

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

PROGRAMA DE MEDICINA HUMANA



**Frecuencia y Características Clínico Laboratoriales De Las
Alteraciones Hepáticas Asociadas a la Terapia Antirretroviral de
Gran Actividad (TARGA). Hospital Goyeneche. Arequipa
2009 - 2013.**

TESIS PRESENTADA POR:

IVONE MIRELLA CÁCERES ROMERO

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano.

AREQUIPA - PERÚ

2015

Dedicado a mi principal motivación y apoyo MIS PADRES JORGE Y LUZ MARY por ser luz, fuerza y esfuerzo porque también gracias a su paciencia y perseverancia supieron guiarme con amor desde mis primeros pasos y en mis primeras caídas supieron levantarme; sé que mi alegría es su alegría y mi tristeza es la suya, por eso a partir de hoy me esforzare mucho más para que en sus rostros pueda ver que sienten orgullo por mí y así deseo siempre permanezcan a mi lado.

A mi hermano mayor por haberme mostrado el camino, haberme apoyado y aconsejado en los momentos que acudí a él y enseñarme que la vida no es como uno cree.

A Miguel que sin ser mi familia se convirtió en ella e hizo que no desvíe el objetivo, por el contrario me apoyo desde un inicio y continua haciéndolo no sólo físicamente sino emocionalmente y por ser mi inspiración para ser mejor cada día.

A mis demás familiares, amigos, profesores del colegio y universidad por haber creído en mí y hoy alegrarse conmigo.

Agradezco a Dios por elegirme como su instrumento y mantenerme cerca de Él, cuidarme como hija y darme tantas gracias que hicieron fueran mi motivación para lograr este gran paso.

A mi casa formadora la Universidad Católica de Santa María por mi formación académica.

A mi Tutor el Dr. Gonzalo Castañeda Conde por su ingenio, disponibilidad y ayuda desinteresada en favor de la investigación.

Mis jurados la Dra. Yanine Suarez, Dr. Hernan Moron y el Dr. García por su tiempo, dirección y paciencia.

Al personal del Programa de Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de ITS, VIH, SIDA y Hepatitis B del Hospital Goyeneche y a los pacientes por ser la razón de este estudio y apoyarlo de forma indirecta.

RESUMEN

Se realizó un estudio de tipo descriptivo observacional de corte retrospectivo, cuyo objetivo general fue determinar la frecuencia y características clínico laboratoriales de las alteraciones hepáticas asociadas a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en el Hospital Goyeneche de Arequipa durante el período 2009 - 2013.

La población de estudio estuvo conformada por 101 pacientes inscritos en el TARGA que cumplieron los criterios de inclusión. La técnica empleada fue la observación documental y como instrumento se aplicó la ficha de recolección de datos.

Los resultados muestran que la edad promedio de los pacientes fue 36 años, predominó el género masculino. Las formas más frecuentes de transmisión del VIH fueron las relaciones heterosexuales (42,58%) y homosexuales (39,60%). El 80,20% de pacientes reciben TARGA de esquema de primera línea. El promedio de linfocitos TCD4 al inicio del tratamiento es 201,95 células/mm³ y en el último control es 475,81 células/mm³. La carga viral al inicio del tratamiento fue mayor a 50,000 copias en el 59,40% de pacientes y en el último control fue indetectable en 85,15%. Un promedio aproximado de 9% de pacientes presentaban alteración en las enzimas hepáticas. La severidad de la hepatotoxicidad asociada a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) es leve en 57,43% y la mortalidad es de 8,91%.

ABSTRACT

An observational descriptive retrospective cohort, whose overall objective was to determine the frequency and clinical laboratory features of hepatic disorders associated with antiretroviral therapy (HAART) in the Goyeneche Hospital of Arequipa was conducted during the period 2009-2013.

The study population consisted of 101 patients enrolled in the HAART who met the inclusion criteria. The technique used was the documentary observation and a tool the data collection sheet was applied.

The results show that the average age of the patients was 36 years, male gender predominance. The most common forms of HIV transmission was heterosexual relationships (42.58%) and homosexual (39.60%). The 80.20% of patients receiving HAART for first-line regimen. The average CD4 lymphocytes at baseline is 201,95 cells / mm³ and the last control is 475.81 cells / mm³. Viral load at baseline was greater than 50,000 copies in 59.40% of patients and in the last control was undetectable in 85.15%. Averaging about 9% of patients had impaired liver enzymes. The severity of hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy (HAART) is mild in 57.43% and the mortality rate is 8.91%.

ÍNDICE

RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN1
CAPÍTULO I	
MATERIAL Y MÉTODOS05
CAPÍTULO II	
RESULTADOS10
CAPÍTULO III	
DISCUSIÓN Y COMENTARIOS38
CAPÍTULO IV	
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES47
CONCLUSIONES48
RECOMENDACIONES50
BIBLIOGRAFÍA52
ANEXOS	
Proyecto de investigación56

INTRODUCCIÓN

La infección por VIH/SIDA, desde su aparición en la década de los 80, constituye un grave problema de salud pública, no sólo porque hay millones de personas infectadas a nivel mundial, sino porque la enfermedad ocasiona graves consecuencias físicas, psicológicas, sociales y en la calidad de vida de los pacientes afectados. Hasta la fecha, no se dispone de un tratamiento curativo ni tampoco una vacuna que prevenga el desarrollo de la enfermedad, por lo que la prevención continua siendo el arma más eficaz para luchar contra esta terrible infección.

Según datos de ONUSIDA (1), a finales de 2011, 34 millones de personas vivían con el VIH en todo el mundo. Se calcula que el 0,8% de los adultos de edades comprendidas entre los 15 y los 49 años son seropositivos, pero la morbilidad de la epidemia sigue variando considerablemente entre países y regiones. África subsahariana sigue siendo la región más afectada: prácticamente 1 de cada 20 adultos (un 4,9%) vive con el VIH, lo que representa el 69% de las personas seropositivas de todo el mundo. Después de África subsahariana, las regiones más afectadas son el Caribe y Europa oriental y Asia central, donde en 2011 el 1% de los adultos vivía con el VIH. Sin embargo, en todo el mundo, la cifra de nuevas infecciones sigue cayendo: el número de personas (adultos y niños) que se infectaron por el VIH en 2011 fue de 2,5 millones siendo un 20% menor que en 2001. (1)

En el Perú, según la Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud, hay 81 880 casos notificados de VIH /SIDA desde 1983 hasta setiembre del 2013 (2). En la ciudad de Arequipa, la prevalencia de enfermedad hasta el año 2006 era de 6,5%, habiéndose producido un descenso en comparación al año 2003 que fue de 6,8% y 10,2% en el año 2000 (3).

Uno de los principales avances en el tratamiento de la infección por VIH /SIDA, es la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la cual se inició en el Perú en el año 2004 garantizando el acceso gratuito al tratamiento, lo que ha permitido que la cobertura se incremente a más del 70%. El principal objetivo del tratamiento antirretroviral de gran actividad es el control de la función inmunológica del paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a través de la supresión mantenida de la carga viral, lo cual reduce la mortalidad, hospitalizaciones, incidencia de infecciones oportunistas, uso de servicio de salud y mejora la calidad de vida; así mismo, a pesar de su bajo costo tiene una efectividad positiva.

En la actualidad, un total de 11,639 personas en todo el país reciben el Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) que proporciona el Ministerio de Salud (MINSA). La efectividad de las drogas Antirretrovirales (ARV) dependerá de la adherencia al tratamiento por parte del paciente; es por ello, que se ha convertido en el eje de todo programa y esto se debe a que está demostrado que la adherencia juega un rol determinante en la supervivencia de los pacientes que inician tratamiento (4). A pesar de su efectividad, el TARGA puede ser causa de efectos adversos, algunos de los cuales son potencialmente graves, se estima que el 40% de pacientes sufrirán efectos adversos, siendo los más frecuentes la hepatotoxicidad, exantema, diarrea, anemia o neuropatía periférica, entre otras (5).

Algunas alteraciones hepáticas son muy frecuentes en los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral y se asocian preferentemente con el uso de determinados fármacos y el tiempo de duración de la terapia. Las manifestaciones que se pueden presentar son muy variadas, por lo que requieren de una estrecha vigilancia médica, además, de estudios y pruebas de laboratorio para evaluar la presencia de los trastornos hepáticos relacionados al TARGA y así poder instaurar un tratamiento adecuado y oportuno. Con esto surge la motivación y el deseo de realizar esta investigación, la misma que está orientada al estudio de la frecuencia y características clínico laboratoriales de las alteraciones hepáticas asociadas a la terapia

antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche durante el período 2009 - 2013.

El estudio fue realizado mediante la revisión de las historias clínicas y carpetas del TARGA de los pacientes que son atendidos en el Programa del TARGA durante el periodo señalado y de acuerdo al cumplimiento de los criterios de inclusión. La presente tesis se ha organizado por capítulos que comprenden los materiales y métodos, resultados, discusión y comentarios, conclusiones, recomendaciones y anexos.

Para el desarrollo de este estudio, nos planteamos el siguiente objetivo general:

Determinar la frecuencia y características clínico laboratoriales de las alteraciones hepáticas asociadas a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Hospital Goyeneche. Arequipa 2009 - 2013.

Los objetivos específicos fueron:

1. Precisar la frecuencia de las alteraciones hepáticas asociadas a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2009 – 2013.
2. Establecer las características clínicas de las alteraciones hepáticas asociadas a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2009 – 2013.
3. Describir las características laboratoriales de las alteraciones hepáticas asociadas a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2009 – 2013.

4. Establecer el grado de hepatotoxicidad asociada a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2009 – 2013.

5. Establecer la severidad de la hepatotoxicidad asociada a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2009 – 2013.





CAPÍTULO I

MATERIAL Y MÉTODOS

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

1.1. TÉCNICAS

Se utilizó como técnica la observación documental.

1.2. INSTRUMENTOS

1.2.1. Ficha de Recolección de datos: Este instrumento fue realizado por la investigadora y permitió obtener información acerca de las variables de estudio.

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

2.1. UBICACIÓN ESPACIAL

El estudio de investigación fue realizado en el Hospital Goyeneche, que está ubicado en la Avenida Goyeneche s/n en el Distrito de Arequipa, en la Provincia, Departamento y Región Arequipa.

2.2. UBICACIÓN TEMPORAL

Estudio de tipo coyuntural que comprende el período de enero del 2009 a diciembre del 2013.

2.3. UNIDADES DE ESTUDIO

2.3.1. Universo

Estuvo conformado por los pacientes que reciben el TARGA, los que suman aproximadamente 300 pacientes.

2.3.2. Muestra

Para el desarrollo del estudio no se trabajó con muestra sino con el total de pacientes que recibieron el TARGA en el período señalado y de acuerdo al cumplimiento de los siguientes criterios de selección:

De inclusión:

- Historias clínicas y carpetas de TARGA de pacientes con edad igual o mayor a 18 años, de ambos géneros que estaban recibiendo el TARGA.
- Historias clínicas y carpetas de TARGA que consignaron los datos útiles para valorar la medición de las variables de estudio.
- Historias clínicas de pacientes que tuvieron perfil hepático completo, o en su defecto, los que presentaron el mencionado cuando se reportaba alteración en los niveles de enzimas hepáticas.

De exclusión:

- Historias clínicas y carpetas de TARGA que no contenían más de un control de los datos necesarios para la medición de las variables.

Las unidades de estudio estuvieron conformadas por las historias clínicas y las carpetas de TARGA.

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1.1. ORGANIZACIÓN

- Una vez que los jurados dictaminadores dieron su aprobación del proyecto de tesis, se solicitó una carta de presentación al Decano de la Facultad de Medicina Humana dirigida al Hospital Goyeneche para que el Director autorizará la realización del estudio.
- La investigadora, previa coordinación con el tutor, identificó la población de estudio y procedió a solicitar las historias al archivo de historias clínicas. Cada historia y carpeta de TARGA fue minuciosamente revisada para la aplicación de la Ficha de Recolección de Datos.
- Cuando se concluyó la recolección de datos, se realizó la base de datos en el Programa Excel y el análisis estadístico de los resultados. Luego se elaboró el informe final de la investigación.

3.2. RECURSOS

Humanos:

La investigadora: Ivone Mirella Cáceres Romero.

Alumna de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad
Católica de Santa María.

Tutor: Dr. Isaias Gonzalo Castañeda Conde

Jefe del Programa de Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de ITS, VIH SIDA
y Hepatitis B.

Institucionales:

Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.

Hospital Goyeneche.

Materiales:

Historias clínicas, instrumentos de recolección de datos, material de escritorio, computadora, paquete estadístico.

Financieros:

Autofinanciamiento.

3.3 VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

La ficha de recolección de datos, es sólo para el recojo de información, por lo que no requirió de validación. Fue elaborada por la investigadora con la orientación del tutor y de acuerdo a la operacionalización de las variables.

3.4 CRITERIOS Ó ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE LOS RESULTADOS

Para el análisis estadístico de las variables ordinales, se aplicó estadística descriptiva, es decir, promedio, mediana, moda, valor mínimo y máximo, desviación estándar de las variables cuantitativas. Las variables categóricas se expresaron en número y porcentaje. Para la sistematización de los datos, se empleó la hoja de cálculo Excel 2003 y el paquete estadístico Epi info. Los resultados son presentados en tablas.



CAPÍTULO II

RESULTADOS

TABLA 1

**PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN EDAD, POR
GÉNERO. HOSPITAL GOYENCHE 2009 – 2013.**

EDAD	GÉNERO				TOTAL	
	Masculino		Femenino		F	%
	F	%	F	%		
≤ 20 - 29	17	21,52	8	36,36	25	24,75
30 – 39	38	48,10	7	31,82	45	44,55
40 – 49	15	18,99	3	13,64	18	17,82
50 – 59	8	10,13	4	18,18	12	11,88
60 – 69	1	1,26	0	0,00	1	0,99
TOTAL	79	100	22	100	101	100

Elaboración propia

Promedio: 36 años; valor mínimo: 16 años; valor máximo: 69 años; desviación estándar: \pm 10,23 años. Prueba t = 1,805.

Las edades de los pacientes que se encuentran recibiendo el TARGA, comprenden los diferentes grupos etáreos, habiéndose observado adolescentes, desde los 16 años de edad, hasta adultos mayores de 69 años. Las edades más frecuentes están comprendidas en el rango entre 30 a 39 años (44,55%) y \leq 20 – 29 en 24,75%. La edad promedio de los pacientes fue de 36 años.

En cuanto al género, el más frecuente fue el masculino (78,22%) mientras que el 21,78% de pacientes fueron de género femenino. La prueba t, demuestra que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes de acuerdo a la edad y género de los mismos.

TABLA 2
PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN FORMA DE TRANSMISIÓN DEL VIH. HOSPITAL GOYENECHÉ 2009 – 2013.

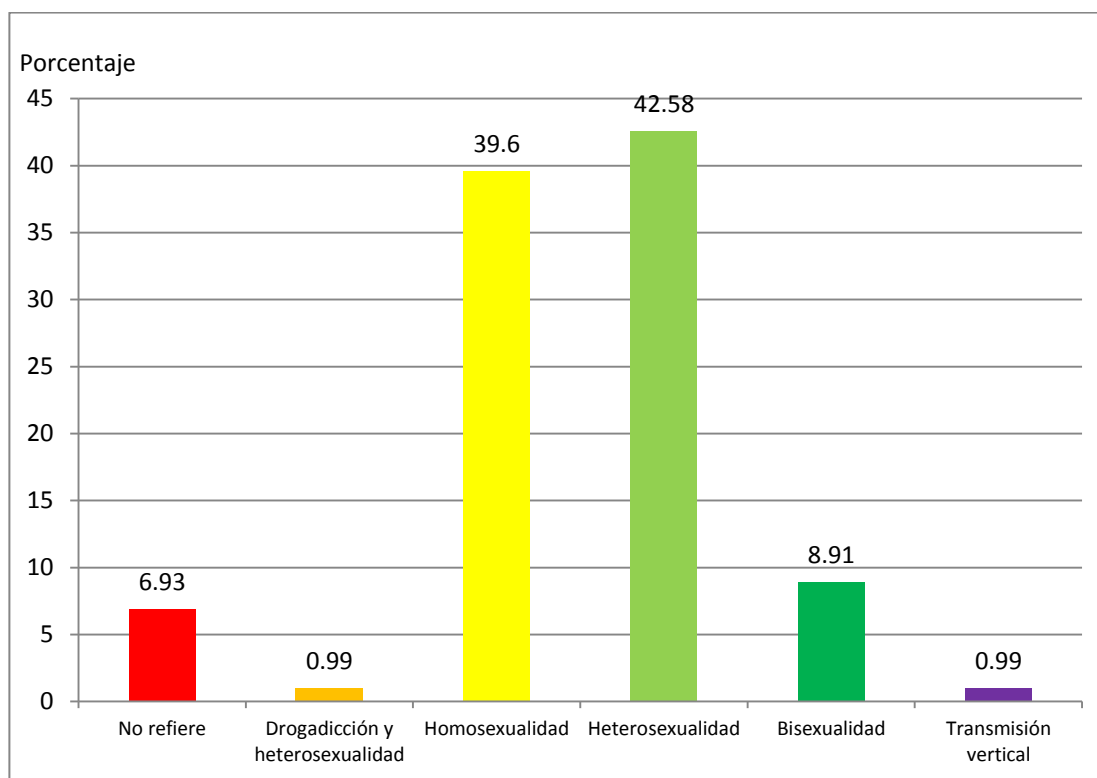
FORMA DE TRANSMISIÓN	F	%
No refiere	7	6,93
Drogadicción y heterosexualidad	1	0,99
Homosexualidad	40	39,60
Heterosexualidad	43	42,58
Bisexualidad	9	8,91
Transmisión vertical	1	0,99
TOTAL	101	100

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que la forma de transmisión más frecuente son las relaciones heterosexuales (42,58%), en segundo lugar las relaciones homosexuales (39,60%), otras formas de transmisión son bastante menos frecuentes.

GRÁFICO 1

PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN FORMA DE TRANSMISIÓN DEL VIH. HOSPITAL GOYENEICHE 2009 – 2013.



Forma de transmisión

Elaboración propia

TABLA 3
PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN TIEMPO DE
ENFERMEDAD. HOSPITAL GOYENECHÉ 2009 – 2013.

