencias según número de reacciones adversas y sexo, se aprecia mayor número de RAMs para el sexo masculino, probablemente sea porque este grupo tiene mayor número de pacientes, razón por la cual para establecer el grado de asociación es necesario calcular la prueba chi cuadrado.

De acuerdo con la investigación, Existe una relación positiva entre la edad y el número de consultas sin síntomas “asintomático”; por el contrario, estas no se relacionan con el sexo, enfermedad crónica al inicio del tratamiento, repetición de esquemas de tratamiento y duración de los ciclos de tratamiento.

Los reportes referidos a esquemas de tratamiento o medicamentos asociados o combinados son muy escasos, por lo que se procedió a analizar cada esquema, según su composición fármaco a fármaco, más aún que existen en las 201 historias clínicas muestreadas 49 esquemas de tratamiento (Tabla 16) por lo que es improbable que exista en la bibliografía referencias específicas para cada una de estas combinaciones.

Por lo que, si para una combinación de tres antirretrovirales en particular el prescriptor en una consulta describió fiebre, se revisó en la bibliografía si existe referencias de fiebre para cada principio activo, si existe solo para uno de ellos entonces la valoración se hizo en cuanto solo a este activo, si por el contrario existe referencia de fiebre para dos o tres principios activos la valoración se realizó para los dos o tres fármacos respectivamente. La consecuencia de este análisis es que de los 49 esquemas brotaron fármacos (solos) o combinaciones de estos, relacionados a las 418 reacciones adversas que fueron descritas en la tabla 19.

Concluida la valoración se obtuvo dos tipos de información, la frecuencia y la propia valoración de causalidad para los principios activos y los síntomas descritos. La Tabla 34 muestra la frecuencia de reacciones adversas y principios activos relacionados. Una lectura de resultados para la primera fila se observa que la lamivudina se ha relacionado en dos descripciones con artralgias, en una oportunidad con dolor abdominal; dos con neuropatía periférica y finalmente otras dos con tos. En total para este activo existen 7 descripciones en las historias con descripción específica. Por el lado de las columnas, se observa en el total que existen 5 descripciones en las historias clínicas con el termino alergia, referidos a un solo medicamento (como el efavirenz) o combinaciones de estos.

En cuanto fármaco antirretroviral o combinación de estos, la mayor frecuencia corresponde a la combinación de Lamivudina [3TC-150mg] y Zidovudina [AZT-300mg], ya que el esquema que contiene esta combinación ha descrito en total 65 reacciones adversas, teniendo la mayor frecuencia la esteatosis, hepatopatía y anemia con 21, 17 y 15 de frecuencia respectivamente. Al otro extremo existen varios casos de combinaciones presentes en esquemas que solo reportaron un tipo de RAM en particular, por ejemplo, el efavirenz solo reportó una única vez a la ansiedad como reacción adversa.

Por otra parte, la reacción adversa más descrita según el fármaco es la hepatopatía, hipertrigliceridemia, dislipidemia y anemia, estos resultados tienen relación con la frecuencia general de RAMS descrita en la tabla 19.

Un aspecto muy importante fue la valoración de la relación de causalidad descrita en la tabla 35, se evaluó fármaco a fármaco presente en los 49 esquemas de tratamiento, revisando una a una la RAM descrita por cada fármaco, recogida en la

ficha y las historias clínicas y establecer en base al baremo del algoritmo utilizado en relación a la temporalidad, el conocimiento previo, retiro del medicamento, etc.

La tabla 35 muestra las valoraciones para la relación de causalidad, al ser diversos fármacos o combinaciones de estos relacionados también a diferentes manifestaciones adversas. El análisis es individual, sin embargo, se pueden hacer algunas generalizaciones considerando la tabla anterior, como por ejemplo la anemia es una reacción frecuente y en cuanto causalidad tiene el grado de probable cuando se administran la Lamivudina (3TC), junto a la Zidovudina (AZT), esta última combinación también tiene el mismo grado con relación a la dislipidemia, por lo que es muy importante considerar estos resultados en la práctica clínica.

También en este cuadro de resultados es importante hacer otra precisión en cuanto a la dermatitis, se catalogó como IMPROBABLE, debido a que las referencias de RAMs no describen dicho termino como inespecífico, razón por la cual no se valoró correctamente adquiriendo un valor menor, por otra parte, la diarrea que a pesar de ser una RAMs con cierta frecuencia su valoración fue catalogada como POSIBLE. Así tenemos que en la tabla 36 se recoge las frecuencias totales de los resultados de causalidad para cada RAM, con la finalidad de observar los valores totales y la calificación de POSIBLE es la más frecuente, pues de las 418 RAMs encontradas el 52.5% se valoraron como tal, siendo la hipertrigliceridemia, la que tuvo una frecuencia de 27 como posibles y 16 como condicional, de la misma manera la dislipidemia de los 41 casos, 28 calificaron como posibles y 11 como condicionales.

CONCLUSIONES

PRIMERA

Las RAMs que se presentaron con mayor causalidad, fueron la hepatopatía tipo esteatosis y dislipidemia luego la hipercolesterolemia, anemia y finalmente diarrea; El esquema terapéutico con mayor relación a estos fue la combinación [3TC-150mg][AZT-300mg].

