



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Características de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad en el programa del Centro Materno Infantil San José de Villa El Salvador, de 2006 a 2010

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL
DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

Presentada por

Arnao Rojas, Verónica

Ramírez Mendoza, Tania Alejandrina

Asesor

Mg. Q. F. Víctor Reynaldo Herencia Torres

Lima-Perú

2015

Dedicatoria

*A Dios,
por haberme regalado la salud y
la fortaleza que hizo posible que
le dedicara tanto tiempo y
empeño a mis estudios.*

*Dedico este trabajo a mis padres Alejandrina
Mendoza y Faustino Mejía, por su sacrificio,
comprensión y apoyo incondicional brindados a
lo largo de mi formación universitaria.*

*A mis hermanos Norma, James y Garí, por su
apoyo espiritual en mi trabajo diario.*

*A mi amado esposo, José Díaz, por ser parte
importante en el logro de mis metas
profesionales.*

*A mis hijos Patrick y Gianella, por ser mi fuerza
y motor.*

*A todos ellos les dedico este trabajo por ser
fuente permanente de mi superación.*

*A Dios,
por haberme dado fuerza y
salud para seguir mi carrera.*

Dedico este trabajo a mis padres Máximo Arnao Gavilán y Vilma Rojas Jaramillo, por su sacrificio, comprensión y apoyo incondicional en el transcurso de toda mi carrera en la universidad.

A mi hija, Susana, por ser el motor de mi superación.

AGRADECIMIENTOS

A los miembros del jurado examinador y calificador:

Presidente: Q.F. Julio César Rodríguez Arizábal

Secretario: Q.F. Humberto Martínez Vargas Aranibar

Vocal: Q.F. Emma Caldas Herrera

Un especial agradecimiento a nuestro asesor, el Mg. Víctor Herencia, por su valiosa orientación y oportunas recomendaciones para la realización de la presente tesis.

A nuestros profesores, por su confianza, paciencia y apoyo en momentos difíciles, gracias a su calidad de docentes a lo largo de estos cinco años.

Un profundo agradecimiento y reconocimiento al jefe del Centro Materno Infantil San José, al jefe del Área de TARGA y al equipo multidisciplinario del CATITSS.

ÍNDICE

	Pág.
I. EL PROBLEMA	
1.1. Planteamiento del problema	12
1.2. Formulación del problema	13
1.3. Hipótesis	13
1.4. Justificación	13
1.5. Objetivos generales y específicos	14
II. MARCO TEÓRICO	
2.1. Antecedentes	16
2.2. Base teórica	19
2.3. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)	31
2.4. Programa de Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad	38
2.5. Variables e indicadores	52
III. DISEÑO METODOLÓGICO	
3.1. Tipo de investigación	53
3.2. Población y muestra	54
3.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	54
3.4. Metodología	55
3.5. Procedimiento	56
3.6. Procesamiento de datos y análisis estadísticos	56
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
4.1. Resultados	58
4.2. Discusión	59
VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
6.1. Conclusiones	72
6.2. Recomendaciones	73
Referencias bibliográficas	74
Anexos	79

ÍNDICE DE CUADROS Y GRÁFICOS

	Pág.
Cuadro y gráfico 1	58
Cuadro y gráfico 2	60
Cuadro y gráfico 3	61
Cuadro y gráfico 4	62
Cuadro y gráfico 5	63
Cuadro y gráfico 6	64
Cuadro y gráfico 7	65
Cuadro y gráfico 8	66
Cuadro y gráfico 9	67
Cuadro y gráfico 10	68
Cuadro y gráfico 11	69

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1	32
Figura 2	33

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1	39
Tabla 2	41
Tabla 3	42
Tabla 4	44

RESUMEN

La presente tesis, titulada *Características de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad en el programa del Centro Materno Infantil San José de Villa El Salvador, de 2006 a 2010*, es un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Para esta tesis, se han tenido en cuenta los medicamentos antirretrovirales con los que cuenta el Centro de Atención y Tratamiento de Infección de Transmisión Sexual y VIH/sida, CATITSS, como los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los no nucleósidos y los inhibidores de la proteasa.