TIEMPO DE ENFERMEDAD (años)	F	%
1 – 3	38	37,62
4 - 6	53	52,47
7 - 9	6	5,94
10 a más	4	3,97
TOTAL	101	100

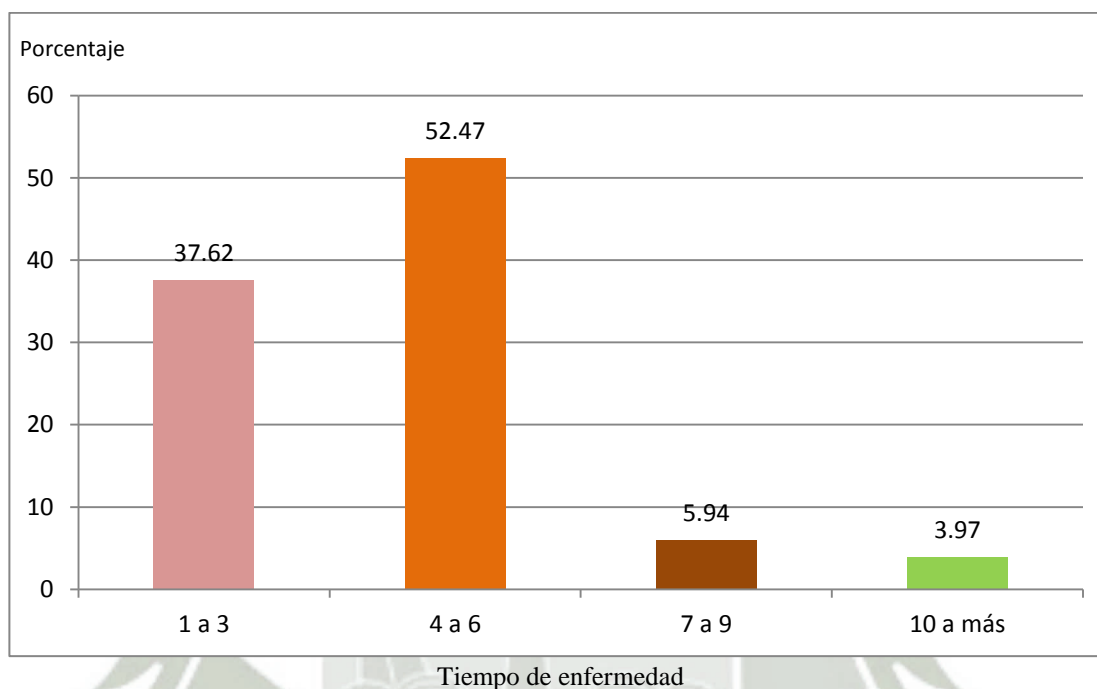
Elaboración propia

Promedio: 4 años; valor mínimo: 1 año; valor máximo: 14 años; desviación estándar:
 $\pm 2,26$ años

Se observa en la tabla, que el 52,47% de pacientes tienen el VIH/SIDA entre 4 a 6 años y el 37,62% entre 1 a 3 años; el 9,91% de pacientes presentan la enfermedad de siete años a más. El tiempo de enfermedad promedio es de 4 años.

GRÁFICO 2

PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN TIEMPO DE ENFERMEDAD. HOSPITAL GOYENECHÉ 2009 – 2013.



Elaboración propia

TABLA 4

PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN TIEMPO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL. HOSPITAL GOYENCHE 2009 – 2013.

TIEMPO DE TRATAMIENTO (meses)	F	%
< 12	1	0,99
12 – 23	15	14,85
24 – 35	15	14,85
36 – 47	21	20,79
48 – 59	14	13,86
60 a más	35	34,66
TOTAL	101	100

Elaboración propia

Promedio: 46 meses; valor mínimo: 7 meses; valor máximo: 109 meses; desviación estándar: $\pm 19,83$ meses.

Se observa en la tabla, que el 34,66% de pacientes tienen de 60 meses a más recibiendo el tratamiento antirretroviral (TARGA), el 34,65% lo reciben entre 36 a 59 meses; el 29,7% tiene un tiempo de tratamiento entre 12 a 35 meses. El tiempo de tratamiento promedio es de 46 meses.

GRÁFICO 3

PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN TIEMPO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL. HOSPITAL GOYENCHE 2009 – 2013.



Elaboración propia

TABLA 5

**PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN TIPO DE
ESQUEMA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL. HOSPITAL
GOYENECHÉ 2009 – 2013.**

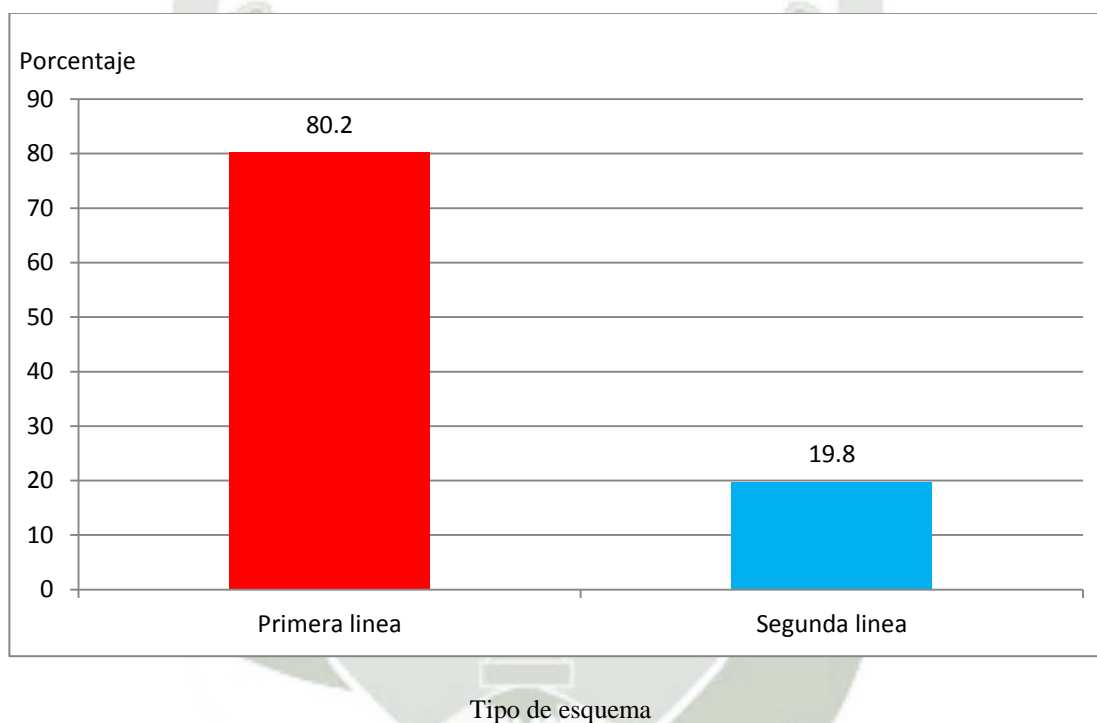
TIPO DE ESQUEMA	F	%
Primera línea	81	80,20
Segunda línea	20	19,80
TOTAL	101	100

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que el 80,20% de pacientes reciben tratamiento con el esquema de primera línea, el 19,80% reciben esquemas de segunda línea.

GRÁFICO 4

PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN TIPO DE ESQUEMA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL. HOSPITAL GOYENCHE 2009 – 2013.



Elaboración propia

TABLA 6

**PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN RECuento
DE LINFOCITOS TCD4. HOSPITAL GOYENECHÉ 2009 – 2013.**

LINFOCITOS TCD4	INICIO		CONTROL	
	F	%	F	%
< 500 cel/mm ³	99	98,02	62	61,39
>500 cel/mm ³	2	1,98	39	38,61
TOTAL	101	100	101	100
Promedio	210,95		475,81	
Valor mínimo	1		3	
Valor máximo	598		1456	
Desviación estándar	140,03		252,74	
Prueba t	3,166			
P	<0,05			

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que el promedio de linfocitos TCD4 al inicio de la infección y/o enfermedad es de 210,95 células/mm³, en el último control realizado a cada paciente, se observa que los TCD4 aumentan a un valor promedio de 475,81 células /mm³. Cabe señalar que el 98,02% de pacientes en la evaluación inicial presentaban niveles bajos de TCD4 en el último control, el 61,39% tiene niveles bajo y el 38,61% tiene niveles normales en el recuento de linfocitos TCD4.

TABLA 7

PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN CARGA VIRAL. HOSPITAL GOYENEICHE 2009 – 2013.

CARGA VIRAL	INICIO		CONTROL	
	F	%	F	%
< 400 (indetectable)	4	3,96	86	85,15
401– 50,000	37	36,63	11	10,89
>50,000	60	59,40	4	3,96
TOTAL	101	100	101	100

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que al inicio de la enfermedad y/o infección, la carga viral era mayor a 50,000 copias en el 59,40% de pacientes, el 36,63% tenía entre 401 a 50,000 copias y sólo 3,96% tenía menos de 400, es decir, un nivel indetectable del virus en el organismo. En el último control efectuado a los pacientes, el 85,15% tiene menos de 400 copias, el 10,89% entre 401 a 50,000 y el 3,96% todavía mantiene niveles de carga viral mayores a 50,000 copias del virus en sangre total.

TABLA 8

PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN ESTADIO DE LA INFECCIÓN. HOSPITAL GOYENECHE 2009 – 2013.

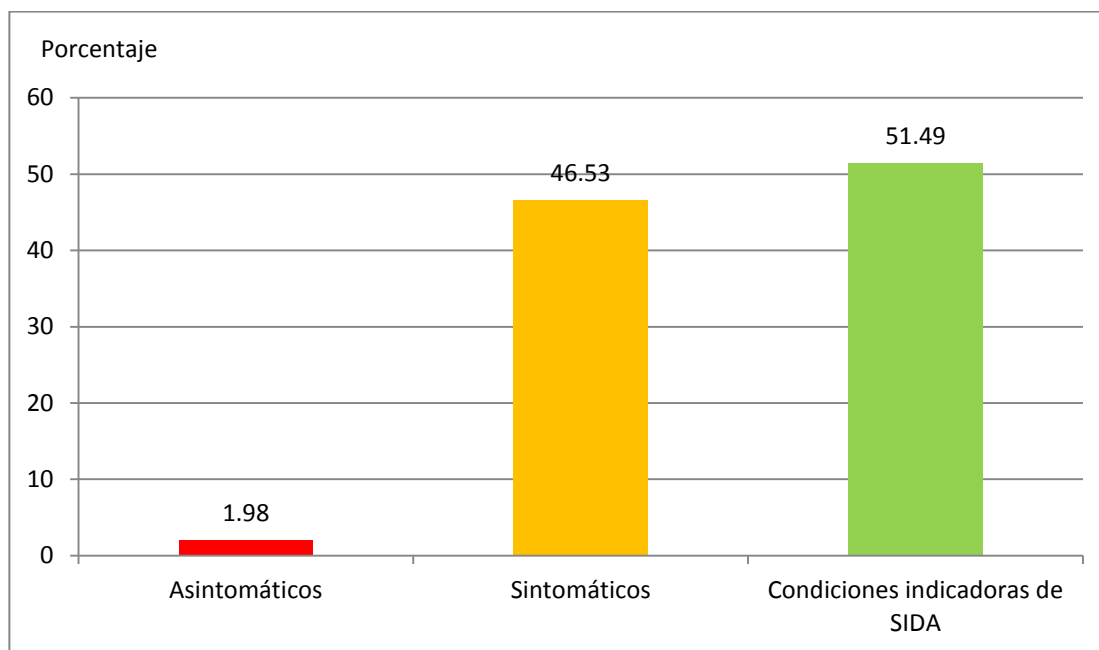
ESTADÍO DE LA INFECCIÓN	F	%
A. Asintomáticos, infección aguda por VIH, o LGP	2	1,98
B. Sintomáticos, sin condiciones de Categoría C	47	46,53
C. Condiciones indicadoras de SIDA	52	51,49
TOTAL	101	100

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que el 51,49% de pacientes se encuentran en el estadio C de la enfermedad, es decir, que presentan condiciones indicadoras de SIDA, el 46,53% está en estadio B, es decir, que son sintomáticos sin condiciones de categoría C, y el 1,98% de pacientes están en estadio A, lo que denota que son asintomáticos y presentan infección aguda por el VIH.

GRÁFICO 5

PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN ESTADIO DE LA INFECCIÓN. HOSPITAL GOYENECHE 2009 – 2013.



Elaboración propia

TABLA 9

**PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN HÁBITOS
NOCIVOS. HOSPITAL GOYENECHÉ 2009 – 2013.**

HÁBITOS NOCIVOS	F	%
Ninguno	26	25,74
Tabaco	4	3,96
Alcohol	25	24,75
Tabaco y Alcohol	46	45,55
TOTAL	101	100

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que el 74,26% de pacientes tienen hábitos nocivos, siendo los más frecuentes el consumo de tabaco y alcohol en 45,55%, el alcohol en 24,75%. El 25,74% de pacientes señaló no tener hábitos nocivos.

TABLA 10

**PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN CONSUMO
DE DROGAS. HOSPITAL GOYENECHÉ 2009 – 2013.**

DROGAS	F	%
Ninguna	85	84,16
Marihuana	4	3,96
Pasta básica de cocaína	5	4,95
Cocaína	2	1,98
Marihuana + Pasta básica de cocaína	1	0,99
Marihuana + Cocaína	1	0,99
Marihuana + Pasta básica de cocaína + Cocaína	2	1,98
Marihuana + Pasta básica de cocaína + Crack + Éxtasis	1	0,99
TOTAL	101	100

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que el 84,16% de pacientes refirió que no consume drogas, el 15,84%, si las consume, siendo las de uso más frecuente la pasta básica de cocaína y la marihuana.

TABLA 11

**PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE TGO. HOSPITAL GOYENECHÉ
2009 – 2013.**

Prueba	Nº pacientes	5 – 40	>40	Promedio U/L	Mínimo U/L	Máximo U/L	DE ±
TGO basal	101	69	32	58,95	5	819	120,73
TGO control 1	78	63	15	33,48	4	171	28,60
TGO control 2	64	56	8	30,82	7	112	18,02
TGO control 3	40	35	5	29,71	8,9	108	17,52
TGO control 4	25	22	3	28,73	13	110	20,52
TGO control 5	15	13	2	28,53	15	71	18,17
TGO control 6	13	12	1	24,38	12	79	17,69

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que tanto en la prueba basal como en los diferentes controles realizados a los pacientes, los niveles de TGO, se encuentran dentro del rango de normalidad en la mayoría de pacientes, el promedio basal de TGO fue 58,95 U/L, cifra mayor al rango de normalidad comprendido entre 5 a 40 U/L.

TABLA 12

**PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE TGP. HOSPITAL GOYENECHÉ
2009 – 2013.**

Prueba	Nº pacientes	5 – 55	>55	Promedio U/L	Mínimo U/L	Máximo U/L	DE ±
TGP basal	94	73	21	55,31	7	588	92,41
TGP control 1	78	57	14	37,75	8	136	31,55
TGP control 2	66	58	8	33,17	5	140	25,15
TGP control 3	41	36	5	34,50	4	83	20,78
TGP control 4	25	19	6	37,52	10	87	20,57
TGP control 5	15	13	2	35,6	16	91	23,44
TGP control 6	13	13	0	25,53	11	44	9,75

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que tanto en la prueba basal como en los diferentes controles realizados, los niveles de TGP, se encuentran dentro del rango de normalidad en la mayoría de casos, el promedio basal de TGP fue 55,31 U/L, resultado dentro de límites normales.

TABLA 13

**PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE FOSFATASA ALCALINA.
HOSPITAL GOYENEICHE 2009 – 2013.**

Prueba	Nº pacientes	85-190	>190	Promedio U/L	Mínimo U/L	Máximo U/L	DE ±
FA basal	87	70	17	131,42	43	290	66,06
FA control 1	70	39	13	143,83	40,3	865	110,99
FA control 2	64	39	17	160,02	42	810	109,90
FA control 3	38	26	7	143,66	49	412	69,57
FA control 4	27	20	4	143,22	12	556	95,28
FA control 5	15	9	4	139,53	60	265	60,16
FA control 6	13	9	3	140,15	76	242	55,19

Elaboración propia

Fosfatasa alcalina (FA)

Se observa en la tabla, que en la prueba basal como en los controles realizados a los pacientes, los niveles de Fosfatasa Alcalina, se encuentran dentro del rango de normalidad en la mayoría de casos, aunque también hay pacientes que presentan valores por debajo del límite de normalidad o por encima del mismo. El promedio basal de FA fue 131,42 U/L, resultado considerado dentro del rango de normalidad de 85 – 190 U/L.

TABLA 14

**PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN
RESULTADOS DE OTRAS PRUEBAS DE LABORATORIO. HOSPITAL
GOYENECHÉ 2009 – 2013.**

Prueba	Nº pacientes	Normal	Elevado	Promedio U/L	Mínimo U/L	Máximo U/L	DE ±
Bilirrubina total basal	5	4	1				
GGTP	3	2	1	109	27	266	10,45
Perfil de coagulación	3	3	0	-	-	-	-

Elaboración propia

Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGTP)

Se observa en la tabla, que en la mayoría de pacientes, no se realizaron pruebas de bilirrubina, GGTP ni perfil de coagulación. Sin embargo, solo un paciente presentó ligera elevación de la bilirrubina y de la GGTP. Sólo a tres pacientes se les realizó el perfil de coagulación y los resultados fueron normales.

TABLA 15

**PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN TOXICIDAD
HEPÁTICA. HOSPITAL GOYENECHE 2009 – 2013.**

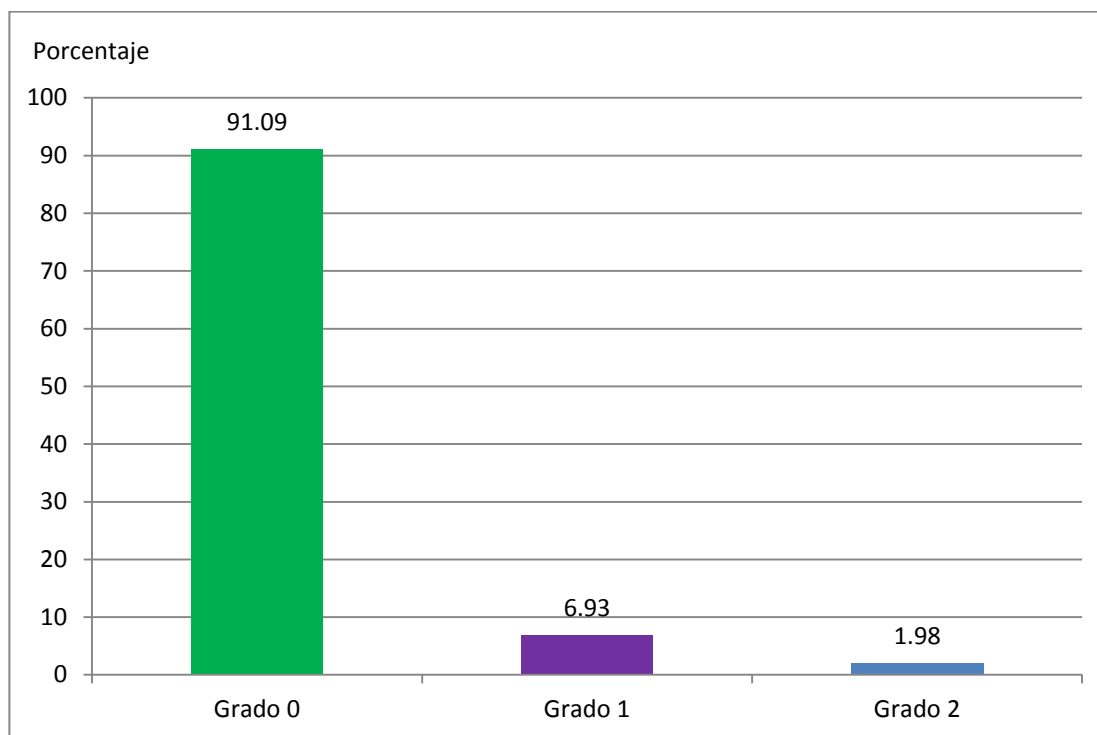
TOXICIDAD HEPÁTICA	F	%
Grado 0	92	91,09
Grado 1	7	6,93
Grado 2	2	1,98
TOTAL	101	100

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que el 91,09% de pacientes presentan toxicidad hepática en grado 0, el 6,93% presentan toxicidad en grado 1 y 1,98% grado 2. En la población estudiada no se observaron pacientes con toxicidad hepática grado 3 ni 4.