SEGUNDA

Se evaluó una muestra representativa de 201 historias clínicas de pacientes con VIH del Hospital Honorio Delgado Espinoza, teniendo como características socio demográficas corresponder en un 74.1 % a pacientes entre 21-40 años, 77.1% del género masculino, 78.1 % solteros, 48.8% con estudios secundarios.

TERCERA

Los esquemas terapéuticos fueron combinaciones de 2 hasta 5 fármacos antirretrovirales llegando a utilizar hasta 49 esquemas terapéuticos siendo el más frecuente la combinación de [EFV-600mg][FTC-200mg][TDF-300mg] con un 34.13%. Y la clase de antiretrovirales más frecuentes fueron los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y dentro de estos el tenofovir de 300 mg.

CUARTA

Al relacionar los indicadores sociodemográficos con la frecuencia de RAMs presentes en pacientes con VIH del Hospital Honorio Delgado Espinoza, se determinó que existe una relación directa entre esta variable con edad y número de consultas asintomático, por el contrario, el número de RAMs no se relaciona con el sexo, enfermedad crónica al inicio del tratamiento, repetición de esquemas de tratamiento y duración de los ciclos.

QUINTA

En cuanto a los resultados de causalidad para cada RAMs, tenemos que la calificación de POSIBLE, es la más frecuente ya que de los 418 RAMs encontradas el 52.5% se valoraron como tal, siendo la hipertrigliceridemia, la que tuvo una frecuencia de 27

como posibles y 16 como condicional, así mismo, en la dislipidemia, 28 calificaron como posibles y 11 como condicionales.



SUGERENCIAS

PRIMERA

Se sugiere realizar un estudio de buenas prácticas de prescripción de fármacos antirretrovirales, en pacientes con VIH en las instituciones de Salud de Arequipa.

SEGUNDA

Evaluar la gestión de provisión de medicamentos en las Áreas de Farmacia y los programas de farmacoterapia, específicos en las instituciones de Salud de Arequipa.

TERCERA

Evaluar las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados, que reciben fármacos para el tratamiento de la enfermedad COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Xiu P, Datta S, editors. *Lo Esencial en Farmacología Cursos Crash*. Quinta ed. Barcelona: Elsevier España; 2019.
2. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke Y, MacEwan D, Rang HP. *Rang y Dale Farmacología*. Novena ed.: Elsevier; 2020.
3. Carballal G, Oubiña JR. *Virología Médica*. Primera ed. Buenos Aires: Corpus Editorial y Distribuidora; 2014.
4. Ryan KJ, Ray CG, editors. *Microbiología Médica Sherris*. Quinta ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.; 2011.
5. Carrol KC, al. e. Jawetz, Melnick, & Adelberg *Microbiología médica*. Veintisiete ed. México: McGraw-Hill Education; 2016.
6. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. *Microbiology An Introduction*. Twelfth ed.: Pearson, Always Learning; 2016.
7. Vargas Córdova M. *Virología Médica*. Segunda ed. Bogotá: El Manual Moderno S.A. de C.V.; 2016.
8. Basualdo JA, Coto CE, de Torres RA. *Microbiología Biomédica Bacteriología-Micología-Virología-Parasitología-Inmunología*. Segunda ed. Buenos Aires: Editorial Atlante S.R.L.; 2006.
9. Nau Cornelissen C, Metzgar Hobbs M. *Microbiología*. Cuarta ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
10. Pal Singh P, editor. *Infectious Diseases and Your Health*. 1st ed. Punjab: Springer Nature Singapore; 2018.
11. Bauman RW. *Microbiology with Diseases by Taxonomy*. 5th ed. England: Pearson Education; 2017.
12. Gillespie SH, Bamford KB. *Medical Microbiology and Infection at a Glance*. 4th ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2012.

13. Kelly Cowan M, Bunn J, Atlas RM, Smith H. *Microbiology Fundamentals A Clinical Approach*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
14. Talaro KP, Chess B. *Foundations in Microbiology*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
15. Korsman SNJ, van Zyl GU, Nutt L, Andersson MI, Preiser W. *Virology An Illustrated Colour Text*. 1st ed.: Elsevier Churchill Livingstone; 2012.
16. Kartikeyan S, Bharmal RN, Tiwari RP, Bisen PS. *HIV and AIDS: Basic Elements and Priorities*. 1st ed. Netherlands: Springer; 2007.
17. Benneth PN, Brown MJ, Pankaj S. *Clinical Pharmacology*. Eleventh ed.: Elsevier Churchill Livingstone; 2012.
18. Bullock S, Manias E. *Fundamentals of Pharmacology*. 7th ed. Australia: Pearson Australia; 2014.
19. Brunton LL. *Googman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Décimotercera ed. Brunton LL, editor. México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2018.
20. Tripathi K. *Essentials of Medical Pharmacology*. 8th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2019.
21. Katzung BG, Trevor AJ. *Farmacología Básica y Clínica*. Décimocuarta ed. México: McGraw Hill Interamericana S.A.; 2019.
22. *Pharmaceutical Press. Martindale The Complete Drug Reference*. Thirty eighth ed. London: Pharmaceutical Press; 2014.
23. Tripathi K. *Essentials of Medical Pharmacology*. 7th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2013.
24. Wormser GP, editor. *AIDS and Other Manifestations of HIV Infections*. 4th ed.: Elsevier; 2011.
25. Aristil Chéry P. *Manual de Farmacología Básica y Clínica*. Primera ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2010.