Se revisaron 420 historias clínicas de pacientes con VIH positivo que ingresaron al CATITSS del Centro Materno Infantil San José con tratamientos antirretrovirales, los que cumplieron con los criterios de inclusión. Además, se observó que 268 pacientes presentaron una o más reacciones adversas a los medicamentos de antirretrovirales.

El método utilizado fue de recopilación de datos por medio de las historias clínicas de los pacientes; así, para cada paciente, se llenó la ficha de reporte de sospecha de reacción adversa a medicamentos antirretrovirales. Estas fueron evaluadas posteriormente empleando el algoritmo peruano de farmacovigilancia.

Dentro de los resultados, se supo que las características de las reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales según sexo se presentaron en 56,3 % del sexo masculino y 43,7 % del sexo femenino. Según grupo etario en 29,5 % pacientes de 18-25 años; 36,6 %, de 26-32 años y 33-39 años (en ambos casos); en 7,1 % de 47-53 años, y 7,8 % de 54 años a más. Según órganos y sistemas, se concluyó que 44,78 % afectaron el sistema nervioso periférico; 42,16 %, el desorden metabólico y nutricional; y 32,09 %, la piel.

Según tipo, el de mayor frecuencia fue el de tipo C con 89,93 %, seguido del tipo A con 61,19 %. Las características, según la causalidad, fueron de 95,9 % para el caso de los probables. Según la gravedad, se obtuvo 52,10 % de gravedad no seria, 47,41 % de gravedad seria y solo 0,49 % grave. Según la clasificación ATC de los antirretrovirales, 97,28 % de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleosidos produjeron reacción adversa a medicamentos antirretrovirales.

Palabras clave: tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), reacciones adversas medicamentosas a los antirretrovirales (RAMA).

SUMMARY

This thesis entitled *Characteristics of adverse drug reactions in patients with Highly Active Antiretroviral Therapy Program at Centro Materno Infantil San José de Villa El Salvador from 2006 to 2010*, is an observational, descriptive, retrospective and cross. For this thesis has taken into account those antiretroviral drugs are there in the. Center for Care and Treatment of Sexually Transmitted Infections and HIV-AIDS CATITSS as are inhibitors of nucleoside reverse transcriptase nucleoside inhibitors analogue reverse transcriptase inhibitors non-nucleoside and protease. A total of 420 medical records of patients with HIV (+) admitted to CATITSS Maternal Center San José Infantil antiretroviral treatments which met the inclusion criteria for this was observed that 268 patients had one or revised more adverse drug reactions antiretrovirals. The method used was data collection through the use of medical records of patients; Sheet for each patient reporting of suspected adverse reactions to antiretroviral drugs was filled and were subsequently evaluated using the algorithm Peruvian Pharmacovigilance. Among the results was that the characteristics of adverse reactions to antiretroviral drugs by sex were 56,3 % for males and 43,7 % for females, according to age group (18-25 years) with a 29,5 % (26-32 years and 33-39 years) in both cases with 36,6 % (47-53 years) with a 7,1% 54 years and over 7,8 %, according to organ systems was obtained a 44,78 % affected the peripheral nervous system in a 42,16 % affected the metabolic and nutritional disorder in a 32,09 % affected skin and Annex, by type the most frequent was the type C with 89,93 % followed by type A with a 61,19 %, the features according to causality was 95,9 % for the case of probable, based on severity was obtained 52,10 % was not serious gravity a 47,41 % of serious severity and only 0,49 % were severe, according to the ATC classification of antiretroviral was one 97,28 % inhibitors of reverse transcriptase nucleoside analogues which produced adverse reation to antiretroviral drugs.

Keywords: high activity antiretroviral therapy (HAART), the antiretroviral drug (RAMA).

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales son problemas de salud y a su vez un indicador que puede generar señales de alerta inmediata durante la evolución clínica. También permite identificar claramente los componentes farmacológicos que requieren mayor estudio y control de seguimiento con la finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente. En los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que están recibiendo tratamiento antirretroviral, se observa una alta frecuencia de reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales (RAMA) debido a la necesidad de terapias agresivas y al tratamiento de varias enfermedades concomitantes por ser esta una enfermedad crónica y representar una situación especial para el paciente, que requiere la utilización de medicamentos de por vida y que necesita, además, apoyo psicológico para sobrellevar la enfermedad¹.