GRÁFICO 6

PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN TOXICIDAD HEPÁTICA. HOSPITAL GOYENEICHE 2009 – 2013.



Toxicidad hepática

Elaboración propia

TABLA 16

**PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN SEVERIDAD
DE LA TOXICIDAD HEPÁTICA. HOSPITAL GOYENCHE 2009 – 2013.**

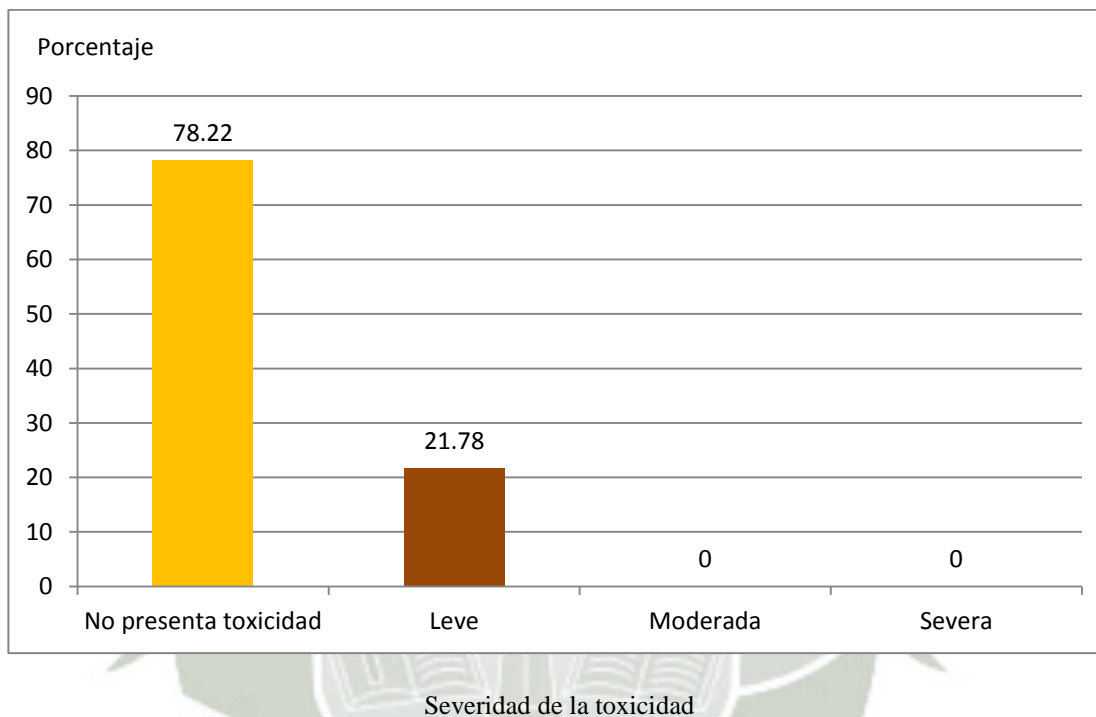
SEVERIDAD DE LA TOXICIDAD HEPÁTICA	F	%
No presenta toxicidad	79	78,22
Leve	22	21,78
Moderada	0	0,00
Severa	0	0,00
TOTAL	101	100

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que el 21,78% de pacientes presentan toxicidad hepática leve y el 78,22% no la presenta.

GRÁFICO 7

PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN SEVERIDAD DE LA TOXICIDAD HEPÁTICA. HOSPITAL GOYENECHÉ 2009 – 2013.



Elaboración propia

TABLA 17

**PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA CON
HEPATOTOXICIDAD LEVE SEGÚN SINTOMAS. HOSPITAL
GOYENECHÉ 2009 – 2013.**

SINTOMAS DE HEPATOTOXICIDAD	INICIO		CONTROL	
	F	%	F	%
Anorexia	4	18.18	6	27.27
Náuseas	5	22.73	5	22.73
Fatiga	3	13.64	4	18.18
Asintomáticos	10	45.45	7	31.82
TOTAL	22	100	22	100

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que el porcentaje de pacientes sintomáticos equivale al 54.55% al inicio del tratamiento incrementándose este número para el control, alcanzando la cifra de 63.64%. Para los pacientes que presentaron Anorexia como síntoma este número se incrementó de 18.18% a 27.27%, quienes presentaron Náuseas mantuvieron las mismas cifras de 22.73%, para fatiga se incrementó de 13.64% a 18.18%. El porcentaje de asintomáticos disminuyó de 45,45% a 31.82%.

TABLA 18
PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA CON
HEPATOTOXICIDAD LEVE SEGÚN SIGNOS. HOSPITAL GOYENCHE
2009 – 2013.

SIGNOS DE HEPATOTOXICIDAD	INICIO		CONTROL	
	F	%	F	%
Ictericia	1	4,54	2	9,09
Rash	3	13,64	2	9,09
Fiebre	0	0,00	3	13,64
Hipotensión arterial	2	9,09	3	13,64
Hepatomegalia	0	0	0	0
Coluria	0	0	0	0
Sin signos	16	72,72	12	54,54
TOTAL	22	100	22	100

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que el porcentaje de pacientes que no presentan signos equivale al 72,72 al inicio y de 54,54% en el control del tratamiento. Los signos que se observaron en los pacientes fueron ictericia en 4,54 al inicio del tratamiento y 9,09 en el control. También se observó rash en 13,64% de pacientes al inicio y en 9,09% de pacientes en el control. La fiebre se presentó en el 13,64% de pacientes en la evaluación de control, al igual que hipotensión 13,64% pero esta última se presentó en un 9,09% al inicio.

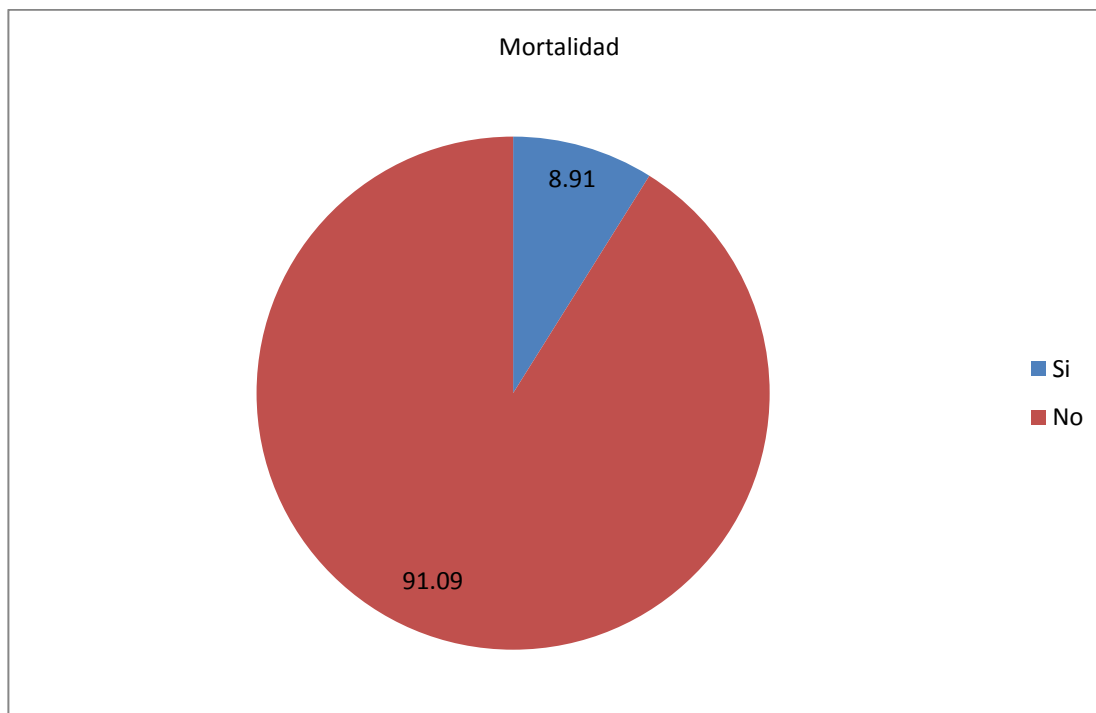
TABLA 19
PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN
MORTALIDAD. HOSPITAL GOYENEICHE 2009 – 2013.

MORTALIDAD	F	%
Sí	9	8,91
No	92	91,09
TOTAL	101	100

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que la mortalidad en los pacientes evaluados asciende al 8,91%, la cual puede ser atribuida en la mayoría de casos a la toxicidad hepática inducida por el TARGA.

GRÁFICO 8
PACIENTES CON VIH/SIDA QUE RECIBEN TARGA SEGÚN
MORTALIDAD. HOSPITAL GOYENECHÉ 2009 – 2013.



Elaboración propia



CAPÍTULO III

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El VIH/SIDA, constituye desde su aparición en la década de los 80, una epidemia mundial, frente a la cual, se han realizado muchos esfuerzos orientados a la obtención de una vacuna que evite el desarrollo de la enfermedad, además de tratamientos dirigidos a la curación de la misma, ninguno de los cuales ha tenido el éxito esperado, motivo por el cual, el VIH/SIDA sigue siendo causa importante de morbimortalidad en los diferentes países, no siendo el Perú ni Arequipa ajenos a esta situación.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, confirman la información de la literatura, así en la tabla 1, se observó que el 44,55% de pacientes tienen edades comprendidas entre los 30 a 39 años; el 17,82% entre 40 a 49 años; 24,75% son personas con edades menores a 20 años, hasta los 29. La edad promedio encontrada en el estudio fue 36 años. En cuanto al sexo, es más frecuente el masculino (78,22%), en comparación al femenino (21,78%) y en una proporción de 3.5:1.

Estos resultados no concuerdan con el estudio de Horvath y cols (6) quien demostró que la edad promedio de los pacientes era de 27 años, cifra menor a la encontrada en nuestro estudio. Nuestros resultados son similares a los reportados por Alvis y cols (7), quienes reportan una edad promedio de 36 años. De igual manera, Alvis y cols señalan que el 64,1% de pacientes eran varones (7). El estudio de Rather, Chowta Prakash, Raju y Mubeen (8) señalan que el 71,7% eran varones y 28,3% eran mujeres, resultados muy similares a los encontrados en nuestro estudio.

De acuerdo a la literatura se señala que la infección por el VIH y las muertes relacionadas con el SIDA están alterando la estructura etaria de las poblaciones en naciones gravemente afectadas. En los países en desarrollo con bajos niveles de VIH y SIDA, la mayor parte de las muertes tienen lugar entre los niños pequeños y la gente mayor. El VIH / SIDA ataca a los adultos en sus años de plenitud laboral (personas que fueron infectadas de adolescentes o jóvenes) con lo que se cambia la tendencia de mortalidad normal y se distorsiona la estructura etaria de la población en ciertos países (9). En algunas regiones las mujeres son más vulnerables que los hombres, y su muerte despoja a las familias de la principal fuente de atención

personal. En muchos lugares donde el virus se transmite predominantemente por contacto heterosexual, las infecciones del VIH son mayores entre las mujeres que entre los hombres (9).

En la tabla 2 se observó que la forma de transmisión más frecuente en los pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche, es la heterosexualidad (42,58%), seguido de la homosexualidad (39,60%). Hubo en el estudio un 8,91% de pacientes que señalaron ser bisexuales. Otras formas de transmisión fueron menos frecuentes.

Este resultado concuerda con el estudio de Ashford (9), quien señala que en las zonas donde predomina el contagio heterosexual, las mujeres son afectadas con mucha mayor frecuencia, lo que implica, desde nuestro punto de vista, que se incremente el riesgo de transmisión vertical, pero también repercute en la estructura de las familias, dado que muchos hijos se quedan huérfanos y con posibilidades de desarrollo socioeconómico reducidas.

En la tabla 3 se observó que el tiempo de enfermedad más frecuente oscila entre los cuatro a seis años (52,47%) y entre uno a tres años en 37,62%. El tiempo de enfermedad promedio fue de cuatro años. La tabla 4 muestra que el tiempo en el que los pacientes se encuentran recibiendo el TARGA es de 60 meses a más en el 34,66%, de 36 a 47 meses en 20,79%, siendo el promedio de 46 meses; es decir, que después del diagnóstico de la enfermedad, no transcurre mucho tiempo para que la mayoría de los pacientes empiece a recibir el TARGA.

Al respecto se puede comentar, que es importante que el paciente empiece el TARGA poco tiempo después de realizado el diagnóstico, porque de esa manera, se evita el mayor descenso de los linfocitos TCD4 y el aumento de la carga viral, sin embargo, en este aspecto es muy importante resaltar la necesidad de que los pacientes tengan una adherencia adecuada al tratamiento, dado que durante la revisión de las historias clínicas, se observó que habían varios pacientes que abandonan el tratamiento, situación que los coloca frente a un mal pronóstico por la rápida evolución del SIDA en estos pacientes. De allí la importancia de que a nivel de la atención primaria de

salud, se han hincapié en la necesidad de que los pacientes se adhieran de manera adecuada al TARGA para lograr el éxito terapéutico, además de disminuir los ingresos hospitalarios y disminuir la evolución al SIDA y disminuir la mortalidad.

En la tabla 5, se observó que el tipo de esquema en el 80,20% de pacientes fue de primera línea y en 19,80% de segunda línea, cabe señalar que en el hospital se considera esquema de primera línea a aquellos tratamientos indicados a todo paciente sin experiencia previa a la terapia antirretroviral (se excluye a gestantes que requieren esquema solo para profilaxis); mientras que el esquema de segunda línea es aquel tratamiento destinado a pacientes que fracasaron al Esquema de Primera Línea. Debe ser en base a genotipificación y opinión del Comité de Expertos en Atención Integral del Adulto/a con Infección por VIH-1 (10).

La tabla 6 muestra que el recuento de linfocitos TCD4 fue menor a 500 células en 98,02% de pacientes al inicio del tratamiento y en los controles fue menor a 500 células en 61,395 y mayor a 500 células en 38,61%, este resultado muestra que en un porcentaje importante de pacientes que se encuentran en TARGA, el recuento de linfocitos TCD4 no aumenta de la manera esperada, para lo cual, la adherencia adecuada tiene mucha importancia.

Este resultado concuerda con el estudio de De la Cruz (11), quien reporta que no se encontró evidencia estadística que demuestre el incremento significativo en el conteo de las células CD4+ después del inicio del TARGA.

La tabla 7 muestra que al inicio del tratamiento, el 59,40% de pacientes presentaban niveles de carga viral mayores a 50,000 copias, el 36,63% entre 401 a 50,000 copias, en los controles posteriores, se observó que el 85,15% de pacientes presentaba carga viral indetectable, es decir, menor a 400 copias.

Este resultado es importante porque demuestra que el TARGA presenta efectividad para controlar la replicación del virus en el organismo, sin embargo, nuevamente se

recalca que para lograr recuperar la competencia del sistema inmune es adecuado el incremento de los linfocitos TCD4, siendo crucial la adherencia adecuada.

En la tabla 8 se observó que el 51,49% de pacientes se encontraban en estadio C de la enfermedad, es decir, que presentan condiciones indicadoras del SIDA, el 46,53% estaba en estadio B, o sea que son sintomáticos sin condiciones de categoría C, y el 1,98% son asintomáticos, pero presentan infección aguda por VIH.

Al respecto, se puede comentar que debido a la permanencia de los pacientes en el TARGA y que ninguno de ellos se encontraba pocas semanas en el mismo, queda descartada la opción de que algún porcentaje de los pacientes en estadio C, sean originados al Síndrome de Reconstitución Inmune, que es el conjunto de signos y síntomas que se producen durante las primeras semanas después del inicio del TARGA y se manifiesta como respuesta inmune anómala con exacerbaciones o manifestaciones clínicas inusuales a algunos patógenos previamente presentes, o el agravamiento de las condiciones indicadoras del SIDA (10).

En cuanto a los hábitos nocivos, la tabla 9 muestra que el 45,55% de pacientes señalo que consume tabaco y alcohol, el 24,75% sólo consume alcohol, y el 25,74% negó tener tales hábitos. En cuanto a la frecuencia de consumo de los mismos, se observó que en el caso del tabaco la mayoría de los consumidores tienen un consumo leve, a diferencia del alcohol, en el que muchos pacientes bebedores señalaron hacerlo con una frecuencia moderada a severa, es decir, de dos a más veces por semana.

Este resultado, nos parece importante de resaltar debido a la conocida toxicidad hepática causada por el alcohol, la misma que sería un factor de riesgo potencial para el desarrollo de mayor toxicidad considerando que el TARGA también es hepatotóxico. Al respecto el estudio de Kovari y cols (12), reporta que se siguieron 22 910 participantes con VIH/SIDA en TARGA sin coinfección por virus de la hepatitis durante 14 años-persona. Hubo 12 muertes relacionadas con el hígado (incidencia, 0,10 / 1.000 personas-año); 7 debido al uso severo alcohol y 5 debido a la toxicidad relacionada a los fármacos. De manera similar el estudio de Puotti y cols

(13) reporta que el consumo de alcohol probablemente juega un papel fundamental, en la enfermedad hepática que se observa en los pacientes que reciben el TARGA y que se asocia también a importantes incrementos en la morbimortalidad de los mismos.

A la luz de estos resultados, se debe realizar esfuerzos de educación sanitaria dirigida a los pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche, para que disminuyan o mejor abandonen el hábito de consumir alcohol, como parte de la adherencia adecuada que deben tener al TARGA.

La tabla 10 muestra que el 84,16% de pacientes negó consumir drogas, el 15,84% de pacientes refirió que si las consume, siendo las de mayor consumo la pasta básica de cocaína, la marihuana y la cocaína. De igual manera, es importante motivar a los pacientes a que dejen de hacerlo debido a la toxicidad hepática asociada a las mismas.

En la tabla 11, se observó los resultados de TGO realizados a los pacientes al inicio del TARGA, en el que se obtuvo un promedio de 58,95 U/L, en los controles sucesivos, los promedios se mantuvieron en 33,48U/L, 30,82U/L, 29,71U/L, 28,73U/L, 28,53U/L y 24,38U/L. Es decir, que en términos generales el TGO se mantiene en límites normales, aunque un promedio de 9,43% de pacientes mostraban incremento en los mismos.

La tabla 12 muestra que los resultados basales de la prueba de TGP fue en promedio de 55,31%, cifra ubicada muy ligeramente por encima del rango normal, en los controles sucesivos, los promedios fueron de 37,75 U/L, 33,17 U/L, 34,50U/L, 37,52 U/L, 35,6 U/L y 25,53 U/L. Nuevamente se aprecia que en la mayoría de pacientes los resultados fueron normales, sin embargo, un promedio de 8% de pacientes presentó incremento en los niveles de TGP.