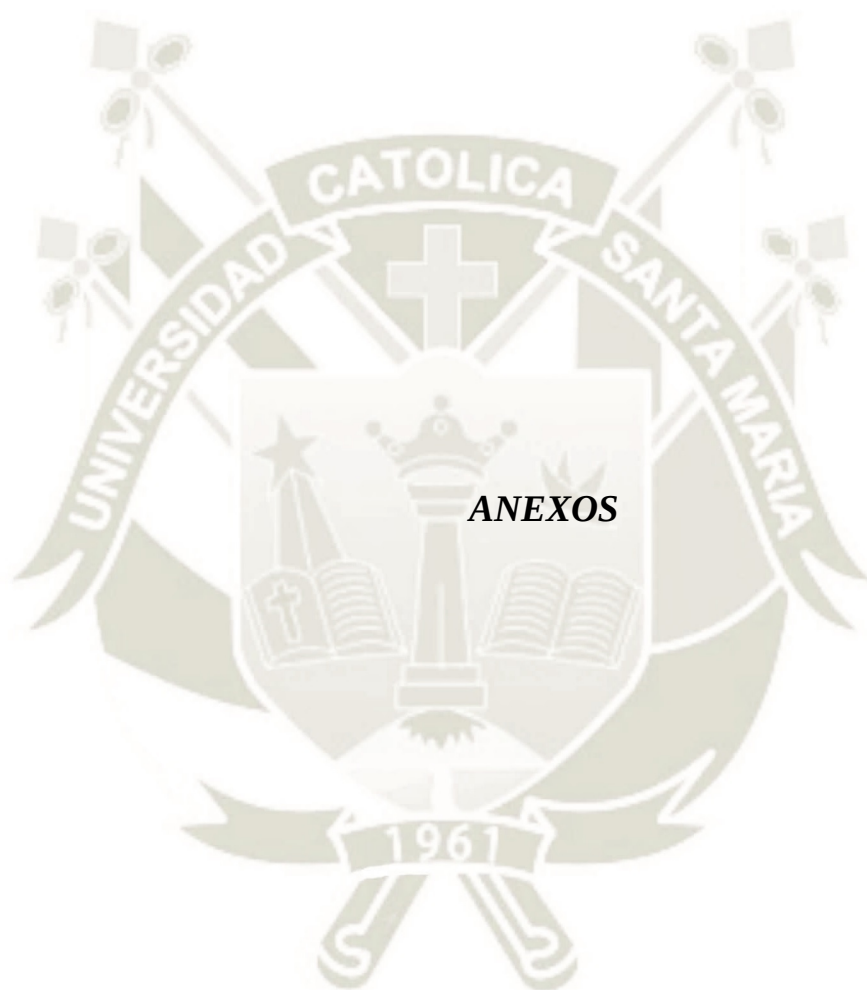
26. Flórez J. *Farmacología Humana*. Sexta ed. Barcelona: Elsevier España S.L.; 2014.
27. VIDAL VADEMECUM Internacional. *Vademecum Internacional*. Diecisiete ed. Madrid: Editorial VIDAL VADEMECUM Internacional; 2017.
28. Golan DE, Armstrong EJ, Armstrong AW, editors. *Principios de Farmacología Bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico*. Cuarta ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.
29. Grayson ML, editor. *Kucers' The Use of Antibiotics A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs*. 7th ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group LLC; 2018.
30. Bryant B, Knights K. *Pharmacology for Health Professionals*. 4th ed. New South Wales: Elsevier Australia; 2015.
31. Rang H, J. R, Flower R, G. H. *Rang y Dale Farmacología*. Octava ed. Barcelona: Elsevier España S.L.U.; 2016.
32. Johannsen EC, Sabatine MS. *PharmaCards Review Cards for Medical Students*. 4th ed.: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
33. Adler MW, editor. *ABC of AIDS*. 5th ed. London: BMJ Publishing Group; 2007.
34. Rosenjack Burchum J, Rosenthal LD. *Lehne's Pharmacology for Nursing Care*. Ninth ed.: Elsevier Saunders; 2016.
35. Hilal-Dandan R, Brunton LL. *Googman & Gilman Manual de Farmacología y Terapéutica*. Segunda ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2015.
36. Whalen K. *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
37. Lorenzo Fernández P, Moreno Gonzáles A, otros y. Velásquez *Farmacología Básica y Clínica*. Diecinueve ed. México: Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V.; 2018.

38. Betés de Toro M, Duran Hortolà M, Mestres Miralles C, Noguès Llort MR. *Farmacología para Fisioterapeutas. Primera ed.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.
39. Alvarado Alva JC. *Apuntes de Farmacología. Quinta ed.* Lima: Editorial Apuntes Médicos del Perú; 2015.
40. Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas L. *Tratado de medicina geriátrica Fundamentos de la atención a los mayores. Segunda ed.* Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2020.
41. Namakforoosh M. *Metodología de la Investigación. Segunda ed.* México: Editorial Limusa S.A. de C.V.; 2005.
42. Moya L. *Introducción a la Estadística de la Salud Curso básico para estudiantes de Ciencias de la Salud. Primera ed.* San José: Editorial de la Universidad de Costa Rica; 2002.
43. Carrasco Días S. *Metodología de la Investigación Científica. Primera ed.* Lima: San Marcos; 2009.
44. Jiménez Torres VN, editor. *Calidad Farmacoterapéutica. Primera ed.* València: Universidad de València; 2006.
45. Blanco C. *Encuesta y Estadística Métodos de Investigación Cuantitativa en Ciencias Sociales y Comunicación. Primera ed.* Córdoba: Editorial Brujas; 2011.
46. Juárez Duarte JA, Ylé Martínez A, Flórez Arco A, Inzunza Cázares S. *Estadística Exploración de datos. Tercera ed.* México: Servicios Editoriales Once Rios; 2012.
47. Romero Ramos E. *Estadística para todos Análisis de datos: estadística descriptiva, teoría de la probabilidad e inferencia. Primera ed.* Madrid: Ediciones Pirámide; 2016.
48. Celis de la Rosa AdJ, Labrada Martagón V. *Bioestadística. Tercera ed.* México: Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.; 2014.