En América Latina la epidemia se mantiene estable, pero el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) sigue transmitiéndose en poblaciones de mayor riesgo de exposición, con variabilidad en los patrones de transmisión en los distintos países. En Bolivia, Chile, Ecuador y Perú, así como en varios países de América Central, el factor de riesgo de exposición más relevante es la relación sexual sin protección entre varones.

Desde la introducción del primer antirretroviral, conocido como la zidovudina, en 1985, los cambios en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han sido vertiginosos^{2,3}.

El año 1996 fue realmente novedoso en relación con el tratamiento de la infección por el VIH. La primera etapa de la era de las combinaciones se inició con los inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de nucleósidos; en 1996 se incorporaron los inhibidores de la proteasa, y desde finales de 1997 los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos^{1,12}.

I. EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

Una reacción adversa a determinado medicamento es un efecto indeseado y nocivo que aparece con las dosis normales de medicamentos utilizados con fines diagnósticos, terapéuticos para la modificación de una función fisiológica. Reacción adversa a medicamentos (RAM) es una respuesta a un producto, que es nociva y no intencionada (OMS 2012)^{1,3}.

Los efectos adversos han sido reportados en el uso de casi todos los antirretrovirales (OPS 2008).

Las incidencias de las reacciones adversas a los medicamentos en el mundo se han presentado en cerca del 50 % de eventos adversos clínicos durante el tratamiento antirretroviral, y han sido causa de hospitalización, así como de un importante cambio de esquema de tratamiento en pacientes con VIH positivo. En los países desarrollados el acceso a las combinaciones potentes de antirretrovirales ha originado un drástico descenso de morbimortalidad por VIH. La tasa de mortalidad por sida cayó en 80 % en los cuatros años siguientes al uso de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad en Europa y América del Norte^{2,3,12}.

Actualmente, en el Perú, el Ministerio de Salud brinda tratamientos antirretrovirales a 22 148 personas con VIH/sida, quienes reciben de manera gratuita esta terapia en alrededor de 83 establecimientos de salud, ubicados en Lima y en diversas ciudades del interior del país, cuatro establecimientos de las Fuerzas Armadas y Policiales, un establecimiento penal, seis establecimientos

de ONG y 13 establecimientos de Essalud: en total 107 establecimientos brindan el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)¹⁵. En el programa del Centro de Atención y Tratamiento de Infección de Transmisión Sexual y VIH/sida, del Centro Materno Infantil San José de Villa El Salvador se atendió a 420 pacientes adultos mediante el programa de tratamiento antirretroviral usando los siguientes fármacos: zidovudina, lamivudina, didanosina, stavudina, nevirapina, didanosina, abacavir, lopinavir, ritonavir y efavirenz. Estos generan RAM con mayor frecuencia debido a la triple terapia del tratamiento antirretroviral. El químico farmacéutico tiene la obligación de aplicar la farmacovigilancia detectando, evaluando y estableciendo la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales (RAMA). Sobre este tema, hasta la fecha, no se han realizado estudios en el Centro Materno Infantil San José de Villa El Salvador.

1.2. Formulación del problema

¿Cuales son las características de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad en el programa Centro de Atención y Tratamiento de Infección de Transmisión sexual y VIH/sida, del Centro Materno Infantil San José de Villa El Salvador, de 2006 a 2010?

1.3. Hipótesis

Son muy frecuentes las reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad en el Centro de Atención y Tratamiento de Infección de Transmisión Sexual y VIH/sida, CATITSS.

1.4. Justificación

Esta investigación se lleva a cabo con el propósito de conocer las características de las reacciones adversas del fármaco que las produce. Los resultados servirán para conocer las características de las reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales (RAMA). Tales resultados servirán como base sustentatoria para la implementación de un sistema de seguimiento fármaco-terapéutico adecuado, a fin de brindar atención especializada a pacientes con diagnóstico de VIH en el programa CATITSS del Centro Materno Infantil San José que reciben tratamiento antirretroviral. Asimismo, prevenir y resolver la reacción adversa a medicamentos antirretrovirales para así mejorar la calidad de vida del paciente.