En la tabla 13, se observó que el promedio de fosfatasa alcalina basal fue de 131,42 U/L, en los controles posteriores los promedios fueron 143,83 U/L, 160,02U/L, 143,06 U/L, 143,22 U/L, 139,53 U/L y 145,15%, es decir, que en la mayoría de

pacientes también se encontraban en el rango de normalidad, aunque el 9,28% de pacientes presentaban niveles elevados de fosfatasa alcalina.

Al respecto, la literatura señala que las enzimas hepáticas elevadas (TGP y TGO) pueden estar relacionadas con toxicidad mitocondrial asociado al uso de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, reacciones de hipersensibilidad asociadas con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa o con la enfermedad de reconstitución inmune asociada con hepatitis viral crónica (14). La coinfección con hepatitis C y niveles elevados al inicio del tratamiento del TARGA son importantes predictores de progresión de la TGP a niveles mayores o iguales de 200 U/L (14). Sin embargo, cabe señalar que en nuestro estudio, ningún paciente tenía hepatitis viral crónica.

El estudio de Padmapriyadarsini (15) reporta que hubo una elevación pequeña pero estadísticamente significativa en las enzimas hepáticas a las 2 semanas y a las 6 semanas después del inicio del TARGA. La proporción de pacientes con una toxicidad limitante de la velocidad de las enzimas hepáticas era pequeña. Ninguno interrumpió el tratamiento debido a la hepatotoxicidad.

El estudio de De la Cruz (11), señala que los factores de riesgo de la hepatotoxicidad son: sexo, hepatitis crónica B y/o C, transaminasa glutámico pirúvica (TGP) basal elevada, transaminasa glutámico oxalacética (TGO) basal elevada e incremento en el conteo de las células CD4+ después del inicio del TARGA; situación que también se ha observado en nuestro estudio.

En la tabla 14, se observó que los exámenes de bilirrubina total, GGTP y perfil de coagulación fueron realizados a muy pocos pacientes, obteniéndose resultados normales en la mayoría de ellos. Se puede comentar que a efectos de poder realizar un diagnóstico más adecuado de los pacientes que podrían presentar hepatotoxicidad, se debe incluir en la analítica solicitada los exámenes de bilirrubinas, GGTP y perfil de coagulación. Aunque la literatura refiere que estos exámenes se alteran en casos graves de hepatotoxicidad (11).

En la tabla 15 se observa que el 91,09% de pacientes presentaba toxicidad hepática grado 0, el 6,93% grado 1 y el 1,98% grado 2. La tabla 16 muestra que el 21,78% de pacientes presenta toxicidad hepática leve y el 78,22% no la presenta.

Estos resultados concuerdan con el estudio de De la Cruz quien reporta que la prevalencia de hepatotoxicidad es 53,99% (11). El estudio de Rather (8) reporta una prevalencia de 60% de toxicidad hepática inducida por el TARGA. De manera similar, la literatura reporta que la hepatotoxicidad asociada a la terapia antirretroviral ha sido estimada que ocurre en más del 30% de pacientes con VIH tratados con TARGA (16).

En la tabla 17, se observó que el porcentaje de pacientes sintomáticos equivale al 54.55% al inicio del tratamiento incrementándose este número para el control, alcanzando la cifra de 63.64%. Para los pacientes que presentaron Anorexia como síntoma este número se incrementó de 18.18% a 27.27%, quienes presentaron Nauseas mantuvieron las mismas cifras de 22.73%, para fatiga se incrementó de 13.64% a 18.18%, el porcentaje de asintomáticos disminuyó de 45,45% a 31.82%.

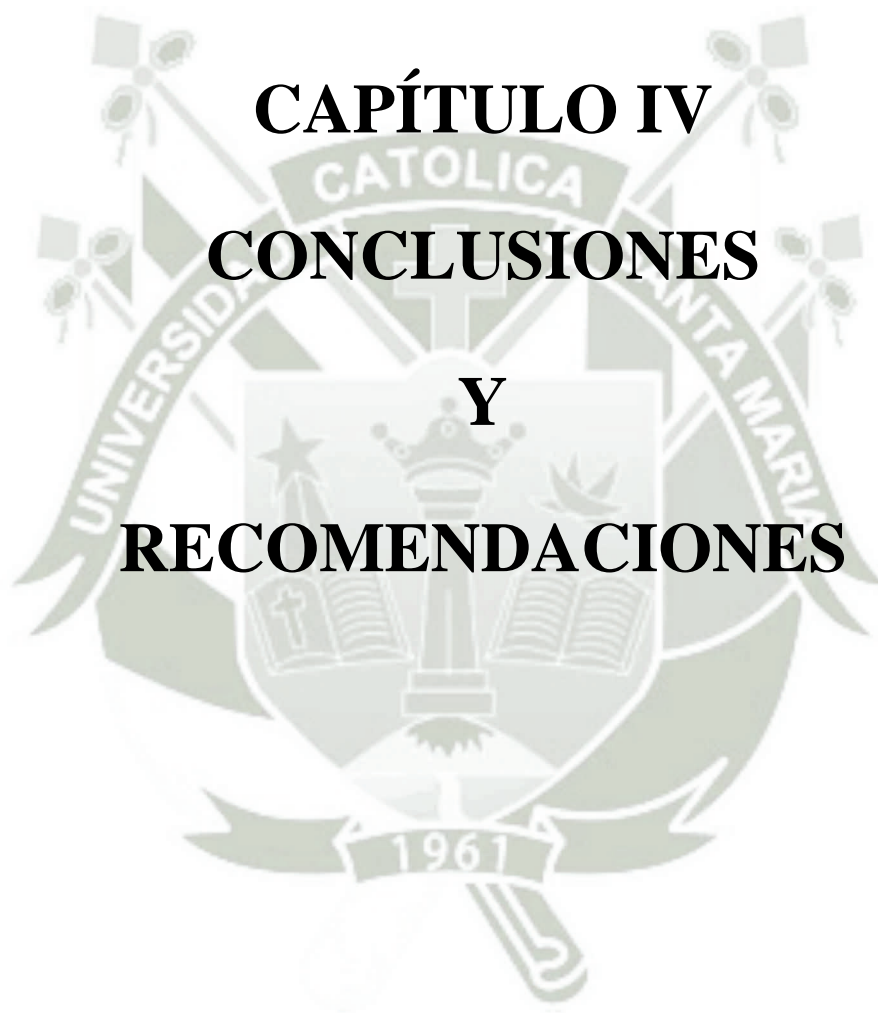
La tabla 18 muestra que los signos que se presentaron de manera más frecuente al inicio del tratamiento fueron ictericia en 4,54% en el control se incrementó a 9,09%; luego el rash observado en el 13,64% de pacientes al inicio del tratamiento y en 9,09% durante el control, La fiebre se presentó en 13,64% de pacientes en el control, mas no al inicio. La hipotensión arterial se observa en 9,09% al inicio del tratamiento y en 13,64% durante el control. Al inicio del tratamiento, el 72,72% de pacientes no presentaba signos de hepatotoxicidad y el 27,28% sí los presentaba.

Estos resultados concuerdan con el estudio de De la Cruz (11) que señala que los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad, por lo general, no muestran signos sugerentes de la misma. El estudio de Rather (8) reporta que sólo en los casos de hepatotoxicidad grave, se observan signos cénicos, en los casos leves, el proceso es asintomático.

En la tabla 19, se observó que la mortalidad en estos pacientes fue de 8,91%, cifra similar a la encontrada en el estudio de Kovari (12), quien reporta 12 muertes relacionadas con el hígado (incidencia, 0,10 / 1.000 personas-año); 7 debido al uso severo de alcohol asociado al TARGA y 5 debido a la toxicidad relacionada a los fármacos. La tasa de muertes en las personas con el tratamiento experimentado fue de 0,04 / 1.000 personas-año, concluye que la mortalidad relacionada con el hígado a causa de la toxicidad relacionada con TARGA es rara.

Por tanto, los resultados obtenidos en nuestro estudio pueden servir de guía para el desarrollo de nuevos trabajos de investigación relacionados al tema.





CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

Y

RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

PRIMERA

La frecuencia de alteraciones hepáticas asociadas a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en el Hospital Goyeneche durante el período 2009 – 2013 es de 21,78%.

SEGUNDA

Las características clínicas de las alteraciones hepáticas asociadas a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), muestran que los síntomas más frecuentes de hepatotoxicidad son la anorexia, náuseas y fatiga, aunque la mayoría de pacientes no presentan síntomas. Los signos de hepatotoxicidad observados de manera más frecuente son ictericia, rash, fiebre e hipotensión arterial. Cabe señalar que todos los pacientes tuvieron hepatotoxicidad leve, la misma que no produce un cuadro clínico específico.

TERCERA

Las características laboratoriales de las alteraciones hepáticas asociadas a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche, muestran que el promedio basal de TGO fue de 58,95 U/L y en el último control de 24,38U/L; el promedio de TGO basal fue 55,31 U/L y en el último control fue 25,53U/L; el promedio basal de fosfatasa alcalina fue 131,42 U/L y en el último control fue 140,15. Un promedio aproximado de 9% de pacientes presentaban alteración en las enzimas hepáticas. Los exámenes de bilirrubina total, GGTP y perfil de coagulación fueron tomados a pocos pacientes y fueron normales en la mayoría de ellos.

CUARTA

El grado de hepatotoxicidad asociada a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche, es grado 0 en 91,09%.

QUINTA

La severidad de la hepatotoxicidad asociada a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2009 – 2013, es leve en 21,78% y la mortalidad es de 8,91%.



RECOMENDACIONES

1. El personal de salud, en especial los médicos, enfermeras y obstetrices deben realizar constantes esfuerzos de educación sanitaria dirigidos a la comunidad para evitar que las personas adquieran la infección por VIH, para ello, la educación debe incidir en los grupos de riesgo: personas jóvenes, varones y mujeres con comportamientos de riesgo como la homosexualidad, bisexualidad, promiscuidad y drogadicción, entre otros.
2. A los pacientes que ingresan al TARGA, se le debe dar especificaciones muy claras referidas a la importancia de que abandonen el consumo de sustancias tóxicas como tabaco, drogas y especialmente el alcohol para evitar mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas a las drogas antirretrovirales como la hepatotoxicidad.
3. Se debe realizar seguimiento constante a los pacientes que reciben el TARGA para que acudan a sus controles de laboratorio en las fechas indicadas, dado que se ha observado que no todos los pacientes se realizan sus pruebas en los momentos indicados. Así mismo, se debe realizar acciones dirigidas a mejorar la adherencia de los pacientes al TARGA.
4. Continuar monitorizando la función hepática de los pacientes que reciben el TARGA, a fin de identificar de manera precoz a los pacientes con alteraciones en las enzimas hepáticas que podrían resultar en complicaciones, ya que la sintomatología de la hepatotoxicidad es inespecífica y podría ser confundida con otros cuadros clínicos.

5. Debido a los fármacos antirretrovirales son hepatotóxicos, en el Hospital Goyeneche, se deben mejorar los protocolos de atención a los pacientes que reciben el TARGA, que permita realizar un mejor estudio de laboratorio en el que se incluya además del estudio de las enzimas hepáticas, los niveles de bilirrubina total, GGTP, perfil de coagulación, hepatitis B y C.



BIBLIOGRAFÍA

1. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH /SIDA (ONUSIDA). 2012. Informe Mundial sobre la epidemia mundial del SIDA. Obtenido de: <http://www.unaids.org/>.
2. Benites, C. 2013. Situación actual de la Prevención y Control de ITS, VIH/SIDA y Hepatitis B. Ministerio de Salud. Coordinación Nacional Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de ITS, VIH/SIDA y Hepatitis B. Lima.
3. Reyes, M., Pun, M. 2013. Análisis de la Situación Epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú, Ministerio de Salud, Dirección General de Epidemiología, Lima.
4. MINSA, ONUSIDA y Proyecto Vigía. Plan Estratégico Multisectorial y 2007_2011 para la Prevención y Control de las ITS y VIH/SIDA en el Perú. Perú. 2006.
5. Moreno V, Morales M, Rubio R. 2006. Efectos secundarios potencialmente graves del tratamiento antirretroviral. Fuente: Med. clín (Ed. impr.);126(19):744-749.
6. Horvath KJ; Michael Oakes J; Simon Rosser BR; Danilenko G; Vezina H; Rivet Amico K; Williams ML; Simoni J. 2013. Viabilidad, aceptabilidad y eficacia preliminar del apoyo social y la adhesión al TARGA. AIDS Behav;17(6):2031-44. Estados Unidos.
7. Alvis Ó; De Coll L, Chumbimune L, Díaz C, Díaz J, Reyes M. 2009. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en adultos infectados con el VIH- SIDA. An. Fac. Med. (Perú);70(4):266-272.

8. Rather ZA; Chowta MN; Prakash Raju GJ; Mubeen F. Evaluación de las reacciones adversas de los regímenes de medicamentos antirretrovirales en un hospital de tercer nivel. *Indian J Pharmacol*;45(2):145-8, 2013 Mar-Apr. India.

9. Ashford, Lori. Cómo se ven afectadas las poblaciones por el VIH y el SIDA. Population Reference Bureau. Estados Unidos, 2006.

10. Norma técnica Ministerio de Salud. 2012. Norma Técnica de Salud N° 091 - MINSA/dgsp-v.01 "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto/a con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)." Lima.

11. De la Cruz Rivera M, Palpa M. Factores de riesgo de hepatotoxicidad asociados al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH del Consultorio Externo del Servicio de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI): (1997-2003). Tesis presentada a la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, para optar el Título Profesional de Ingeniero Químico.

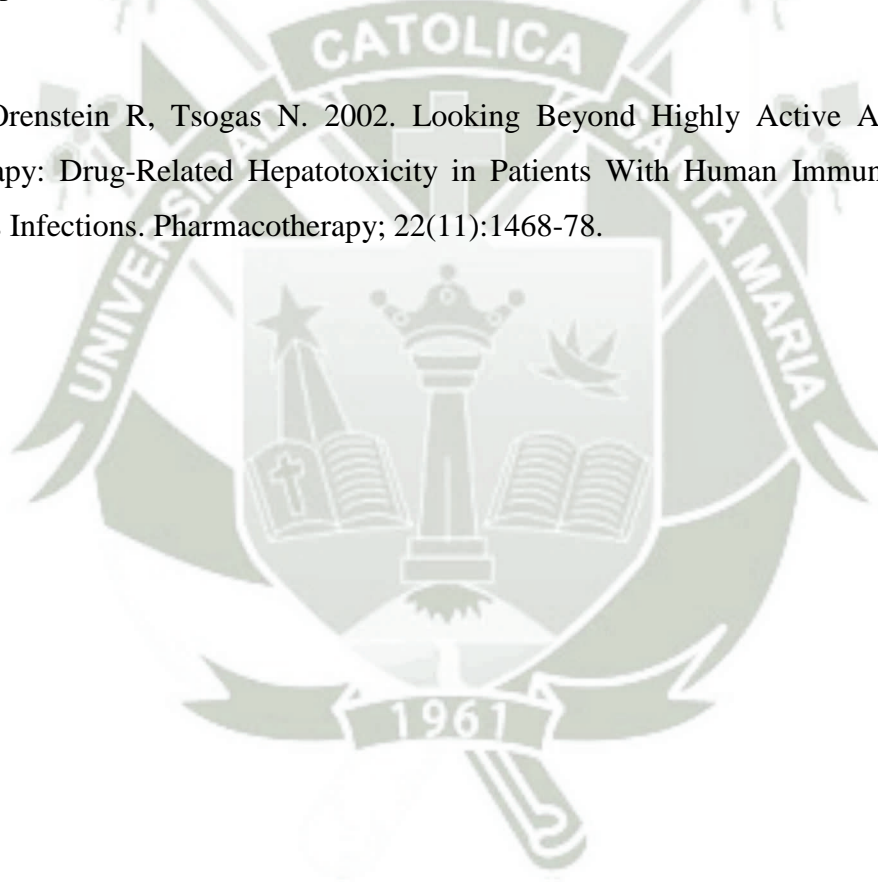
12. Kovari Kovari H; Sabin CA; Ledergerber B; Ryom L; Worm SW; Smith C; Phillips A; Reiss P; Fontas E; Petoumenos K; De Wit S; Morlat P; Lundgren JD; Weber R. 2013. Mortalidad por alteraciones hepáticas relacionadas a la terapia antirretroviral en las personas VIH-positivas en ausencia de la hepatitis B o la coinfección por virus de hepatitis C. *Clin Infect Dis*;56(6):870-9. Estados Unidos.

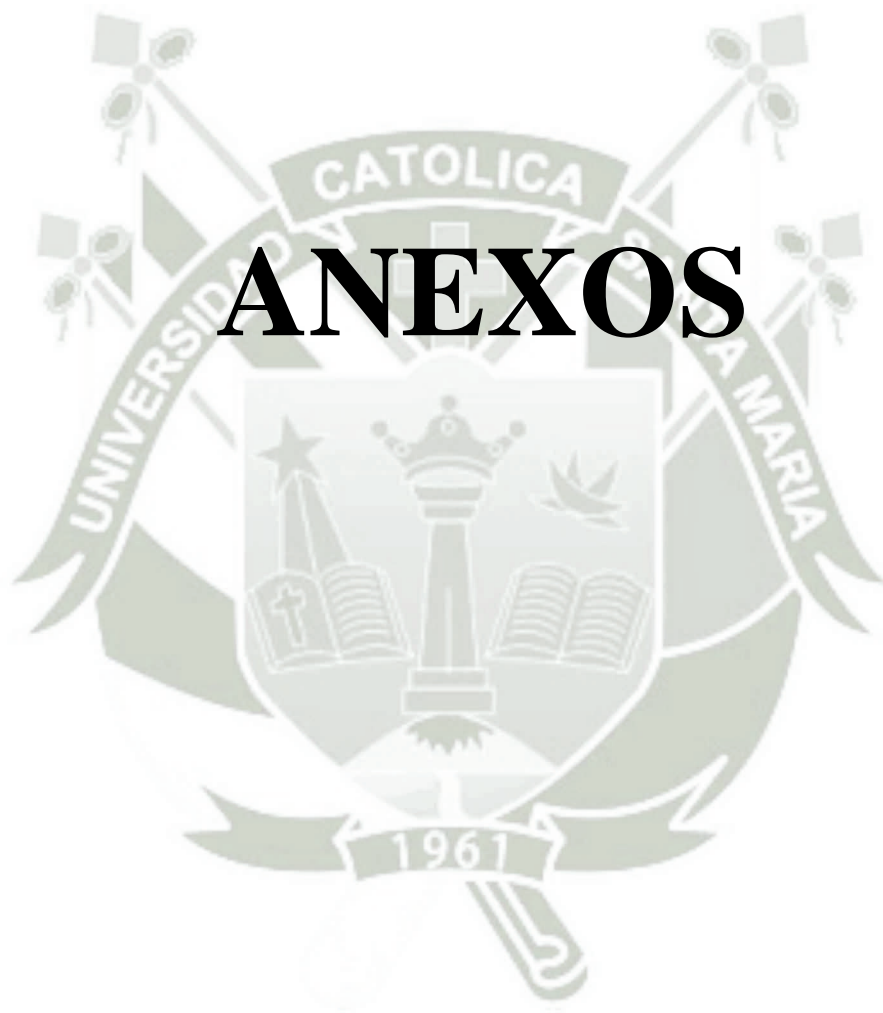
13. Puoti M, Torti C, Ripamonti D, et al. 2003. Severe Hepatotoxicity with Combination Antiretroviral Treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(3): 259-267.