49. Kasper D, Fauci A, Huaser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison Manual de Medicina. Diecinueve ed.* Mexico: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.; 2016.
50. Durham JD, Lashley FR, editors. *The Person With HIV/AIDS Nursing Perspectives. 4th ed.* New York: Springer Publishing Company. LLC.; 2010.
51. Adler M, Edwards SG, Miller RF, Sethi G, Williams IG, editors. *ABC of HIV and AIDS. 6th ed.* New Jersey: Wiley-Blackwell; 2012.
52. Sharma VK, editor. *Sexually Transmitted Diseases and HIV/AIDS. 2nd ed.* New Delhi: Viva Books ; 2009.
53. Bernal Torres CA. *Metodología de la investigación administración, economía, humanidades y ciencias sociales. Tercera ed.* Bogotá: Editorial Pearson Educación; 2010.
54. Brenner GM, Stevens CW. *Pharmacology. 4th ed.* Philadelphia: Editorial Elsevier Saunders; 2013.
55. Uriarte Bonilla V, Trejo Flores Caso SS. *Farmacología Clínica. Primera ed.* México: Editorial Trillas S.A de C.V.; 2003.
56. Rodríguez Villar S. *Fármacos en Urgencias, Anestesia, Críticos. Primera ed.* Madrid: Editorial Marbán; 2016.
57. Kolesar JM, Vermeulen LC. *Top 300 Pharmacy Drug Cards-2016/2017: MCGraw-Hill Education; 2016.*
58. Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica e Terapêutica. Quinta ed.* Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan LTDA.; 2017.
59. Collins AbRAMs A, Barnett Lammon C, Smith Pennington S. *Clinical Drug Therapy Rationales for Nursing Practice. Ninth ed.* Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2009.
60. Page C, Hoffman B, Curtis M. *Integrated Pharmacology. 3rd ed.:* Elsevier; 2006.

61. Kester M, Karpa KD, Vrana KE. *Elsevier's Integrated Review Pharmacology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
62. Dale M, Haylett D. Rang & Dale's *Pharmacology Flash Cards Updated Edition*. 1st ed.: Elsevier Churchill Livingstone; 2014.
63. Karch F, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 21: 247-54 1977;





ANEXO N°1: AUTORIZACIÓN DE LA DIRECCION DEL HOSPITAL



GOBIERNO REGIONAL DE AREQUIPA
GERENCIA REGIONAL DE SALUD



Hospital Regional "Honorio Delgado" Arequipa

"AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD"

Arequipa, 10 de setiembre del 2020

OFICIO N° 365 -2020-GRA/GRS/ GR-HRHD/DG-OCDE

Señorita
MICHELA CARO SALAS ARANA
Trabajadora del MINSA
DNI: 43373505
Presente.-

ASUNTO: Autorización de Proyecto de Tesis

REFERENCIA: Oficio N°541-2020-GRA/GRS/GR-HRHD/DG-DF

Es grato dirigirme a usted para hacer de su conocimiento que con opinión favorable del Departamento de Farmacia, Comité de Ética de Trabajos de Investigación, la Dirección del Hospital Honorio Delgado accede a la solicitud para que realice el trabajo de Investigación titulado "EVALUACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES CON VIH DEL HOSPITAL III REGIONAL HONORIO DELGADO (MÓDULO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA, FARMACIA), AREQUIPA 2020, debiendo coordinar con la responsable de Área Q.F. Roxana Ortega Achata.

Al término de su proyecto deberá entregarse a la Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación (02) dos ejemplares del informe final del trabajo de investigación en medio magnético (CD).

Sin otro particular hago propicia la ocasión para expresarle mi consideración más distinguida.

Atentamente,

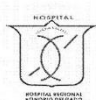
GOBIERNO REGIONAL DE AREQUIPA
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
Hospital Regional Honorio Delgado

Dr. RICHARD HERNANDEZ MAYORI
DIRECTOR GENERAL
C.M.P. 35325

RHM/DAVO/MDN
Rec. 402 S/50.00

Doc.: 03142966
Exp.: 2063871

ANEXO N°2: CONSTANCIA DE EJECUCIÓN DE PROYECTO



Hospital Regional Honorio Delgado
"Año de la Universalización de la Salud"



CONSTANCIA

A través de la presente se hace constar que la Srta. Michela Caro Salas Arana con DNI N° 43373505 se encuentra realizando la recopilación de datos en la ESTRATEGIA PARA CONTROL DE ITS VIH/SIDA (PROCETSS) del Hospital Regional Honorio Delgado para el trabajo de investigación EVALUACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES CON VIH DEL HOSPITAL III REGIONAL HONORIO DELGADO, bajo la coordinación de la responsable Químico Farmacéutica Inés Roxana Ortega Achata.