Al no encontrarse similares estudios, se realizará el presente trabajo de investigación para contribuir al conocimiento científico actual y así lograr mejorar el equipo de salud.

1.5. Objetivos generales y específicos

1.5.1. Objetivo general

Determinar las características de las reacciones adversas medicamentosas (RAM) en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad en el Programa Centro de Atención y Tratamiento de Infección de Transmisión Sexual y VIH/sida, CATITSS, del Centro Materno Infantil San José de Villa El Salvador, en el periodo 2006-2010.

1.5.2. Objetivos específicos

1. Determinar las características de las RAM en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad, según los órganos y sistemas afectados.
2. Determinar las características de las RAM en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad, según el tipo.
3. Determinar las características de las RAM en pacientes tratamiento antirretroviral de gran actividad, según la causalidad.
4. Determinar las características de las RAM en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad, según la gravedad.
5. Determinar las características de las RAM en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad, según clasificación ATC de los fármacos causantes.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. Antecedentes internacionales

Tikalia Fernanda Pozuelos López (Guatemala 2012) en su tesis descriptiva y retrospectiva *Farmacovigilancia del tratamiento con antirretrovirales en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt* (estudio retrospectivo de 2007 a 2011) buscó identificar las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que reciben tratamiento con antirretrovirales. El diseño de investigación fue de tipo descriptivo. Por otro lado, menciona en sus conclusiones que las reacciones adversas que obligaron al cambio de esquema antirretroviral fueron neuropatía periférica por efavirenz, lipodistrofia por lopinavir/ritonavir, anemia por zidovudina, entre otros; además, que el género masculino fue el más afectado. Cabe agregar que el esquema de primera línea presentó mayor cantidad de casos de efectos adversos³.

Guillent Palacios (Venezuela 2010) en su tesis *Influencia de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE) sobre los indicadores hemáticos en pacientes con VIH/sida*, en marzo de 2009 en el Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez tiene como objetivo determinar la influencia de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE) sobre los indicadores hemáticos en pacientes diagnosticados con infección por VIH/sida. El tipo de estudio que utilizó fue prospectivo, descriptivo, comparativo y de corte transversal; el diseño de investigación fue no experimental. El grupo etario más afectado fue (30-39 años); y el género, el femenino (72,34 %). Entre los parámetros de la serie roja, se

destacan los hematíes como los más afectados, con el 50,69 %, la anemia estuvo presente en el 51,38 % de pacientes que recibieron tratamiento con inhibidores de la proteasa⁴. Los doctores Roberto Larrea Fabra y María del Carmen Roque Acosta, para su artículo “Vigilancia farmacológica con el uso de los antirretrovirales” publicada en la Revista Cubana de Medicina, acudieron al Hospital Clínico Quirúrgico Cmte. Manuel Fajardo y estudiaron los casos de VIH positivos de Bojanala que acudieron a la Clínica del Sida de Rustenburg, entre mayo de 2004 y octubre de 2005. En este hospital se atendieron 4043 pacientes, de los cuales 2285 (56,5%) recibieron tratamiento múltiple antirretroviral. Se observaron efectos adversos menores, usualmente a corto plazo y transitorios, en el 45 % de los casos (1029 pacientes); toxicidad hematológica y hepática relevante potencialmente letal solo en 11 y 15 casos, respectivamente, con evolución satisfactoria después de su atención; se halló que la neurotoxicidad ligera o moderada fue frecuente (159 casos, 7 %); seis pacientes desarrollaron una grave reacción de hipersensibilidad, cinco de los cuales se recuperaron satisfactoriamente y solo uno falleció. Otras complicaciones a largo plazo, como la lipodistrofia y la acidosis láctica, se presentaron fortuitamente. Los doctores concluyeron que las reacciones adversas menores fueron frecuentes y que predominaron las neuropsiquiátricas y las gastrointestinales. La toxicidad letal aguda a los antirretrovirales fue baja por la vigilancia farmacológica⁵.