14. Monforte Ade A, Bugarini R, et al. 2011. Low frequency of severe hepatotoxicity and association with HCV coinfection in HIV-positive patients treated with HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 28(2):114-23.

15. Padmapriyadarsini C; Bhavani PK; Tang A; Kumar H; Ponnuraja C; Narendran G; Hannah E; Ramesh C; Chandrasekar C; Wanke C; Swaminathan S. 2013. Los primeros cambios en la función hepática en los pacientes VIH-con tuberculosis tratados con nevirapina o efavirenz junto con la terapia anti-tuberculosis basados en rifampicina. *Int J Infect Dis*;17(12):e1154-9. Canadá.

16. Orenstein R, Tsogas N. 2002. Looking Beyond Highly Active Antiretroviral Therapy: Drug-Related Hepatotoxicity in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infections. *Pharmacotherapy*; 22(11):1468-78.





ANEXOS

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

PROGRAMA DE MEDICINA HUMANA



Frecuencia y características clínico laboratoriales de las alteraciones hepáticas asociadas a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Hospital Goyeneche. Arequipa 2009 - 2013.

PROYECTO DE TESIS PRESENTADO POR:

IVONE MIRELLA CÁCERES ROMERO

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano.

AREQUIPA - PERÚ

2014

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

Frecuencia y características clínico laboratoriales de las alteraciones hepáticas asociadas a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Hospital Goyeneche. Arequipa 2009 - 2013.

1.2. DESCRIPCIÓN

a) Área de Intervención de Conocimiento

GENERAL: Ciencias de la Salud.

ESPECÍFICA: Medicina.

ESPECIALIDAD: Medicina Interna.

LINEA: VIH/SIDA, Terapia Antirretroviral.

b) Operacionalización de Variables

VARIABLE	INDICADOR	CATEGORÍA	ESCALA
Características clínicas			
Edad	Número de años según fecha de nacimiento	Años	Numérica discreta
Género	Caracteres sexuales secundarios	Masculino Femenino	Categórica nominal
Forma de transmisión del VIH	Mecanismo de transmisión	Drogadicción Homosexualidad Heterosexualidad Transfusión sanguínea	Categórica nominal
Tiempo de enfermedad	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH	Años	Numérica discreta
Tiempo en tratamiento antirretroviral	Tiempo transcurrido desde el inicio del TARGA	Meses	Numérica discreta
Tipo de esquema de tratamiento	Esquema	Primera línea Segunda línea	Categórica nominal
Linfocitos TCD4	Recuento por mm ³	Valores normales mínimos de 500 cel/mm ³ y máximos de 1600 cel/mm ³	Numérica discreta
Carga viral	Recuento del total de copias en sangre total en ml	< 400 (indetectable) 401– 50,000 >50,000	Numérica discreta
Estadio de la infección	Clasificación de la CDC	A. Asintomáticos, infección aguda por VIH, o LGP B. Sintomáticos, sin condiciones de Categoría C C. Condiciones indicadoras de SIDA	Categórica nominal
Síntomas de Hepatotoxicidad	Anorexia, náusea, fatiga e ictericia	Síntomas	Categórica nominal
Hábitos nocivos	Consumo de sustancias tóxicas	Tabaco: Si / No Bebidas alcohólicas (leve, moderado, severo) Drogas: tipo	Categórica nominal

Coinfección por virus hepatitis	Resultados de exámenes de serología	Coinfección por VHB Coinfección VHC	Categoría nominal
Características laboratoriales			
Pruebas de laboratorio	U/L	TGO basal y controles: 5 – 40 U/L TGP basal y controles: 5 – 55 U/L Fosfatasa alcalina basal y controles: 85 – 190 U/L Bilirrubina total: 0.40-1.20 mg/Dl G-glutamyltranspeptidasa (GGTP): 0 – 51.0 IU/L	Numérica discreta
Toxicidad hepática	Perfil de coagulación Grados definidos según AIDS Clinical Trials Group	Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT): 25 – 35 segundos INR:0,90 – 1,15 Grado 0: elevaciones de TGO y/o TGP < 1,25 veces los valores máximos normales Grado 1: elevaciones de TGO y/o TGP entre 1,25 y 2,5 veces los valores máximos normales Grado 2: elevaciones de TGO y/o TGP entre 2,6 y 5 veces los valores máximos normales Grado 3: elevaciones de TGO y/o TGP entre 5,1 y 10 veces los valores máximos normales Grado 4: elevaciones de TGO y/o TGP ≥ 10 veces los valores máximos normales	Numérica discreta
Severidad de la toxicidad hepática	Grados definidos según AIDS Clinical Trials Group	Leve: < 5 veces por encima de límite superior Moderada: entre 5 y 10 veces por encima del límite superior normal Severa: más de 10 veces por encima del límite superior	Numérica discreta
Mortalidad		Si / No	Categoría nominal

c) Interrogantes Básicas

¿Cuál es la frecuencia de las alteraciones hepáticas asociadas a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2009 – 2013?

¿Cuáles son las características clínicas de las alteraciones hepáticas asociadas a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2009 – 2013?

¿Cuáles son las características laboratoriales de las alteraciones hepáticas asociadas a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2009 – 2013?

¿Cuál es el grado de hepatotoxicidad asociada a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2009 – 2013?

¿Cuál es la severidad de la hepatotoxicidad asociada a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes atendidos en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2009 – 2013?

d) Tipo de investigación

El presente estudio es de tipo descriptivo observacional de corte retrospectivo.

1.2. JUSTIFICACIÓN

La relevancia científica del estudio, se sustenta en la importancia de las tasas de prevalencia del VIH /SIDA y del número de pacientes que reciben TARGA en el Perú y particularmente en Arequipa. Además a pesar del tiempo transcurrido desde el primer caso diagnosticado, el VIH/SIDA continúa siendo un problema de salud pública de difícil abordaje (3).

El desarrollo del estudio tiene relevancia práctica porque a partir de los resultados obtenidos, se podrá realizar un mejor seguimiento a los pacientes, además de optimizar la terapia antirretroviral de gran actividad, lo que contribuye a mejorar la calidad de vida, disminuir la morbilidad, así como las hospitalizaciones prolongadas de los pacientes.

La relevancia social se justifica porque el diagnóstico del VIH/SIDA y las consecuentes cargas físicas, psicológicas, laborales, el estigma social e incluso la discriminación que deben enfrentar los pacientes que viven con VIH/SIDA suelen ser devastadoras para muchas personas que quizá no tengan un adecuado apoyo familiar, social y afrontamiento adecuado de la enfermedad, por ello, es importante dirigir los esfuerzos no sólo a garantizar el acceso gratuito al tratamiento, sino también el apoyo a la investigación continua sobre los aspectos relacionados a la epidemia, el tratamiento y sus consecuencias, contribuyendo de esta manera a que los pacientes gocen de una calidad de vida normal, que tengan expectativas futuras de vida adecuada, reducción de infecciones oportunistas y de costosas hospitalizaciones (6).

El interés personal se suscitó por la observación de que algunos pacientes a los que se administra el TARGA refieren presentar signos y síntomas que la literatura ha reportado asociados a las alteraciones hepáticas o hepatotoxicidad a algunos fármacos de la terapia, pero tales manifestaciones muchas veces pasan desapercibidas y no se

realiza el seguimiento para determinar el grado y severidad de las mismas, con lo cual, se podrían prevenir futuras complicaciones o alteraciones hepáticas graves, que pongan en peligro la vida del paciente.

La contribución académica consiste en que permitirá ampliar los conocimientos sobre el tema y también puede propiciar que se desarrollen nuevos trabajos de investigación.



2. MARCO CONCEPTUAL

2.1. INFECCIÓN POR VIH / SIDA

2.1.1. DEFINICIÓN

El SIDA se define por la presencia de las siguientes condiciones en personas que presentan la infección por el VIH: Tener un recuento de células CD4 menor a 200 cel/mm^3 , o presentar alguna de las siguientes enfermedades: enfermedades fúngicas, bacterianas, por parásitos y virus o alguna neoplasia asociada a este estado, a pesar de tener un recuento de CD4 dentro de los valores normales ($600-1000 \text{ cel/mm}^3$) (2) (3) (4).

2.1.2. PATOGENIA DEL VIH /SIDA

A. Estructura del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)

El VIH es un virus ARN que pertenece a la familia retroviridae, concretamente a la subfamilia lentivirus. Como todo retrovirus se caracteriza por poseer la enzima transcriptasa inversa, capaz de sintetizar ADN a partir del ARN viral. Está formado por (7):

Capa externa o envoltura: formada por una membrana lipídica, donde se insertan las glucoproteínas gp120 (glucoproteína de superficie) y gp41 (glucoproteína transmembranal

Cápside icosaédrica formada por la proteína p24.

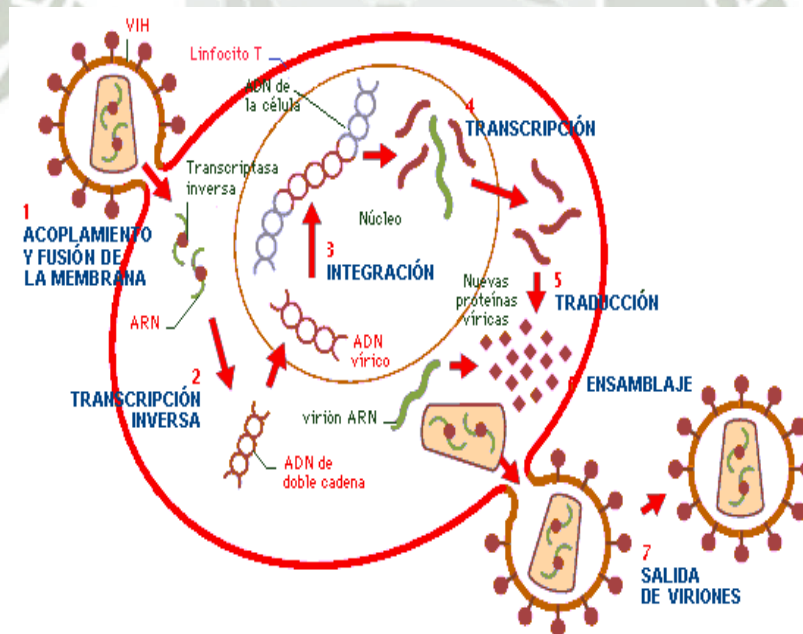
Capa interna o nucleoide: contiene el ARN viral, la nucleoproteína p7 y algunas enzimas (proteasa, integrasa, transcriptasa interna). El genoma del VIH está formado por dos moléculas de ARN monocatenario, idénticas, de polaridad positiva.

B. Ciclo de Replicación

- a. **Enlace y Fusión:** El VIH empieza su ciclo de vida cuando se liga a un receptor CD4 y a uno de dos co-receptores en la superficie de un linfocito T CD4+. Luego el virus se fusiona con la célula anfitriona. Después de la fusión, el virus libera el ARN, su material genético, dentro de la célula anfitriona (7).
- b. **Transcripción inversa:** Una enzima del VIH, conocida como transcriptasa inversa convierte la cadena simple del ARN vírico en cadena doble de ADN vírico (7).
- c. **Integración:** El nuevo ADN del VIH que se forma entra al núcleo de la célula anfitriona, donde una enzima del VIH llamada integrasa "esconde" el ADN vírico dentro del propio ADN de la célula anfitriona. El ADN del VIH integrado se llama provirus. El provirus puede permanecer inactivo por varios años sin producir nuevas copias del VIH o produciendo muy pocas (7).
- d. **Transcripción:** Cuando la célula anfitriona recibe señal para volverse activa, el provirus usa una enzima anfitriona llamada polimerasa del ARN para crear copias del material genómico del VIH y segmentos más cortos del ARN conocidos como ARN mensajero (ARNm). El ARNm se utiliza como modelo o patrón para la formación de cadenas largas de proteínas del VIH (7).

- e. **Ensamblaje:** La enzima del VIH llamada proteasa divide las cadenas largas de proteínas del VIH en pequeñas proteínas individuales. A medida que las proteínas pequeñas del VIH se unen a las copias del material genético del ARN del VIH, se ensambla una nueva partícula del virus (7).
- f. **Gemación:** El nuevo virus ensamblado "brota" de la célula anfitriona. Durante la gemación, el nuevo virus acapara parte de la envoltura exterior de la célula. A esta envoltura, que actúa como recubrimiento, le brotan combinaciones de proteína y azúcar, conocidas como glucoproteínas del VIH. Estas glucoproteínas del VIH son necesarias para que el virus se ligue al CD4 y a los co-receptores. Las nuevas copias del VIH pueden ahora pasar a infectar a otras células (7).

Fig. 1. Ciclo de Replicación del Virus del VIH



Fuente: INFOSIDA, 2005.

2.1.3. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Los mecanismos de transmisión del VIH han sido claramente descritos. La vía sexual constituye la principal y más frecuente, a nivel mundial. Las prácticas sexuales penetrativas sin protección representan el principal factor de riesgo de adquirir la infección (8). El segundo mecanismo de transmisión, es la vía sanguínea. La drogadicción endovenosa y el compartir jeringas durante esta práctica es otro factor de riesgo de transmisión por vía sanguínea (8).

La transmisión vertical, es decir, de madre a hijo durante el embarazo, y perinatal a través de la lactancia, constituye un tercer mecanismo de transmisión, el cual es prevenible a través del diagnóstico oportuno, fácil acceso a los protocolos de profilaxis con antirretrovirales y la suspensión de la lactancia materna (8).

2.1.4. HISTORIA NATURAL

Durante los primeros días de la infección por el VIH, el virus, sumamente activo, consigue infectar a las poblaciones de linfocitos existentes y causar daños importantes no sólo porque reduce la cantidad de linfocitos, sino también porque reduce su variedad, es decir, destruye linfocitos especializados en distintos tipos de tareas, que no se pueden volver a recuperar. Esto debilita todavía más al sistema inmunológico (9).

A los pocos días o semanas de producirse la infección por VIH, la cantidad de virus en la sangre llega a niveles muy altos. Algunas personas experimentan síntomas parecidos a la gripe, con un malestar general. Este primer período de la infección es lo que se denomina Síndrome de Infección Aguda. Aproximadamente la mitad de las personas recién infectadas suelen experimentar síntomas parecidos a los de una gripe o una mononucleosis, con

fiebre, sudoración, inflamación de los ganglios, dolor de cabeza, dolores en las articulaciones, sensación de cansancio, pérdida de apetito, vómitos, diarreas (9).

El Síndrome de Infección Aguda suele aparecer de 2 a 4 semanas después de la infección, suele durar de 2 a 3 semanas y luego remite. Es muy posible que tanto la persona que lo padece como un médico de atención primaria o de familia lo confunda con un proceso gripal o una mononucleosis, especialmente si la persona no informa al médico de que ha tenido prácticas de riesgo (9).

Durante el Síndrome de Infección Aguda se produce una feroz batalla entre el VIH y Sistema Inmunológico (SI). En los primeros días, el VIH se reproduce a una velocidad de vértigo y logra establecerse no sólo en los Linfocitos CD4 y otras células del sistema inmunológico, sino también en el intestino, en células del sistema nervioso y en otros tejidos. La carga viral en la sangre, en esas semanas, llega a ser muy elevada, en ocasiones, de más de 1 millón de virus por milímetro cúbico (mm³). Es frecuente también que el nivel de linfocitos CD4 caiga por debajo de sus valores normales, que oscilan entre 1.200 y 700 CD4 por mm³ (9).

Pasadas unas semanas, la respuesta inmunitaria es potente –lo que explica en parte los síntomas de este Síndrome Agudo- y el número de linfocitos CD4 se recupera, aunque nunca llega a su nivel original. La carga viral también tiende a disminuir, hasta alcanzar un valor más o menos estable, variable en cada persona. A ese valor se le conoce como valor nadir o basal de carga viral. Normalmente suele estar por debajo de los 50.000 ó 70.000 virus por mm³. Cuanto más bajo sea ese valor basal, mejor suele ser el pronóstico de evolución para la persona infectada (9). Entre los dos y los seis meses después del momento de la infección, la respuesta del Sistema inmunológico, ha permitido la producción de anticuerpos, y la personas se convierte en seropositiva. Ese

período de tiempo de entre dos y seis meses entre el momento de la infección y la aparición de los anticuerpos es lo que se conoce como “Período Ventana”.

La experiencia indica que hay un nivel de linfocitos CD4 a partir del cual el riesgo de comenzar a padecer uno o varios de los síntomas, signos y enfermedades que definen al SIDA se incrementa. Este nivel está por debajo de los 250 ó 200 CD4 para la mayoría de las personas.

2.1.5. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH, CRITERIOS DE SIDA

Se distinguen las siguientes categorías (10):

La categoría A se aplica a la infección primaria y a pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatías generalizadas persistentes (LGP).

La categoría B se aplica a pacientes que presenten síntomas de enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por VIH.

La categoría C incluye pacientes que presenten las patologías incluidas en las enfermedades diagnósticas de SIDA.

Linfocitos T CD4	A	B	C
> 500 cel/ml	A1	B1	C1
200-499 cel/ml	A2	B2	C2
<199 cel/ml	A3	B3	C3

■ sida

Figura N° 2 Clasificación por la CDC (Center Disease Control) para la Infección por VIH

Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados de SIDA (10).

Las enfermedades diagnósticas de SIDA correspondientes a la clasificación de 1993, cuando el paciente tiene una infección por VIH demostrada y no existen otras causas de inmunodeficiencia que puedan explicarlas, son las siguientes (10):

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.
2. Candidiasis esofágica.
3. Carcinoma de cerviz invasivo.
4. Coccidioidomicosis diseminada (en localización diferente a pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
5. Criptococosis, extrapulmonar.
6. Criptosporidiasis, con diarrea de más de 1 mes.
7. Infección por citomegalovirus de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de más de 1 mes de edad.
8. Retinitis por citomegalovirus.
9. Encefalopatía por VIH.
10. Infección por virus del herpes simple que causa una úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de 1 mes de edad.
11. Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
12. Isosporidiasis crónica (más de 1 mes).
13. Sarcoma de Kaposi.
14. Linfoma de Burkitt o equivalente.
15. Linfoma inmunoblástico o equivalente.
16. Linfoma cerebral primario.

17. Infección por *M. avium-intracellulare* o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar.
18. Tuberculosis pulmonar.
19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
20. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar.
21. Neumonía por *P. carinii*.
22. Neumonía recurrente.
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*.
25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de un mes de edad.
26. “Wasting síndrome” (caquexia por VIH) (12).

2.1.6. DIAGNÓSTICO

Existen distintas pruebas de laboratorio que se utilizan para detectar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana pueden clasificarse en directas e indirectas, según si se intenta demostrar la presencia del virus o de sus constituyentes (proteínas y ácidos nucleicos) o bien la respuesta inmunitaria (humoral o celular) por parte del huésped. El método más utilizado es el estudio de anticuerpos en el suero (11) (12).