Arequipa 19 de Noviembre 2020


JESSICA CORDOVA LAZO
MEDICINA FAMILIAR
CMP: 52839 - R.N.E. 52480

Dra Jessica Cordova Lazo
Médico Responsable
ESPC ITS VIH/SIDA

ANEXO N°3: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

INFORMACIÓN GENERAL DEL PERSONAL

Registro de Investigación:	REG-0000-YYYY		
Código de Historia Clínica			
Edad:	☐ 18-20	☐ 21-40	☐ 41-60 ☐ >60
Sexo	☐ Masculino	☐ Femenino	
Estado civil	☐ Soltero(a)	☐ Casado(a)	☐ Conviviente(a) ☐ Viudo(a)
Grado de Instrucción	☐ Analfabeto(a)		☐ Secundaria completa
	☐ Primaria completa		☐ Superior concluido
	☐ Profesional (Universitario o técnico)		
Enfermedades asociadas descritas al inicio			

INFORMACIÓN SOBRE DURACIÓN TRATAMIENTO GENERAL

Fecha Inicio Tto.	Peso Inicio Tto	Fecha ultima consulta	Ultimo peso registrado
...../...../.....	Kg	/...../.....	Kg
Total de consultas	N°	Descripción	
N° Total de consultas		Es el total de todas las consultas que asistió el paciente, con o sin descripción de síntomas.	
N° consultas con descripción específica de signos y síntomas		Es el total de consultas en las que el prescriptor describió los síntomas referidos por el paciente, cualquier síntoma referido sea a reacciones adversas o enfermedad descrita.	
N° consultas con descripción general		Es el total de consultas en las que el prescriptor describió en forma general el estado del paciente mediante frases como: "Síntomas acorde a carga viral" o "Síntomatología VIH", etc.	
N° consultas "Asintomático"		Es el total de consultas en las que el prescriptor describió que el paciente manifiesta estar asintomático, sentirse bien, no tener ninguna molestia, etc.	
N° de consultas En Blanco		Es el total de consultas en las que el prescriptor dejo en blanco o no realizó ninguna anotación en el campo de descripción de síntomas	
N° consultas con descripción "No acude"		Es el total de consultas en las que en el campo destinado a descripción se colocó la frase "No acude, vino familiar a recoger medicamentos" o "Por pandemia vino familiar" u otra similar.	

INFORMACIÓN SOBRE LOS TRATAMIENTOS ANTIRETROVIRALES ESPECÍFICOS

Primer Tratamiento						Fecha de Inicio				Fecha de término											
ABC	ATV	DTG	DRV	EFV	FTC	ETV	3TC	3TC	LPV	NVP	NVP	RAL	RTV	RTV	TDF	AZT	AZT	STV			
300 mg	300 mg	50 mg	600 mg	600 mg	200 mg	200 mg	150 mg	10/5	200 mg	200 mg	50/5	400 mg	100 mg	50 mg	300 mg	300 mg	50/5	30 mg			
Segundo Tratamiento						Fecha de Inicio				Fecha de término											
ABC	ATV	DTG	DRV	EFV	FTC	ETV	3TC	3TC	LPV	NVP	NVP	RAL	RTV	RTV	TDF	AZT	AZT	STV			
300 mg	300 mg	50 mg	600 mg	600 mg	200 mg	200 mg	150 mg	10/5	200 mg	200 mg	50/5	400 mg	100 mg	50 mg	300 mg	300 mg	50/5	30 mg			
Tercer Tratamiento						Fecha de Inicio				Fecha de término											
ABC	ATV	DTG	DRV	EFV	FTC	ETV	3TC	3TC	LPV	NVP	NVP	RAL	RTV	RTV	TDF	AZT	AZT	STV			
300 mg	300 mg	50 mg	600 mg	600 mg	200 mg	200 mg	150 mg	10/5	200 mg	200 mg	50/5	400 mg	100 mg	50 mg	300 mg	300 mg	50/5	30 mg			

Cuarto Tratamiento						Fecha de Inicio								Fecha de término								
ABC	ATV	DTG	DRV	EPV	FTC	ETV	3TC	3TC	LPV	NVP	NVP	RAL	RTV	RTV	TDF	AZT	AZT	STV				
300 mg	300 mg	50 mg	600 mg	600 mg	200 mg	200 mg	150 mg	10/5	200 mg	200 mg	50/5	400 mg	100 mg	50 mg	300 mg	300 mg	50/5	30 mg				
Quinto Tratamiento						Fecha de Inicio								Fecha de término								
ABC	ATV	DTG	DRV	EPV	FTC	ETV	3TC	3TC	LPV	NVP	NVP	RAL	RTV	RTV	TDF	AZT	AZT	STV				
300 mg	300 mg	50 mg	600 mg	600 mg	200 mg	200 mg	150 mg	10/5	200 mg	200 mg	50/5	400 mg	100 mg	50 mg	300 mg	300 mg	50/5	30 mg				
Sexto Tratamiento						Fecha de Inicio								Fecha de término								
ABC	ATV	DTG	DRV	EPV	FTC	ETV	3TC	3TC	LPV	NVP	NVP	RAL	RTV	RTV	TDF	AZT	AZT	STV				
300 mg	300 mg	50 mg	600 mg	600 mg	200 mg	200 mg	150 mg	10/5	200 mg	200 mg	50/5	400 mg	100 mg	50 mg	300 mg	300 mg	50/5	30 mg				
Séptimo Tratamiento						Fecha de Inicio								Fecha de término								
ABC	ATV	DTG	DRV	EPV	FTC	ETV	3TC	3TC	LPV	NVP	NVP	RAL	RTV	RTV	TDF	AZT	AZT	STV				
300 mg	300 mg	50 mg	600 mg	600 mg	200 mg	200 mg	150 mg	10/5	200 mg	200 mg	50/5	400 mg	100 mg	50 mg	300 mg	300 mg	50/5	30 mg				
Octavo Tratamiento						Fecha de Inicio								Fecha de término								
ABC	ATV	DTG	DRV	EPV	FTC	ETV	3TC	3TC	LPV	NVP	NVP	RAL	RTV	RTV	TDF	AZT	AZT	STV				
300 mg	300 mg	50 mg	600 mg	600 mg	200 mg	200 mg	150 mg	10/5	200 mg	200 mg	50/5	400 mg	100 mg	50 mg	300 mg	300 mg	50/5	30 mg				