2.1.2. Antecedentes nacionales

Flor Nancy Merino Medina en su tesis *Incidencia de reacciones adversas medicamentosas en portadores de VIH según esquema, en el servicio de enfermedades transmisibles del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara* (enero 2008 a diciembre 2009) buscó como objetivo general determinar la incidencia de las principales RAM en pacientes VIH/sida con tratamiento antirretroviral durante el periodo enero 2008, diciembre 2009, para lo cual empleó metodología descriptiva retrospectiva. En la investigación se reportaron 91 % de reacciones adversas: 68 %, con lamivudina (3TC), seguida de zidovudina (AZT)

con 40 %; el tercer antirretroviral prescrito en las combinaciones de TARGA fue la nevirapina (NVP) que llegó a 30 %. En este estudio se indica que la dispepsia es una RAM que tuvo mayor manifestación en 90 % de los pacientes, seguido por cefalea, náuseas y vómitos. Mientras que la RAMs de mialgia, artralgia, anemia y confusión se manifestaron en menos del 50 % de los pacientes durante el estudio¹².

Elizabeth Vásquez cueva en su tesis *Reacciones adversas medicamentosas en pacientes seropositivos adultos del Programa de Tratamiento Antirretrovirales de Gran Actividad del Hospital María Auxiliadora* (de marzo a agosto de 2005) buscó como objetivo determinar el perfil de reacciones adversas medicamentosas en pacientes seropositivo adultos. Su tipo de estudio fue prospectivo, longitudinal y descriptivo. La incidencia de las reacciones adversas medicamentosas (RAM) en su investigación fue del 31 %, de las que el mayor número de reacciones adversas medicamentosas fue del sexo masculino, 70 %: el grupo etario de 30-35 años presentó 28 % de RAM. El esquema Naive I obtuvo 75 % de RAM, el sistema hematológico fue el que presentó más RAM con 42 % y, según la gravedad, 52 % fueron considerados como casos serios⁷.

De la Cruz Rivera Mayte, Palpa Z. M., en su tesis *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)*, llevado a cabo en el periodo 1997-2003, concluye que el mayor número de individuos (18,85 %) corresponde al rango comprendido entre 35 y 39 años; además, el porcentaje de varones (69,65 %) supera en poco más del doble el porcentaje de mujeres (30,35 %). El esquema A, que consiste en zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y efavirenz (EFV) o estavudina (D4T) implica mayor número de pacientes, el 50,80 % de la muestra de estudio. Se debe tomar en cuenta que el tratamiento farmacológico es gratuito para estos pacientes porque cuentan con derecho al seguro social¹³.

Carlos Manuel Revolle Robles en su trabajo de investigación *Factores asociados a falla en la adherencia de la terapia antirretroviral de gran actividad en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que acuden a consulta*

ambulatoria de infectología en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo de diciembre de 2012 a febrero de 2013, concluye que el fracaso al TARGA es el principal motivo que lleva al cambio de esquema de terapia antirretroviral. La RAM más importante fue la dislipidemia; la edad promedio, 38,8 años (22-80 años); 73 % fueron de sexo masculino y 17 % fueron mujeres¹⁴.

2.2. Base teórica

2.2.1. Farmacovigilancia

Historia

En junio de 1848, Hanna Greener de 15 años de edad, residente del noreste de Inglaterra, fue sometida a un procedimiento bajo anestesia general con cloroformo, el cual fue introducido un año antes dentro de la práctica clínica por James Simpson, profesor de atención del parto en Edimburgo. Estos hallazgos fueron subsecuentemente publicados en la revista de 1893 (Laporte 1993)^{3,24}.

En 1906, la Federación Nacional de Drogas y Alimentos fue aprobada. Este acto exigía que las drogas fueran puras y libres de contaminación, sin embargo, no tenían requerimientos de eficacia (Laporte 1993)³.

El evento histórico ocurrido con la talidomida estimuló el desarrollo de sistemas de reportes espontáneos de farmacovigilancia, así como cambios en la legislación de Europa, como el sistema de la tarjeta amarilla en el Reino Unido (en 1964) y la legislación para regular los medicamentos en el Reino Unido (ANMAT)³.