Como prueba de selección se utiliza mayoritariamente el enzimoimmunoanálisis (ELISA), que determina anticuerpos IgG específicos anti-VIH (ELISA Indirecta), antígenos (ELISA Directa) o ambos (ELISA dúo) mediante reacciones enzimáticas. Tenemos también la prueba Western Blot (WB) que realiza una discriminación de los antígenos del VIH frente a los que se dirigen los anticuerpos presentes en la muestra, que tiene similar sensibilidad a ELISA, pero mayor especificidad (11) (12).

Existen dos tipos de pruebas de carga viral. Las dos miden la cantidad de material genético del VIH (ARN) que hay en una muestra. El ARN es como "el molde" que usa el VIH para hacer más virus. Una de las pruebas, elaborada por la compañía Chiron, es la del tramo de cadena de ADN (bDNA). La otra, elaborada por Roche, se llama reacción en cadena de polimerasa de la transcriptasa inversa (conocida como PCR o RT-PCR). El diagnóstico de infección por VIH requiere que se tenga un resultado positivo en una prueba confirmatoria (Inmunofluorescencia indirecta-IFI, Western Blot, o LIA) o en pruebas de antígeno para VIH (13).

2.1.7. TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana comprende el empleo de fármacos que inhiben la replicación del VIH, así como los tratamientos para las infecciones oportunistas y los cánceres asociados que puedan presentarse (14).

En 1996 se introduce a la práctica clínica el tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) donde se utiliza combinaciones de por lo menos tres drogas que van dirigidos contra dos enzimas (transcriptasa inversa y proteasa) del VIH. En la actualidad tenemos las siguientes clases de fármacos Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), inhibidores de proteasa (IP) e inhibidores de fusión (IF).

2.2. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA)

2.2.1. DEFINICIÓN

Es la combinación de tres o más medicamentos antirretrovirales que permite la disminución de la carga viral en sangre hasta niveles indetectables, conduciendo a la recuperación inmunológica de las personas con infección por VIH (13).

2.2.2. INDICACIONES PARA INICIAR EL TARGA

De acuerdo a la Norma Técnica vigente del Ministerio de Salud para la atención integral del adulto con infección por el VIH, se iniciará el TARGA en (13):

- Todo paciente sintomático que se encuentre dentro de la clasificación clínica C de la guía del CDC 1993 (13).
- Toda persona VIH con recuento de $CD4 \leq 350$ células/mm³ independientemente del estadio clínico.
 - Todo paciente con diagnóstico de nefropatía asociada a VIH.
 - Todo paciente coinfectado con VIH y hepatitis B cuando la infección por hepatitis B requiere tratamiento.
 - Toda gestante con infección por VIH según Norma Técnica de Prevención de la transmisión vertical vigente.
 - Otros que determine el Comité de Experto en Atención integral del adulto con infección por VIH cetarga@gmail.com. (R.M. N° 1233-2003- SA/DM) (13).

Previo al inicio de TARGA, el paciente debe ser adecuadamente informado mediante un proceso de consentimiento de los riesgos y beneficios de la terapia, así de los derechos y obligaciones como paciente. Este procedimiento se documentará a través de la Hoja de Consentimiento Informado la cual será

firmada por el paciente, el médico tratante, y en algunos casos por el Agente de Soporte Personal, haciendo explícita la aceptación del paciente a ser tratado (13).

Previo al inicio de TARGA se realizará:

- Evaluación clínica.
- Recuento de linfocitos T CD4.
- Carga viral.
- Pruebas de laboratorio básicas: Hemograma, hemoglobina, hematocrito, numeración y fórmula, Transaminasas (TGO, TGP) y fosfatasa alcalina, glucosa en ayunas, creatinina sérica, test de embarazo en mujeres en edad fértil, antígeno de superficie para Virus de la Hepatitis B y anticuerpos para Virus de la Hepatitis C, Perfil lipídico (13).

La evaluación del paciente por parte del equipo multidisciplinario previa al inicio de TARGA, tratará de identificar si el paciente presenta (13):

- Alguna infección oportunista activa.
- Adicción a drogas.
- Enfermedad mental no controlada.
- Otras condiciones de co-morbilidad que ameriten postergar el inicio del TARGA.

De identificarse alguna de estas condiciones, el TARGA se iniciará según criterio del médico del equipo multidisciplinario. Los esquemas para pacientes que por primera vez inician el tratamiento antirretroviral (Primera línea) debe incluir (13):

Tabla 1: Pacientes nuevos sin tratamiento previo con hemoglobina = O > de 10 Grs. (Primera Línea)

2 INTR	1 INNTR (*)	Observaciones
AZT** 300 mg cada 12 horas + 3TC 150 mg cada 12 horas	EFV 600 mg cada 24 horas antes de dormir	EFV no debe usarse en mujeres en edad fértil que no usan un método anticonceptivo adecuado, en personas con antecedentes psiquiátricos, ni en personas con historia de abuso de drogas
	NVP 200 mg cada 12 horas.	Si CD4 < 200 col/ml o SIDA clínico

** AZT no debe usarse con valores basales de Hemoglobina < 10. mg/dl. Si el paciente tiene anemia se debe reemplazar la AZT con algunos de los siguientes antirretrovirales.

Abacavir (ABC) 300 mg cada 12 horas, considerarlo siempre como primera opción.

Didanosina (DDI)*** 400 mg cada 24 horas, administrar 30 minutos o más, antes de la comida o 2 horas o más, después de la comida.

Estavudina (D4T)**** 30 mg cada 12 horas.

DDI (Didanosina) Considerado por la OMS como NO APROPIADO por su posible toxicidad y menor eficacia

D4T Considerado por la OMS como NO APROPIADO, recomienda que en aquellos lugares donde Estavudina (d4T) se esté utilizando como medicamento de elección para TARGA, que se planifique la eliminación de su uso hacia esquemas basados en AZT o TDF.

En caso de primera falla del esquema de Primera línea, el médico tratante solicitará genotipificación, los resultados los enviará junto con la ficha

CETARGA al Comité de Expertos en Infectología para establecer el esquema más adecuado. Los medicamentos para primera falla incluyen: Tenofovir (TDF), Lamivudina (3TC), Emtricitavina (FTC), Saquinavir, Lopinavir/ritonavir, y Atazanavir/ritonavir,

En caso de segunda falla, el médico tratante solicitará genotipificación, los resultados los enviará junto con la ficha CETARGA al Comité de Expertos en Infectología para establecer el esquema más adecuada Los medicamentos para segunda falla incluyen: tenofovir 300 mg (tableta), darunavir 300 mg (tableta), etravirina 100 mg (tableta), raltegravir 400 mg (tableta) (13).

En pacientes que inician TARGA o cuando se realiza cambio de esquema en TARGA, el monitoreo debe realizarse considerando los siguientes aspectos (13):

- Al inicio del TARGA el paciente será controlado por el médica/a del Equipo multidisciplinario a los 15 y 30 días.
- Luego tendrá control médico mensual durante el primer año.
- Esta frecuencia de controles puede variar según evolución clínica y de adherencia del paciente.
- Se controlará carga viral al tercer mes.
- Si la carga viral es indetectable se hará seguimiento cada 6 meses.
- En caso de ser detectable se hará un control luego de 3 meses, de persistir detectable se declarará fracaso terapéutico y se definirá un nuevo esquema.
- El recuento de linfocitos T CD4 se realizará cada seis meses.
- Hemograma completo, TGO, TGP y Fosfatasa alcalina, Glicemia, al primer mes, a los 3 meses, a los 6 meses y al año. Esta periodicidad puede variar si hay problemas de toxicidad hematológica, hepatotoxicidad o hiperglicemia o indicación según evolución clínica.
- Perfil lipídico cada 6 meses.

- Urea, creatinina, examen completo de orina al primer mes. Si se está usando un fármaco potencialmente nefrotóxico repetir estos exámenes a los 3 meses, 6 meses y al año.

En pacientes continuadores de TARGA por más de 12 meses, el proceso de monitoreo será considerando lo siguiente (13):

- El control médico después de un año de TARGA se hará cada 2 meses.
- La carga viral y el recuento de linfocitos T CD4 se realizará cada 6 meses cada uno.
- Glicemia, TGO, TGP Fosfatasa alcalina, cada 6 meses.
- Perfil Lipídico cada 12 meses.
- Hemograma si hay indicación clínica.
- Urea, creatinina y examen de orina cada 6 meses, si se usa fármaco potencialmente nefrotóxico.

En pacientes continuadores de TARGA y que demuestren una adherencia >95% después de 12 meses de tratamiento, podrán ser desconcentrados a otros establecimientos acreditados de menor complejidad para continuar su tratamiento. El criterio para el cambio de esquema de tratamiento es el fracaso terapéutico, el cual incluye por los menos una de las siguientes condiciones (13):

- Fracaso para suprimir niveles plasmáticos de CV a < 400 copias/ml a los 6 meses de iniciado el TARGA (Resistencia Primaria).
- Paciente con niveles plasmáticos de CV previamente indetectable, que presenta CV > 400 copias/ml en dos mediciones efectuadas con un intervalo de 4 semanas (Resistencia Primaria).
- Cualquier incremento igual o superior a 3 veces el nivel basal de inicio, no atribuible a una infección intercurrente, vacuna o metodología de la prueba de CV.

- Disminución persistente y/o acelerada del recuento de CD4 determinado al menos en 2 ocasiones con un intervalo de 6 meses, asociado o no a deterioro clínico (diagnóstico de una nueva enfermedad indicadora de SIDA después del inicio del TARGA).

La genotipificación debe solicitarse según flujograma cuando (13):

- La carga viral es mayor a 1000 coplas por ml en dos oportunidades consecutivas con una diferencia mínima de 4 semanas, que no sea atribuible a una infección intercurrente o vacunación mientras recibe terapia antirretroviral con buena adherencia (>95%).
- El paciente debe recibir TARGA con buena adherencia en el momento de la extracción de sangre para la genotipificación.

Para favorecer la adherencia al TARGA, se debe tener en consideración lo siguiente (13):

- La intervención de los consejeros debe ser permanente en la educación del paciente y la familia, con uso de material educativo.
- El equipo multidisciplinario detectará los factores que alteren la adherencia.
- Las líneas de acción de adherencia al TARGA son consejería, educación para el tratamiento y participación social.

2.2.3. MANEJO DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAMS)

- Al menos el 40% de los pacientes que empiezan a recibir el TARGA sufrirán una o más manifestaciones de toxicidad farmacológica y

probablemente tendrán que modificar su esquema de tratamiento durante el primer año (13).

- Las RAMs al TARGA afectan la calidad de vida del paciente, pueden generar pérdida de confianza en los proveedores de salud, incrementar el costo de la atención, implicar cambios en el tratamiento y muchas veces imitan enfermedades oportunistas, lo que dificulta su detección.
- Entre los importantes eventos adversos asociados con la utilización de antirretrovirales que afectan la adherencia al tratamiento por el paciente, como también la evolución de éste, figuran la lipodistrofia; anemia, neutropenia, reacciones de hipersensibilidad, trastornos hepáticos, pancreatitis aguda, osteopenia y osteoporosis y acidosis.
- El médico tratante debe explicar al paciente las posibles reacciones adversas a los medicamentos que va tomar con el fin de que este pueda participar en el reconocimiento precoz de los mismos y su manejo.
- La notificación de las reacciones adversas e incidentes adversos graves o inesperadas deben ser notificadas dentro de las 24 horas de conocido el evento y si es leve o moderado en un plazo no mayor de 72 horas.
- En los establecimientos de salud que cuenten con TARGA los profesionales miembros del equipo multidisciplinario deben notificar todas las sospechas de reacciones adversas utilizando el formato de notificación cumpliendo con los plazos establecidos según la gravedad y con el flujograma de reporte.

- El comité de farmacovigilancia del establecimiento debe proporcionar asesoría y orientación sobre la evaluación de causalidad y otros asuntos técnicos.
- En caso de una reacción adversa grave se debe alcanzar el Informe de Investigación de Sospecha de Reacción Adversa Grave (13).

2.3. ALTERACIONES HEPÁTICAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

En los estudios clínicos randomizados 2 a 18 % de los pacientes coinfectados que reciben terapia antirretroviral combinada presenta elevaciones grado 3-4 de las enzimas hepáticas (>5 y > 10 veces sobre el valor normal respectivamente) (16). La incidencia de hepatotoxicidad en dichos estudios no refleja necesariamente la generada por el antirretroviral en estudio ya que se usan combinaciones de drogas, sumado a las comorbilidades de los pacientes y sus diferentes características clínicas. Sin embargo en los estudios donde mayores tasas y niveles de elevación de transaminasas se han observado es en aquellos pacientes que recibían en el esquema nevirapina, ritonavir a dosis plena (600 mg cada 12 horas), o tipranavir (potenciado con ritonavir a bajas dosis) (17).

La patogenia del daño hepático inducido por antirretrovirales es heterogénea, dependiendo de la droga involucrada y las características de los sujetos. Los mecanismos potenciales de dicho daño incluyen la toxicidad mitocondrial, la reconstitución inmune, las reacciones de hipersensibilidad y la toxicidad directa inducida por la droga o sus metabolitos.

2.3.1. TOXICIDAD MITOCONDRIAL

La inhibición de la polimerasa de ADN mitocondrial es el evento principal que genera el espectro de toxicidades asociadas a la exposición a inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (INTR), incluyendo la depleción mitocondrial y el desarrollo de esteatosis microvesicular en los hepatocitos (18). Existe además una forma menos frecuente de hepatotoxicidad severa asociada a los INTR, definida clínicamente por acidosis láctica y esteatosis hepática, que evoluciona a falla hepática aguda y se asocia con alta mortalidad. In vitro se ha evaluado la capacidad de los diferentes INTR de inhibir la síntesis de ADN mitocondrial y se ha establecido el siguiente orden de mayor a menor: zalcitabina, didanosina, estavudina, zidovudina, lamivudina = emtricitabina= abacavir = tenofovir (19).

2.3.2. RECONSTITUCIÓN INMUNE

El término reconstitución inmune describe una serie de desórdenes inflamatorios asociados a una reacción paradójica frente a un proceso infeccioso pre-existente en el contexto del TARGA. En la relación a la hepatitis de origen viral se dispone de evidencia del desarrollo de este síndrome en relación al virus de la hepatitis B cuando no se incluyen dentro del esquema antirretroviral drogas de acción dual para HIV/HBV, presentándose con aumento de las transaminasas y en raros casos falla hepática aguda (20). En el caso de la hepatitis C se dispone de menos datos, describiéndose generalmente cuadros de aumento de las transaminasas en el contexto de una caída brusca de carga viral de HIV y aumento del recuento de linfocitos T CD4, resolviendo espontáneamente en la mayor parte de los casos (21).

Se ha descrito el aumento en suero de IgG específica para HCV y de la actividad de la dipeptidil peptidasa IV soluble (CD26) en pacientes

coinfectados que presentaban cuadros compatibles con reconstitución inmune. Sin embargo este cuadro clínico debe ser diferenciado de la toxicidad directa por drogas.

2.3.3. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones de hipersensibilidad son respuestas idiosincráticas del huésped no relacionadas a la dosis de la droga, y están mediadas inmunológicamente. Comprenden la formación de neoantígenos contra proteínas hepáticas relacionadas conformacionalmente con metabolitos de las drogas. Generalmente ocurren dentro de las primeras 4-6 semanas del tratamiento. Han sido descritas y han llevado a ser incluidas como alertas en la información de la droga en tres casos: abacavir, nevirapina y maraviroc. Su frecuencia es de alrededor del 1-5% (24). Una vez diagnosticado la droga debe ser discontinuada y no debe ser reintroducida posteriormente, particularmente en el caso de abacavir.

2.3.4. TOXICIDAD DIRECTA INDUCIDA POR DROGAS

La toxicidad directa por las drogas es dosis dependiente y parece ser el mecanismo más importante de daño hepático en los pacientes coinfectados por HIV/HCV. Se describirán dichas toxicidades dentro de cada grupo de familias de antirretrovirales pero han sido asociadas hasta el momento con los INTR, los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR) y los inhibidores de proteasa (IP) (25).

2.3.5. DROGAS ANTIRRETROVIRALES

A. Inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa reversa

a. Didanosina y Estavudina

La didanosina (ddI) es un análogo de la adenosina, que actúa como inhibidor de la transcriptasa inversa luego de su fosforilación intracelular a su derivado 5'-trifosfato. La estavudina (d4T) es un análogo timidínico; es fosforilado por cinasas intracelulares a la forma trifosfato activa. Esta inhibe a la transcriptasa inversa del HIV compitiendo por su sustrato natural, el trifosfato de timidina.

Ambas drogas han sido relacionadas con el desarrollo de acidosis láctica, esteatosis hepática microvesicular y macrovesicular, aumento de los niveles de transaminasas séricas, disfunción hepática de leve a severa, y muerte (24). Se ha reportado que la coadministración de ambas drogas se asocia a un riesgo relativo mayor de desarrollo de acidosis láctica (19) por lo que su combinación está contraindicada. Asimismo el riesgo relativo es aún mayor en mujeres embarazadas que fueron tratadas concomitantemente con d4T y ddI, y en mujeres obesas (24).

Por otra parte el uso de ddI, especialmente cuando el mismo ha sido prolongado, se ha correlacionado con el desarrollo de hipertensión portal e hiperplasia nodular regenerativa (24) (26). Se ha postulado que la infección por HIV y el uso de ddI podrían contribuir a la producción de trombos intrahepáticos que llevarían al daño hepático y la hipertensión portal (27).

Finalmente el uso de ddI en forma concomitante con ribavirina está contraindicado por el mayor riesgo de desarrollo de acidosis láctica y pancreatitis al potenciar la ribavirina los niveles intracelulares de ddI (28). Si bien no se ha demostrado hasta el momento un aumento de la toxicidad mitocondrial por asociación de d4T y ribavirina, su uso combinado debería ser evitado si existen otras opciones terapéuticas, dado el potencial riesgo incrementado de acidosis láctica, lipoatrofia y pérdida de peso.

Por todo lo expuesto tanto ddI como d4T no deberían estar incluidos en el TARGA de pacientes coinfectados por HIV/HCV y estarían contraindicados en el caso que dichos pacientes recibiesen también tratamiento con interferón pegilado y ribavirina.

b. Zidovudina (ZDV)

La ZDV fue la primera droga aprobada para el tratamiento del HIV/sida. Es un análogo timidínico de la transcriptasa inversa que al igual que los demás integrantes de esta familia debe ser fosforilado intracelularmente para que sea activo. Actúa como un inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa; su inclusión en las cadenas de ADN viral conduce a la terminación precoz de la síntesis de éstas.

Como se mencionó previamente, es una de las drogas que potencialmente pueden desarrollar toxicidad mitocondrial con la consecuente aparición de los cuadros descritos para ddI y d4T. Sin embargo los estudios in vitro y la evidencia clínica lo ubican en una frecuencia mucho menor de desarrollo de estos efectos adversos por lo que su uso en pacientes coinfectados no está contraindicado pero se sugiere que de existir otras opciones se evite su uso.