INFORMACIÓN SOBRE RAMS

[illegible]

ANEXO N°4: ALGORITMO DE CAUSALIDAD KARCH Y LASAGNA

Secuencia Temporal: Valora el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa a medicamentos (RAM). Se asigna la siguiente puntuación, según corresponda:

N°	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	Compatible	El acontecimiento adverso descrito aparece durante o posterior a la administración del producto farmacéutico y es compatible con el mecanismo de acción del fármaco (tipo A) o con el proceso idiosincrático (Ej.: reacciones adversas de hipersensibilidad)	+2
2	Compatible pero no coherente	El acontecimiento adverso descrito aparece posterior a la administración del producto farmacéutico, pero con coherencia parcial en el tiempo con el mecanismo de acción y/o proceso fisiopatológico. Ej.: aplasia medular que aparece nueve meses luego de dejar el tratamiento con el medicamento, o un efecto colateral que aparece post- tratamiento crónico sin que haya producido cambios en la dosis.	+1
3	No hay información	No hay suficiente información en el formato de notificación para discernir la secuencia temporal.	0
4	Incompatible	Según la información de la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del producto farmacéutico y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej.: Una neoplasia que se diagnostica a los pocos días de iniciar el tratamiento con el producto farmacéutico sospechoso	-1
5	RAM aparecida por retirada del producto farmacéutico	La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, entre otras). En estos casos, los criterios del algoritmo de causalidad “retirada” y “reexposición” se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: La retirada se entenderá como readministración del producto farmacéutico y la reexposición como retirada tras la readministración.	-2

Conocimiento Previo

N°	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	RAM bien conocida	Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, de ser posible que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del producto farmacéutico. Algunas fuentes de evidencia serias sobre las reacciones adversas son: la Ficha Técnica y/o prospecto, formularios nacionales o internacionales de	+2

		<i>medicamentos, estudios publicados en revistas indexadas metodológicamente apropiados.</i>	
2	<i>RAM conocida en referencias ocasionales</i>	<i>Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin asociación aparente o compatible con el mecanismo de acción del producto farmacéutico. Información proveniente de UpToDate, Micromedex, Martindale, Drugs.</i>	+1
3	<i>RAM desconocida</i>	<i>Relación producto farmacéutico-reacción no conocida</i>	0
4	<i>Existe información en contra de la relación</i>	<i>Existe información farmacológica en contra de la relación producto farmacéutico-reacción</i>	-1

Efecto de retiro del producto farmacéutico

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	<i>RAM mejora</i>	<i>El acontecimiento mejora con el retiro del producto farmacéutico, independientemente del tratamiento recibido y/o hubo una única administración</i>	+2
2	<i>RAM no mejora</i>	<i>El acontecimiento no mejora con el retiro del producto farmacéutico sospechoso, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles</i>	-2
3	<i>No se retira el medicamento y la RAM no mejora</i>	<i>El producto farmacéutico sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora</i>	+1
4	<i>No se retira el medicamento y la RAM mejora</i>	<i>No se ha retirado la medicación y, sin embargo, la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver la evaluación general</i>	-2
5	<i>No hay información</i>	<i>En el formato de notificación no hay información sobre el retiro del producto farmacéutico</i>	0
6	<i>RAM mortal o reversible</i>	<i>El desenlace de la reacción es mortal o irreversible. Incluir las malformaciones congénitas relacionadas al uso de los productos farmacéuticos durante la gestación</i>	0
7	<i>El medicamento no se retira, RAM mejora por tolerancia</i>	<i>A pesar de no retirar el producto farmacéutico, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia.</i>	+1
8	<i>El medicamento no se retira, RAM mejora por tratamiento</i>	<i>A pesar de no retirar el producto farmacéutico, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma</i>	+1

Efecto de Reexposición al Producto Farmacéutico sospechoso

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	<i>Positiva: Aparece la RAM</i>	<i>Reaparición de la reacción luego de una nueva administración del producto farmacéutico</i>	+3