En el contexto del tratamiento específico del HCV, tampoco se recomienda incluirlo dentro del TARGA dada la posibilidad de potenciar la anemia producida tanto por la RBV como por el PEG-INF dada la mielosupresión que puede producir AZT (29).

c. Abacavir (ABC)

El ABC es un análogo nucleosídico de la guanosina que es fosforilado por la enzima adenosina fosfotransferasa, pasando a abacavir monofosfato, el cual a su vez se convierte en carbovir monofosfato mediante una enzima citosólica y, finalmente, en carbovir trifosfato (mediante cinasas intracelulares), el fármaco activo. En términos generales es un fármaco bien tolerado, con una muy baja capacidad de generar toxicidad mitocondrial. Sin embargo, puede desencadenar un síndrome de hipersensibilidad en 5-8% de los casos, fenómeno no relacionado con la dosis, que aparece entre la 1ª y la 4ª semana de iniciado el tratamiento, consistente en rash cutáneo generalizado, fiebre, malestar, aumento de GOT / GPT y más infrecuentemente hipotensión y fallo respiratorio. La reintroducción del fármaco puede producir un cuadro muy grave, potencialmente mortal, por lo que se desaconseja volver a administrarlo una vez retirado. La portación del antígeno humano leucocitario (HLA)-B*5701 se ha identificado como la predisposición genética para el desarrollo del síndrome de hipersensibilidad al ABC (30), el estudio previo al inicio de la droga, de la presencia de dicho antígeno en los pacientes ha permitido reducir la frecuencia de este cuadro.

d. Lamivudina - Emtricitabina-Tenofovir

Como el ABC estas tres drogas presentan un potencial muy bajo de desarrollo de toxicidad mitocondrial y no hay descriptos casos de

hepatotoxicidad por esta u otras causas. Tampoco se han reportado interacciones con el interferón pegilado y la ribavirina por lo que su uso está recomendado en los pacientes coinfectados por HIV/HCV.

B. Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa

Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR) son la clase con mayor riesgo de toxicidad hepática directa por droga o sus metabolitos. La mayor parte de los datos reportados son de efavirenz y nevirapina (17). Cuando se considera únicamente la toxicidad mediada por droga y no las reacciones de hipersensibilidad, la hepatotoxicidad de la nevirapina es mayor que la del efavirenz, pero particularmente cuando la misma se administra una vez por día.

El riesgo de que se produzca un cuadro severo de toxicidad hepática por hipersensibilidad a la nevirapina, que en algunas ocasiones presenta un desenlace fatal, es mayor en los pacientes naïves de tratamiento antirretroviral y en aquellos que presentan mayores niveles de LT CD4 (>250 células/ μ L para mujeres y 400 células/ μ L para hombres), pero puede ocurrir con cualquier valor de LT CD4 (36). Se presenta dentro de las primeras 6 semanas del inicio del tratamiento. Los factores independientes asociados a su aparición son el bajo peso corporal, la presencia del HLADRB1*0101 y >25% de LT CD4 (37). Existe evidencia de que este tipo de eventos no ocurre generalmente en pacientes que han recibido previamente otros tratamientos antirretrovirales y en quienes la NVP es iniciada con valores de carga viral de HIV indetectables (36) (38). Eventos de hepatotoxicidad asociada a NVP fueron reportados en sujetos con serología negativa para HIV que recibían dicha droga como profilaxis posexposición, lo cual llevo a que se contraindique su uso para dicho fin (38).

Los INNTR no se encuentran contraindicados para el tratamiento de los pacientes coinfectados por HIV/HCV, sin embargo su uso debe ser individualizado y se debe desaconsejar en aquellos con elevación moderada a severa de las transaminasas a nivel basal.

C. Inhibidores de la Proteasa

Los inhibidores de la proteasa pueden llevar a elevación de las transaminasas y daño hepático tanto por toxicidad directa de drogas como por cuadros de hipersensibilidad (40). La frecuencia de elevaciones grado 3-4 de las transaminasas para las diferentes drogas de esta familia es del 1 al 11% (40). Dentro de esta familia, el tipranavir y el ritonavir son las drogas que han sido asociadas a una mayor incidencia de toxicidad hepática directa (41). Cabe destacar que la dosis de ritonavir que se asocia a mayor toxicidad es la de 400 mg/día, mientras que la seguridad hepática de dosis de 200 mg/día es comparable a la de otros inhibidores de proteasa no potenciados con ritonavir (42).

Los pacientes que reciben indinavir o atazanavir pueden experimentar un aumento de más de 2,5 veces en el nivel de bilirrubina total, a expensas de hiperbilirrubinemia no conjugada o indirecta. Sin embargo esta hiperbilirrubinemia no refleja toxicidad hepática sino la inhibición mediada por droga de la actividad de la enzima glucuroniltransferasa.

Se describió el desarrollo de rash cutáneo y elevación severa de las transaminasas en individuos con serología HIV negativa que recibían fosamprenavir potenciado con ritonavir como régimen de profilaxis posexposición. Asimismo se han presentado casos de elevación de las transaminasas junto con rash cutáneo en pacientes que recibían darunavir (43). No se han reportado hasta la fecha interacciones entre los inhibidores

de la proteasa del HIV el interferón tanto de la formulación estándar como de la pegilada ni con la ribavirina.

D. Inhibidores de la fusión

Se ha reportado con enfuvirtide una frecuencia del 5.3- 6,2% de elevaciones severas de las transaminasas, la cual no aumenta en presencia de la coinfección por HCV (44) (45). No requiere ajuste de dosis en presencia de insuficiencia hepática y puede usarse aún en casos de disfunción severa (40) (46). Tampoco se ha demostrado ningún tipo de interacción con el interferón pegilado y la ribavirina.

E. Inhibidores de la Integrasa

El raltegravir, es una droga que ha demostrado buena tolerabilidad y eficacia en pacientes naïve y experimentados. Presenta una frecuencia de aumento severo (grado 3-4) de las transaminasas del 4%. Su uso en pacientes coinfectados por HIV/HCV no ha sido evaluado en estudios prospectivos, sin embargo en los ensayos clínicos BENCHMRK y STARTMRK se observó que la incidencia de elevación de las transaminasas grado 3-4 fue mayor que en pacientes mono infectados pero similar a la que presentaron los pacientes que recibieron otros esquemas antirretrovirales (47). No requiere ajuste de dosis en presencia de disfunción hepática. No hay descritas interacciones con el interferón ni con la ribavirina.

F. Inhibidores del CCR5

Se ha reportado una frecuencia de 2,4% de elevación grado 3-4 de las transaminasas con maraviroc. Debido a la notificación de un caso de hepatitis fulminante secundaria a un cuadro compatible con una reacción de

hipersensibilidad en un voluntario sano que recibía maraviroc, se incluyó una advertencia en el inserto de la droga sobre la posibilidad de toxicidad hepática severa (48). No hay recomendaciones sobre su dosificación en caso de deterioro de la función hepática, se sugiere administrar con cautela en presencia del mismo. Un estudio piloto realizado en Italia que incluyó solamente 44 pacientes coinfectados por HIV/HCV, los cuales fueron randomizados a continuar su tratamiento con tenofovir, emtricitabina y atazanavir/ritonavir o al agregado de maraviroc a dicho esquema antirretroviral; evaluó mediante elastografía la dureza hepática en ambos grupos. Los investigadores reportaron que luego de 24 semanas del inicio de maraviroc se evidenció una disminución la fibrosis hepática (49).

2.4. HEPATOTOXICIDAD

En el paciente que recibe terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) y experimenta un aumento inexplicable de las transaminasas hepáticas es alta la probabilidad de que presente hepatotoxicidad. La hepatotoxicidad está bien descrita como un componente del amplio espectro de toxicidad en la TARGA, siendo una causa importante para la discontinuación o interrupción de la terapia. La hepatotoxicidad asociada a la terapia antirretroviral ha sido estimada que ocurre en más del 30% de pacientes con VIH tratados con TARGA (52). El uso del TARGA para el VIH ha sido asociado con hepatotoxicidad severa y muerte.

Los individuos coinfectados con hepatitis C parecen tener una progresión más rápida a la enfermedad por VIH que los pacientes infectados sólo con VIH (79). La coinfección con el virus de la hepatitis C es altamente prevalente y provee indicaciones de que el daño hepático puede ser causado por reconstitución inmune y relacionado con la exacerbación de la hepatitis viral (55).

2.4.1. GRADOS Y SEVERIDAD DE LA TOXICIDAD HEPÁTICA

La presencia de enzimas hepáticas elevadas está influenciada más por el historial médico y los antecedentes clínicos de los pacientes que por la terapia antirretroviral. Estas variables vinculadas a los pacientes deben ser tomadas en cuenta para evitar el retiro de un tratamiento no garantizado (57). Las enzimas hepáticas elevadas (TGP y TGO) pueden estar relacionadas con toxicidad mitocondrial asociado al uso de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, reacciones de hipersensibilidad asociadas con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa o con la enfermedad de reconstitución inmune asociada con hepatitis viral crónica.

La coinfección con hepatitis C y niveles elevados al inicio del tratamiento del TARGA son importantes predictores de progresión de la TGP a niveles mayores o iguales de 200 U/L (59).

Los cambios de TGP y TGO serológico desde niveles de pretratamiento a un nivel más alto durante el tratamiento, permitirá categorizar la hepatotoxicidad según una escala estandarizada de grado, que es la siguiente (60):

- Grado 0: se define como las elevaciones de TGO y/o TGP $< 1,25$ veces los valores máximos normales (ULN= upper limit of normal).
- Grado 1: se define como las elevaciones de TGO y/o TGP entre 1,25 y 2,5 veces los valores máximos normales (ULN= upper limit of normal).
- Grado 2: se define como las elevaciones de TGO y/o TGP entre 2,6 y 5 veces los valores máximos normales (ULN= upper limit of normal).
- Grado 3: se define como las elevaciones de TGO y/o TGP entre 5,1 y 10 veces los valores máximos normales (ULN= upper limit of normal).
- Grado 4: se define como las elevaciones de TGO y/o TGP ≥ 10 veces los valores máximos normales (ULN= upper limit of normal) (60).

Según la severidad de la hepatotoxicidad puede clasificarse en leve (menos de 5 veces por encima del límite superior normal), moderada (entre 5 y 10 veces por encima del límite superior normal) y severa (más de 10 veces por encima del límite superior normal) (60). Sin embargo, los grados 3 y 4 suelen considerarse conjuntamente como hepatotoxicidad severa (61).

2.4.2. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo más conocidos para la hepatotoxicidad son: hepatitis crónica B y C, un alto incremento en el conteo de las células CD4 después del inicio del tratamiento antirretroviral y niveles basales altos de alanina aminotransferasa (61).

3. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

3.1. Internacionales

Autor: Casado J.

Título: Toxicidad hepática en pacientes infectados por el VIH que reciben segunda generación de inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa etravirina y rilpivirina.

Fuente: AIDS Rev;15(3):139-45, 2013 Jul-Sep. España.

Resumen: Hay pocos datos sobre el perfil de seguridad hepática de la etravirina inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos de la segunda generación y rilpivirina. Extensos estudios anteriores, incluyendo otros fármacos de la misma clase, nevirapina y efavirenz, han demostrado una incidencia de toxicidad hepática de 3-20%, superior en el caso de la nevirapina. Los mecanismos patogénicos implicados están relacionados con la hipersensibilidad, como se describe con nevirapina, alteración del metabolismo y, por tanto, el aumento de los niveles del fármaco, y los efectos tóxicos directos con la producción de metabolitos tóxicos. La coinfección con

Hepatitis C parece ser el factor más importante para la toxicidad, especialmente en el caso de la fibrosis hepática avanzada. La etravirina mostró una tasa similar de toxicidad hepática con el placebo, pero esto parece ser menor en el ámbito clínico. También, rilpivirina mostró una baja tasa de toxicidad hepática, similar a la de efavirenz, incluso en los pacientes coinfectados. Los Inhibidores de la transcriptasa de segunda generación raramente se asocian a reacciones de hipersensibilidad, y el metabolismo de las drogas no se ve muy alterado en el caso de coinfección por el VHC, por lo menos en ausencia de fibrosis grave. Además, ambos fármacos son inductores débiles de células hepáticas. Por lo tanto, los datos clínicos y patogénicos sugieren que tanto etravirina y rilpivirina son seguros para ser utilizados en el entorno clínico, incluyendo pacientes con anomalías basales en el hígado (62).

Autor: Padmapriyadarsini C; Bhavani PK; Tang A; Kumar H; Ponnuraja C; Narendran G; Hannah E; Ramesh C; Chandrasekar C; Wanke C; Swaminathan S

Título: Los primeros cambios en la función hepática en los pacientes VIH-con tuberculosis tratados con nevirapina o efavirenz junto con la terapia anti-tuberculosis basados en rifampicina.

Fuente: Int J Infect Dis;17(12):e1154-9, 2013 Dec. Canadá.

Resumen: Objetivos: Describir los cambios longitudinales en la función hepática entre pacientes con tuberculosis (TB) infectados por el VIH (TB) pacientes que recibieron una dosis diaria de nevirapina (NVP) - o efavirenz (EFV) a base de tratamiento antirretroviral (TAR), junto al tratamiento antituberculoso con rifampicina. Métodos: Los pacientes iniciaron un régimen de corta duración intermitente y aleatorizados para recibir didanosina y lamivudina, ya sea con NVP (400 mg) o EFV (600 mg) una vez al día. Se analizó alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina sérica (SAP), y la bilirrubina al inicio del estudio, en el inicio del TAR, quincenal después del inicio del TAR hasta los 2 meses, y luego mensualmente hasta los 6 meses y cada 6 meses a partir de entonces. Resultados: De los 168 pacientes incluidos (79% hombres, la mediana de CD4 de 93 células / mm³, carga viral mediana 242.000 copias / ml), 104 estaban en

tratamiento antirretroviral basado en EFV y 64 de NVP basado ART. Hubo una elevación pequeña pero estadísticamente significativa en la ALT y SAP a las 2 semanas y AST a las 6 semanas después del inicio del TAR. La proporción de pacientes con una toxicidad limitante de la velocidad de las enzimas hepáticas era pequeña. Ninguno interrumpió el tratamiento debido a la hepatotoxicidad (63).

Autor: Rather ZA; Chowta MN; Prakash Raju GJ; Mubeen F.

Título: Evaluación de las reacciones adversas de los regímenes de medicamentos antirretrovirales en un hospital de tercer nivel.

Fuente: Indian J Pharmacol;45(2):145-8, 2013 Mar-Apr. India.

Resumen: Objetivo: evaluar el perfil de toxicidad de los regímenes antirretrovirales que se utilizan actualmente y comparar estas toxicidades entre hombres y mujeres. Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo con un año de seguimiento se realizó en un hospital de tercer nivel de atención al revisar el expediente. Los pacientes que eran > 18 años que asisten al hospital y se iniciaron un régimen de medicamentos antirretrovirales se incluyeron en el análisis. Resultados: Un total de 99 pacientes fueron incluidos en el estudio. Entre ellos, 71 (71,7%) eran varones y 28 (28,3%) eran mujeres. Los efectos adversos comunes observados incluyen anemia (58,6%), prurito (23,2%), erupción cutánea (18,2%), hipertrigliceridemia (15,2%), y la hepatitis (60,6%), neuropatía periférica (14,1%). La prevalencia de erupciones en la piel es mayor en mujeres que en hombres, siendo la diferencia estadísticamente significativa. El prurito también se ve más comúnmente en las mujeres que en los hombres, aunque la diferencia observada en nuestro estudio es estadísticamente insignificante. La hipertrigliceridemia fue mayor en varones en comparación con las mujeres, la diferencia es estadísticamente significativa. Conclusión: Los efectos adversos más comunes asociados con regímenes antirretrovirales que se utilizan actualmente son la anemia, toxicidad hepática, picazón, erupciones en la piel, aumento de los triglicéridos, y la neuropatía periférica. Las diferencias de género se observan

principalmente con erupciones en la piel, que fue significativamente mayor en las mujeres (64).

Autor: Kovari H; Sabin CA; Ledergerber B; Ryom L; Worm SW; Smith C; Phillips A; Reiss P; Fontas E; Petoumenos K; De Wit S; Morlat P; Lundgren JD; Weber R.

Título: Mortalidad por alteraciones hepáticas relacionadas a la terapia antirretroviral en las personas VIH-positivas en ausencia de la hepatitis B o la coinfección por virus de hepatitis C.

Fuente: Clin Infect Dis;56(6):870-9, 2013 Mar. Estados Unidos.

Resumen: Antecedentes: Las enfermedades del hígado son las principales causas de muerte en portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) desde el uso generalizado del tratamiento antirretroviral combinado (TARGA). La mayoría de estas muertes se deben a la hepatitis C (VHC) o B (VHB). Resultados: Se siguieron 22 910 participantes sin coinfección por virus de la hepatitis durante 14 años-persona. Hubo 12 muertes relacionadas con el hígado (incidencia, 0,10 / 1.000 personas-año); 7 debido al uso severo alcohol y 5 debido a la toxicidad relacionada a los fármacos. La tasa de muertes en las personas con el tratamiento experimentado fue de 0,04 / 1.000 personas-año. Conclusiones: Se encontró una baja incidencia de muertes relacionadas con el hígado en personas infectadas por el VIH sin VHC o VHB. La mortalidad relacionada con el hígado a causa de la toxicidad relacionada con TARGA es rara (65).

Autor: Puoti M; Moioli MC; Travi G; Rossotti R.

Título: Carga de la enfermedad hepática en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana.

Fuente: Semin Liver Dis;32(2):103-13, 2012 May. Estados Unidos.

Resumen: La introducción de la terapia antirretroviral efectiva combinada ha hecho de la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) una enfermedad

crónica. Reducciones sustanciales en el número de casos de SIDA y muertes relacionadas han ido acompañados de un aumento de la morbilidad y la mortalidad relacionada con el hígado. Las enfermedades hepáticas están clasificadas entre las tres primeras causas más comunes de muerte en personas infectadas por el VIH. La mortalidad se debe principalmente a la cirrosis y el carcinoma hepatocelular inducido por el virus de la hepatitis C y la coinfección por el virus de la hepatitis B. Sin embargo, la toxicidad de fármacos antirretrovirales también juega un papel importante. La enfermedad del hígado graso no alcohólico es una causa común de lesión del hígado. Sin embargo, el consumo de alcohol probablemente juega un papel fundamental. La hipertensión portal no cirrótica es una afección poco común observada en menos del 1% de los pacientes, aunque su frecuencia está en aumento. Finalmente, hepatitis aguda A (VHA) y la infección aguda y crónica por virus de la hepatitis B, C, incluso E también se han reportado como causas de daño hepático en VIH. La vacunación anti-VHA es por lo tanto recomendada en personas en riesgo que viven con el VIH (66).

3.2. Nacionales y Locales

Autor: Astuvilca, Juan; Arce-Villavicencio, Yanet; Sotelo, Raúl; Quispe, José; Guillén, Regina; Peralta, Lilian; Huaranga, Jorge; Gutiérrez, César.

Título: Incidencia y factores asociados con las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral inicial en pacientes con VIH.

Fuente: Rev. peru. med. exp. salud publica;24(3):218-224, jul.-sept. 2007.

Resumen: Objetivos: Identificar los factores asociados con la ocurrencia de reacciones adversas medicamentosas (RAMs) al recibir dicha terapia. Materiales y métodos: Se realizó un estudio de cohorte histórica con todos los pacientes VIH (+) mayores de 18 años que recibieron TARGA por primera vez en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, con un seguimiento de 360 días desde la primera prescripción. Resultados: Se incluyeron 353 pacientes, se encontró una incidencia acumulada de 66,7% de efectos adversos al TARGA inicial y una densidad de incidencia de 9,1 eventos de RAMs por 10 personas año de seguimiento. Se observaron anemia

(23,4%), náuseas (20,6%) y rash (17,2%) fueron las RAMs más frecuentes. El uso de drogas; consumo de alcohol y estadio SIDA estuvieron asociadas con la presencia de RAMs (67).

Autor: De la Cruz Rivera Mayte, Palpa Marianela.

Título: Factores de riesgo de hepatotoxicidad asociados al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH del Consultorio Externo del Servicio de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI): (1997-2003).

Fuente: Tesis presentada a la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, para optar el Título Profesional de Ingeniero Químico.

Resumen: Se estudiaron los factores de riesgo de la hepatotoxicidad en historias clínicas de pacientes VIH positivos que iniciaban por primera vez un tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), entre los años 1997 y 2003, en el consultorio externo del servicio de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), siendo la muestra de estudio conformada por 313 pacientes, de ambos sexos, mayores de 18 años y menores de 65 años, con tres a más meses de iniciado el tratamiento antirretroviral. Los factores de riesgo de la hepatotoxicidad son: sexo, hepatitis crónica B y/o C, transaminasa glutámico pirúvica (TGP) basal elevada, transaminasa glutámico oxalacética (TGO) basal elevada, incremento en el conteo de las células CD4+ después del inicio del TARGA. Los resultados de nuestro estudio nos indican que el 54% (169 pacientes) de la muestra estudiada (313 pacientes) desarrollaron hepatotoxicidad siendo los factores de riesgo: la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) basal elevada (14,38%), transaminasa glutámico oxalacética (TGO) basal elevada (15,66%). Para nuestro estudio, mediante evaluación estadística, no se evidenció como factor de riesgo al sexo, hepatitis B y/o hepatitis C ni el incremento en el conteo de las células CD4+ después del inicio del TARGA. La prevalencia de hepatotoxicidad es 53,99% (68).

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

1.1. TÉCNICAS

Se utilizará como técnica la observación documental.

1.2. INSTRUMENTOS

1.2.1. Ficha de Recolección de datos: Este instrumento fue realizado por la investigadora y permitirá obtener información acerca de las variables de estudio.

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

2.1. UBICACIÓN ESPACIAL

El estudio de investigación será realizado en el Hospital Goyeneche, que está ubicado en la Avenida Goyeneche s/n en el Distrito de Arequipa, en la Provincia, Departamento y Región Arequipa.

2.2. UBICACIÓN TEMPORAL

Estudio de tipo coyuntural que comprende el período de enero del 2009 a diciembre del 2013.

2.3. UNIDADES DE ESTUDIO

2.3.1. Universo

Está conformado por los pacientes que reciben el TARGA, los que suman aproximadamente 300 pacientes.

2.3.2. Muestra

Para el desarrollo del estudio no se trabajará con muestra sino con el total de pacientes que reciben el TARGA en el período señalado y de acuerdo al cumplimiento de los siguientes criterios de selección:

De inclusión:

- Historias clínicas y carpetas de TARGA de pacientes con edad igual o mayor a 18 años, de ambos géneros que estaban recibiendo el TARGA.
- Historias clínicas y carpetas de TARGA que consignaron los datos útiles para valorar la medición de las variables de estudio.
- Historias clínicas de pacientes que tuvieron perfil hepático completo, o en su defecto, los que presentaron el mencionado cuando se reportaba alteración en los niveles de enzimas hepáticas.

De exclusión:

- Historias clínicas y carpetas de TARGA que no contenían más de un control de los datos necesarios para la medición de las variables.

Las unidades de estudio están conformadas por las historias clínicas y las carpetas de TARGA.

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1.2. ORGANIZACIÓN

- Una vez que los jurados dictaminadores den su aprobación del proyecto de tesis, se solicitará una carta de presentación al Decano de la Facultad de Medicina Humana dirigida al Hospital Goyeneche para que el Director autorice la realización del estudio.
- La investigadora, previa coordinación con el tutor, identificará la población de estudio y procederá a solicitar las historias al archivo de historias clínicas. Cada historia y carpeta de TARGA será minuciosamente revisada para la aplicación de la Ficha de Recolección de Datos.
- Cuando se haya concluido la recolección de datos, se realizará la base de datos en el Programa Excel y el análisis estadístico de los resultados. Luego se elaborará el informe final de la investigación.

3.2. RECURSOS

Humanos:

La investigadora: Ivone Mirella Cáceres Romero.

Alumna de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad
Católica de Santa María.

Tutor: Dr. Isaias Gonzalo Castañeda Conde

Jefe del Programa de Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de ITS, VIH SIDA
y Hepatitis B.

Institucionales:

Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.

Hospital Goyeneche.

Materiales:

Historias clínicas, instrumentos de recolección de datos, material de escritorio, computadora, paquete estadístico.

Financieros:

Autofinanciamiento.

3.4 VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

La ficha de recolección de datos, es sólo para el recojo de información, por lo que no requiere de validación. Fue elaborada por la investigadora con la orientación del tutor y de acuerdo a la operacionalización de las variables.

3.4 CRITERIOS Ó ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE LOS RESULTADOS

Para el análisis estadístico de las variables ordinales, se aplicará estadística descriptiva, es decir, promedio, mediana, moda, valor mínimo y máximo, desviación estándar de las variables cuantitativas. Las variables categóricas se expresarán en número y porcentaje. Para la sistematización de los datos, se empleara la hoja de cálculo Excel 2003 y el paquete estadístico Epi info. Los resultados serán presentados en tablas.

IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

TIEMPO ACTIVIDADES	2014												2015			
	AGOSTO SETIEMBRE				OCTUBRE NOVIEMBRE				DICIEMBRE				ENERO			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elaboración del proyecto	X	X	X		X	X										
Presentación y aprobación del proyecto							X	X								
Recolección de Datos					X	X	X	X								
Elaboración del informe								X	X							
Presentación del informe final										X			X			

V. BIBLIOGRAFIA

1. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH /SIDA (ONUSIDA). 2012. Informe Mundial sobre la epidemia mundial del SIDA. Obtenido de: <http://www.unaids.org/>
2. Benites, C. 2013. Situación actual de la Prevención y Control de ITS, VIH/SIDA y Hepatitis B. Ministerio de Salud. Coordinación Nacional Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de ITS, VIH/SIDA y Hepatitis B. Lima.
3. Reyes, M., Pun, M. 2013. Análisis de la Situación Epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú, Ministerio de Salud, Dirección General de Epidemiología, Lima.
4. MINSA, ONUSIDA y Proyecto Vigía. Plan Estratégico Multisectorial y 2007_2011 para la Prevención y Control de las ITS y VIH/SIDA en el Perú. Perú. 2006.
5. Moreno-Cuerda, Víctor Julián; Morales-Conejo, Montserrat; Rubio, Rafael. Efectos secundarios potencialmente graves del tratamiento antirretroviral. Fuente: Med. clín (Ed. impr.);126(19):744-749, may. 2006. ntiretroviral treatment associated life-threatening adverse events.
6. Gotuzzo, E. SIDA en el Perú: impacto de la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA). Rev Med Hered v.18 n.4 Lima oct./dic. 2007.
7. INFOSIDA. 2005. Ciclo de vida del VIH. Obtenido de: <http://aidsinfo.nih.gov/>. Fecha de consulta: 13 – 10 – 14.
8. Ministerio de Salud. 2010. Vigilancias epidemiológica del VIH / SIDA. Chile.
9. INFOSIDA. 2010. Historia Natural del VIH. Obtenido de: <http://www.infosida.es/>. Fecha de consulta: 13 – 10 – 14.
10. MINSA, ONUSIDA y Proyecto Vigía. Plan Estratégico Multisectorial y 2007_2011 para la Prevención y Control de las ITS y VIH/SIDA en el Perú. Perú. 2006.

11. OGE – MINSA. 2007. Situación del VIH/SIDA en el Perú. Boletín Epidemiológico Mensual Diciembre 2007. Obtenido de: <http://www.oge.sld.pe/vigilancia/vih>. Fecha de consulta: 14 – 10 – 14.
12. Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt. 2009. Programa de capacitación a Equipos Multidisciplinarios encargados de la Atención Integral y Tratamiento Antirretroviral en PVVS. Proyecto de Fortalecimiento de la Prevención y control del VIH/SIDA y la TBC en el Perú. Lima-Perú.
13. Ministerio de Salud. 2012. Norma Técnica de Salud N° 091 -MINSA/dgsp-v.01 "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto/a con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)." Lima.
14. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV- 1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008.
15. Nachega J, Hislop M, Dowdy D, Chaisson R, Regensberg L, Maartens G. Effect of NNRTI–Based HIV Therapy Adherence on HIV-1 RNA. *Ann Intern Med*. 2007; 146:564-573.
16. Nuñez MJ, Martin-Carbonero L, Moreno V, Valencia E, Garcia-Samaniego J, Castillo JG, et al. Impact of antiretroviral treatment- related toxicities on hospital admissions in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006,22:825-829.
17. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002,35:182-189.
18. Montessori V, Harris M, Montaner JS. Hepatotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003,23:167-172.
19. Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *Aids* 2007,21:2455-2464.

20. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clin Infect Dis* 2004,39:129-132.
21. Ofotokun I, Smithson SE, Lu C, Easley KA, Lennox JL. Liver enzymes elevation and immune reconstitution among treatment- naive HIV-infected patients instituting antiretroviral therapy. *Am J Med Sci* 2007,334:334-341.
22. Bissell DM, Gores GJ, Laskin DL, Hoofnagle JH. Drug-induced liver injury: mechanisms and test systems. *Hepatology* 2001,33:1009-1013.
23. Jones M, Nunez M. HIV and hepatitis C co-infection: the role of HAART in HIV/ hepatitis C virus management. *Curr Opin HIV AIDS* 2011,6:546-552.
24. Arenas-Pinto A, Grant AD, Edwards S, Weller IV. Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases. *Sex Transm Infect* 2003,79:340-343.
25. Jones M, Nunez M. HIV and hepatitis C co-infection: the role of HAART in HIV/ hepatitis C virus management. *Curr Opin HIV AIDS* 2011,6:546-552.
26. Maida I, Garcia-Gasco P, Sotgiu G, Rios MJ, Vispo ME, Martin-Carbonero L, et al. Antiretroviral-associated portal hypertension: a new clinical condition? Prevalence, predictors and outcome. *Antivir Ther* 2008,13:103-107.
27. Maida I, Nunez M, Rios MJ, Martin-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C, et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,42:177-182.
28. Mallet V, Blanchard P, Verkarre V, Vallet- Pichard A, Fontaine H, Lascoux-Combe C, Pol S. Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *Aids* 2007,21:187-192.
29. Laguno M, Milinkovic A, de Lazzari E, Murillas J, Martinez E, Blanco JL, et al. Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2005,10:423-429.
30. Bannister WP, Friis-Moller N, Mocroft A, Viard JP, van Lunzen J, Kirk O, et al. Incidence of abacavir hypersensitivity reactions in euroSIDA. *Antivir Ther* 2008,13:687-696.

31. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA- B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008,358:568-579.
32. Bani-Sadr F, Denoed L, Morand P, Lunel- Fabiani F, Pol S, Cacoub P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon- ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,45:123-125.
33. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martin-Carbonero L, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther* 2008,13:429-437.
34. Laufer N, Laguno M, Perez I, Cifuentes C, Murillas J, Vidal F, et al. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther* 2008,13:953-957.
35. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004,363:1253-1263.
36. Martin AM, Nolan D, James I, Cameron P, Keller J, Moore C, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *Aids* 2005,19:97-99.
37. Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, Lundgren JD, Gill MJ, Gatell JM, et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *Aids* 2009,23:1689-1699.
38. De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, Martinez E, Knobel H, Negro E, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008,9:221-226.
39. Barreiro P, Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Ruiz A, Jimenez-Nacher I, Martin- Carbonero L, et al. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels

- of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2007,195:973-979.
40. Meynard JL, Lacombe K, Poirier JM, Legrand J, Morand-Joubert L, Girard PM. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of efavirenz in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C. *J Antimicrob Chemother* 2009,63:579-584.
 41. Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010,52:1143-1155.
 42. Gathe JC, Jr., Pierone G, Piliero P, Arasteh K, Rubio R, Lalonde RG, et al. Efficacy and safety of three doses of tipranavir boosted with ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007,23:216-223.
 43. Pavel S, Burty C, Alcaraz I, de la Tribonniere X, Baclet V, Ajana F, et al. Severe liver toxicity in postexposure prophylaxis for HIV infection with a zidovudine, lamivudine and fosamprenavir/ritonavir regimen. *Aids* 2007,21:268-269.
 44. Liver toxicity warning for darunavir. *AIDS Patient Care STDS* 2008,22:346.
 45. Hardy H, Skolnik PR. Enfuvirtide, a new fusion inhibitor for therapy of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2004,24:198-211.
 46. Poveda E, Briz V, Soriano V. Enfuvirtide, the first fusion inhibitor to treat HIV infection. *AIDS Rev* 2005,7:139-147.
 47. Teicher E, Abbara C, Duclos-Vallee JC, Antonini T, Bonhomme-Faivre L, Desbois D, et al. Enfuvirtide: a safe and effective antiretroviral agent for human immunodeficiency virus-infected patients shortly after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009,15:1336-1342.
 48. Rockstroh J, Tepler H, Zhao J, Sklar P, Harvey C, Strohmaier K, et al. Safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV-1 and hepatitis B and/or C virus coinfection. *HIV Med* 2012,13:127-131.
 49. Maraviroc full prescribing information. New York: Pfizer Labs, August 2007. Available at http://media.pfizer.com/files/products/uspi_maraviroc.pdf.

50. Nasta P. Maraviroc to Prevent HCV-Related Liver Fibrosis in HIV Coinfection. In: 6th IAS. Rome, Italy; 2011.
51. Law WP, Dore G, Duncombe CJ, et al. Risk of Severe Hepatotoxicity Associated With Antiretroviral Therapy in the HIV-NAT, Thailand, 1996-2001. *AIDS* 2003; 17(15):2191-99.
52. Orenstein R, Tsogas N. Looking Beyond Highly Active Antiretroviral Therapy: Drug-Related Hepatotoxicity in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infections. *Pharmacotherapy* 2002; 22(11):1468-78.
53. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther.* 2000 Jun; 22(6):685-708.
54. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *The Lancet* 2000; Volume 356: Number 1423-1430.
55. Dorrucchi M, Valdarchi C, et al. The Effect of Hepatitis C on Progression to AIDS Before and After Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS* 2004; 18(17):2313-18.
56. Puoti M, Torti C, Ripamonti D, et al. Severe Hepatotoxicity with Combination Antiretroviral Treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(3): 259-267.
57. Livry C, Binquet C, et al. Acute liver enzyme elevations in HIV-1- infected patients. *HIV Clin Trials.* 2003 Nov-Dec; 4(6): 400-10.
58. Bonacini M. Liver Injury during Highly Active Antiretroviral Therapy: The Effect of Hepatitis C Coinfection. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38: S104-S108.
59. Monforte Ade A, Bugarini R, et al. Low frequency of severe hepatotoxicity and association with HCV coinfection in HIV-positive patients treated with HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 28(2):114-23.
60. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: A guide for Clinicians. *CMAJ* 2005; 172(3):367-379.
61. Torti C, Lapadula G, Casari S, et al. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIVHCV co-

- infected patients: results from the Italian EPOKA-MASTER Cohort. *BMC Infectious Diseases* 2005. Volume 5: Number 58. Pages 1- 10.
62. Casado J. Toxicidad hepática en pacientes infectados por el VIH que reciben segunda generación de inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa etravirina y rilpivirina. *AIDS Rev*;15(3):139-45, 2013 Jul-Sep. España.
63. Padmapriyadarsini C; Bhavani PK; Tang A; Kumar H; Ponnuraja C; Narendran G; Hannah E; Ramesh C; Chandrasekar C; Wanke C; Swaminathan S. Los primeros cambios en la función hepática en los pacientes VIH-con tuberculosis tratados con nevirapina o efavirenz junto con la terapia anti-tuberculosis basados en rifampicina. *Int J Infect Dis*;17(12):e1154-9, 2013 Dec. Canadá.
64. Rather ZA; Chowta MN; Prakash Raju GJ; Mubeen F. Evaluación de las reacciones adversas de los regímenes de medicamentos antirretrovirales en un hospital de tercer nivel. *Indian J Pharmacol*;45(2):145-8, 2013 Mar-Apr. India.
65. Kovari H; Sabin CA; Ledergerber B; Ryom L; Worm SW; Smith C; Phillips A; Reiss P; Fontas E; Petoumenos K; De Wit S; Morlat P; Lundgren JD; Weber R. Mortalidad por alteraciones hepáticas relacionadas a la terapia antirretroviral en las personas VIH-positivas en ausencia de la hepatitis B o la coinfección por virus de hepatitis C. *Clin Infect Dis*;56(6):870-9, 2013 Mar. Estados Unidos.
66. Puoti M; Moioli MC; Travi G; Rossotti R. Carga de la enfermedad hepática en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. *Semin Liver Dis*;32(2):103-13, 2012 May. Estados Unidos.
67. Astuvilca, Juan; Arce-Villavicencio, Yanet; Sotelo, Raúl; Quispe, José; Guillén, Regina; Peralta, Lilian; Huaranga, Jorge; Gutiérrez, César. Incidencia y factores asociados con las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral inicial en pacientes con VIH. *Rev. peru. med. exp. salud publica*;24(3):218-224, jul.-sept. 2007.

68. De la Cruz Rivera Mayte, Palpa Marianela. Factores de riesgo de hepatotoxicidad asociados al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH del Consultorio Externo del Servicio de Medicina I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI): (1997-2003). Tesis presentada a la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, para optar el Título Profesional de Ingeniero Químico.



ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. Ficha..... Año de atención.....

Edad Género: () Masculino () Femenino

Características clínicas

Forma de transmisión del VIH: () Drogadicción () Homosexualidad () Heterosexualidad
() Transfusión sanguínea

Tiempo de enfermedad:..... años Tiempo en TARGA.....

Tipo de esquema: Primera línea () Segunda línea ()

Recuento de Linfocitos TCD4..... mm³

Carga viral: () < 400 Indetectable () 401 – 50 000 () > 50 000

Estadio de la infección: () A () B () C

Hábitos nocivos: Tabaco () Si () No Bebidas alcohólicas: () Si () No

Frecuencia.....

Drogas: () Si () No Tipo

Coinfección por virus: () VHB () VHC

Manifestaciones clínicas.....

Características laboratoriales

Pruebas de laboratorio:

	Basal	Control 1	Control 2	Control 3	Control 4	Control 5	Control 6
TGO							
TGP							
Fosfatasa alcalina							
Bilirrubina total							
GGTP							
TPT							
INR							

Toxicidad hepática: () Grado 0 () Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4

Severidad de la toxicidad hepática: () Leve () Moderada () Severa

Mortalidad: () Si () No