		<i>sospechoso. Tener en cuenta que la sospecha de RAM producto de la primera dosis, tuvo que haber desaparecido previa a la reexposición. Considerar que el equivalente a la pérdida del 95% del producto farmacéutico del organismo, es cinco vidas medias.</i>	
2	<i>Negativa: No Aparece la RAM</i>	<i>No hay reaparición del efecto indeseable</i>	<i>-1</i>
3	<i>No reexposición hay información o insuficiente</i>	<i>No hubo re exposición o la notificación no contiene suficiente información al respecto</i>	<i>0</i>
4	<i>RAM mortal o irreversible</i>	<i>El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluir los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes.</i>	<i>0</i>
5	<i>Reacción previa similar</i>	<i>Existe antecedente de una reacción similar con el mismo producto u otro(s) en distinta presentación que contenga el mismo principio activo.</i>	<i>+1</i>

Existencia de causas alternativas

Nº	Clasificación	Descripción	Puntaje
1	<i>Explicación alternativa más verosímil</i>	<i>La explicación alternativa (patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el producto farmacéutico evaluado.</i>	<i>-3</i>
2	<i>Explicación alternativa igual o menos verosímil</i>	<i>La posible relación causal de la reacción con la patología presenta verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre el producto farmacéutico y la reacción.</i>	<i>-1</i>
3	<i>No hay información para establecer una explicación alternativa</i>	<i>No hay suficiente información en el formato de notificación para establecer una posible relación causal alternativa.</i>	<i>0</i>
4	<i>Hay información que descarta una explicación alternativa</i>	<i>Existe información suficiente para no sospechar una causa alternativa.</i>	<i>+1</i>

Factores Contribuyentes que favorecen la evaluación de Causalidad: Factores del producto farmacéutico sospechoso que pueden haber contribuido a la presentación de la reacción adversa. Ej.: velocidad de infusión del medicamento, interacciones medicamentosas, reactividad cruzada, entre otros)

Nº	Descripción	Puntaje
1	<i>Si hay factores contribuyentes</i>	<i>+1</i>
2	<i>No hay o se desconoce</i>	<i>0</i>

Exploraciones complementarias: Exploraciones clínicas que demuestren una relación entre la RAM y el Producto farmacéutico sospechoso. Ej.: niveles séricos del producto

farmacéutico, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, alteraciones enzimáticas, entre otros.

Nº	Descripción	Puntaje
1	Si hay exploraciones complementarias	+1
2	No hay o se desconoce	0

Categorías del Algoritmo de Karch y Lasagna

No Clasificada	Falta de Información
Improbable	≤ 0
Condicional	1-3
Posible	4-5
Probable	6-7
Definida	≥ 8

ANEXO N°5: MODELO DE HISTORIA CLINICA

Ministerio de Salud
Personas que atendemos Personas

FECHA DE NOTIFICACIÓN:

CODIGO OGE:

ESN PCITS - VIH/SIDA

HOJA I: EVALUACIÓN CLÍNICA PARA INGRESO AL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL

DATOS GENERALES

Nombre del establecimiento de Salud:

Fecha: 24 ABR 2017

DNI:

H.C.:

Número:

Urbaniz./AA. HH/ Localidad:

Distrito:

ANTECEDENTES IMPORTANTES

Prueba Elisa (+) ☐ Prueba Confirmatoria ☐ Tipo de Prueba (marcar) ☒ TBC ☐ Hepatitis ☐

ETS (últimos 3 meses) ☐ Sífilis ☐ Gonorrrea ☐ EIP ☐ Herpes ☐ Otras ☐

Si No Si No Si No Si No Si No

EXAMEN FÍSICO

Peso (kg) To (o C) Resp. (x 1°) P.A. (mmHg) Examen Físico Especificar:

Normal Anormal

¿El paciente está clínicamente apto? ☒ SI ☐ NO Especificar:

LABORATORIO: (datos positivos de los últimos 3 meses)

Hematocrito Leucocitos Fórmula Leucocitaria Rx TORAX (marcar)

Normal Anormal

Ultimo BK GIEMSA Fondo de Ojo Especificar

+ - / / + - / / Normal Anormal

Glucosa UREA Creatinina TGO TGP F. Alcatina

CRITERIOS:

Parámetros	Valor	Criterios de inicio: CLINICO	Criterio que cumple
Recuento Linfocitos CD4	9-1-17 488	CD4 < 200 O CV > 55,000	
Carga Viral	9-1-17 1'100,000	CD4 >= 200 Y CV > 55,000	
CLINICAMENTE SINTOMATICO		CD4 >= 200 y caída > a 100 x año	

Si no cumple con cualquiera de los criterios de inicio, citar al paciente en el lapso de 3 o 6 meses, según determine el especialista y deberá retornar a su Institución de Origen para continuar su control.

INFECCIONES OPORTUNISTAS O CANCERES SECUNDARIOS AL INGRESO:

HOJA DE CONTROLES INMUNOLOGICO, VIROLOGICO Y OTROS

KAMENES/ FECHAS	B.A.S.M.	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°
09/01/17	24/4/17	28/6/17	17/8/17	04/09/17	21/12/17	18/04/18	10/09/18	22/13/19	
CARGA VIRAL	1100,000	Repetir			196			22.8	
CD4	488	389			533			504	
Hemoglobina	14.9					16.4		17.5	17.9
Leucocitos	9.000					7300		6400	6700 (47)
Bilirrubina T.						0.5		0.60	0.50
BO/TGP	37/47		80/101	70/87		42/73	37/	47/87	54/106
pH Alcalina	111			210				147	148
Creatinina	1.0			0.88		0.91		1.17	0.94
Glucosa Basal	85					81		85	86
Bicarbonato									
Amilasa	85					75		68	
CK PK									
Lípidos totales									
Coolesterol	167					213		240	382
Triglicéridos	151					247	191	99	250
Ab S. A. G.					No Reactivo				
CK esputo									
Siensa					No Reactivo				
ECV									
Rx Torax									
Otros					HBsAg NR 390, plog			V56 5	

Controles Cuantitativos de CD4 y carga Viral Basal

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO INDICADOS

FARMACO	Fecha / /	Fecha / /	Fecha / /	Fecha / /	Fecha / /	Fecha / /	Fecha / /	Fecha / /
1 ZIDOVUDINA								
2 LAMIVUDINA								
3 NEVIRAPINA								
4 EFAVIRENZ								
5 STAVUDINA								
6 DIDANOSINA								
7 NELFINAVIR								

EVOLUCION TARGA

EVOLUCION N° _____ **FECHA:** 20 MAY 2020 **Código Único** _____
 Día Mes Año

MOTIVO DE LA CONSULTA: a) Reacción Adversa Medicamentos () b) Inasistencia a Tratamiento ()
 Control I Fase () d) Otros motivos ()

DESCRIPCION DE SIGNOS Y SINTOMAS: Pariente asintomático

CONCLUSIÓN: Inf. VIH Cita 20/8/2020

RECOMENDACIONES: ARTIPLA 1x1b / inhva (93) L
- Hcty Bc
V+CD4 Agto:

PERCEPCION DE LA ADHERENCIA: BUENA

EVOLUCION N° _____ **FECHA:** AGO 2020 **Código Único** _____
 Día Mes Año

MOTIVO DE LA CONSULTA: a) Reacción Adversa Medicamentos () b) Inasistencia a Tratamiento ()
 Control I Fase () d) Otros motivos ()

DESCRIPCION DE SIGNOS Y SINTOMAS: Asintomático

CONCLUSIÓN: Inf. VIH / Indapiridone Cita 20/11/20

RECOMENDACIONES: TDF+FTC+EFV 1x1b / inhva (93) CS: Colesterol, TG, T
Gravimetro x 600g 1x1b / inhva
Diet. y Grm y CH.

PERCEPCION DE LA ADHERENCIA: BUENA ()

EVOLUCION N° _____ **FECHA:** _____ **Código Único** _____
 Día Mes Año

MOTIVO DE LA CONSULTA: a) Reacción Adversa Medicamentos () b) Inasistencia a Tratamiento ()
 Control I Fase () d) Otros motivos ()

DESCRIPCION DE SIGNOS Y SINTOMAS: _____

Ministerio de Salud
Personas que atienden Personas

PROGRAMA DE CONTROL DE ETS/SIDA
PLAN NACIONAL DE ACCESO AL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL
PARA PVH

HOJA DE SEGUIMIENTO AL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL
EN PERSONAS VIVIENDO CON VIH

Fecha de Llenado de la Ficha: 24 ABR/2017
Día Mes Año

Nombre del Establecimiento de Salud: HRHD

HOJA DE EVOLUCIÓN (Nº: 01)

Peso: 74 Kg

FECHA: 15/4/2017
Día Mes Año

MOTIVO DE LA CONSULTA: a) Término Fase Formativa () b) Reacción Adversa Medicamentos ()
c) Inasistencia a Tratamiento () d) Otros motivos ():

DESCRIPCION DE SIGNOS Y SINTOMAS: Paciente listo para iniciar TAR.
Eucéfalo - Refeto patia defuse I/II Espilonomegalia

CONCLUSION: PV F. 05/6/17

INDICACIONES: Abuplo (24).
P + alergia Gr.

PERCEPCION DE LA ADHERENCIA: () REGULAR () MALA ()

HOJA DE EVOLUCIÓN (Nº 02)

Peso: 73400 Kg

FECHA: 05 JUN 2017
Día Mes Año

MOTIVO DE LA CONSULTA: a) Reacción Adversa Medicamentos () b) Inasistencia a Tratamiento ()
c) Control I Fase () d) Otros motivos ():

DESCRIPCION DE SIGNOS Y SINTOMAS: Sintomas leves por TAR (Sueño,
entumecimiento) tolera bien

CONCLUSION: PWS en TAR

INDICACIONES: TDF 1ETC/EPV c/24 (35)
pido +60 + T6P - Gr.

PERCEPCION DE LA ADHERENCIA: ()

 **Ministerio de Salud**
Personas que alejamos Personas

 ESN POITS - VIH/SIDA

HOJA DE AFILIACION PARA LA ADHERENCIA AL TARGA

24 ABR 2017

Nº H.C. Hosp. _____ Nº H.C. C.S. _____ Nº Código _____

INFORMACION GENERAL:

[Redacted]

EDUCACION Y OCUPACIÓN:

Nivel de Instrucción: Superior Técnico Ocupación: Independiente

Lugar de trabajo: _____ Horario: _____

ANTECEDENTES:

Enfermedades Anteriores: ninguna

Enfermedades Actuales y/o Asociadas: Fiebre, Faringitis Agudas

Hábitos Nocivos (+=leve; ++=Moderado; +++= Severo):

ALCOHOL - TABACO -

DROGAS - TIPO DE DROGA -

Conducta de riesgo social

NSH

POYO A LA ADHERENCIA:

Agente de Soporte Personal: [Redacted]

Parentesco/Afinidad: [Redacted]

Voluntario: _____