En 1998 se realizó el primer Consenso de Granada sobre PRM, en el que se definió este término y se estableció una clasificación de seis categorías. Tras la experiencia de su uso, se pudieron detectar algunos problemas de comprensión que llevaron a su actualización en el Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos (OMS 2004).

Definición

La farmacovigilancia es una actividad de salud Pública. Se define como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o de cualquier otro problema relacionado con ellos. Así, se ocupa de los efectos indeseados por los medicamentos o reacciones adversas medicamentosas (RAM)^{16,22,24}. El sistema es coordinado en el ámbito internacional por la OMS y funciona desde 1970. En la actualidad participan en el sistema más de 50 países alrededor del mundo (OMS)⁴.

En el Perú, desde 1987 se han realizado esfuerzos para implementar la farmacovigilancia^{22,4}.

El Ministerio de Salud a través del organismo regulador de medicamentos DIGEMID viene conduciendo las acciones de farmacovigilancia en el país. El Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia, grupo técnico asesor de la DIGEMID, es el encargado de diseñar estrategias para desarrollar el Sistema Peruano de Fármacovigilancia¹⁶.

Objetivos de la farmacovigilancia

- **Objetivo general**

Contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos.

- **Objetivos específicos**

- Detectar oportunamente las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento, especialmente las nuevas e inesperadas, y las interacciones de los medicamentos que se utilizan en el país.

Detección del aumento de frecuencia de reacciones adversas (conocidas) y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.

- Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar principalmente la regulación y prescripción de medicamentos.

2.2.2. Reacción adversa medicamentosa (RAM)

Definición de reacción adversa medicamentosa

Una reacción adversa a un medicamento se define como cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco en las dosis normales utilizadas en la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de alguna función fisiológica (OMS). También es definida como una respuesta a un medicamento que es inesperada, no intencional y que ocurre a dosis terapéuticas de los medicamentos usados en profilaxis, diagnóstico o terapia de una enfermedad, o para lograr modificaciones de funciones fisiológicas (Leopardi 2009)^{6,7,8}.

Las reacciones adversas a medicamentos, además de influir negativamente en la evolución de los pacientes, también generan un aumento significativo en los costos de los servicios de salud, principalmente en términos de estancia hospitalaria, exámenes paraclínicos, medicamentos y costos indirectos (Velásquez 2004)^{3,9,10}.

Según la FDA (The Food and Drug Administración), se considera como reacción adversa “cualquier experiencia no deseada asociada al uso de un medicamento, que se considere o no directamente relacionado con él, incluye por tanto, cualquier efecto colateral, daño, toxicidad o reacción de hipersensibilidad, o fallo de la reacción farmacológica esperada^{1,12}.

Clasificación de RAM

- **Reacción adversa a un medicamento según su mecanismo de producción^{8,12}**

Las reacciones adversas a los medicamentos se producen por mecanismos farmacocinéticos, farmacodinámicos y farmacogenéticos, por ejemplo:

- Sobredosis relativa. El fármaco se administra en las dosis requeridas, pero a pesar de ello sus concentraciones plasmáticas son superiores a las habituales. Las alteraciones en los procesos farmacocinéticos suelen estar presentes en estas situaciones (Programa Desarrollo de Servicios de Salud 1992)³.
- Efectos colaterales. Forman parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero su manifestación resulta indeseable en un momento determinado de su aplicación (Programa Desarrollo de Servicios de Salud 1992)³.
- Efectos secundarios. Surgen como consecuencia de la acción fundamental, pero no forman parte inherente de ella (Programa Desarrollo de Servicios de Salud 1992)³.
- Idiosincrasia. Respuesta atípica que ciertos individuos tienen frente a un fármaco en su primera administración. Está genéticamente determinada y muy relacionada con deficiencias enzimáticas (Programa Desarrollo de Servicios de Salud 1992)³.
- Hipersensibilidad. Para su producción, es necesaria la sensibilización previa del individuo y la mediación de algún mecanismo inmunitario. Por tanto, es necesaria la noción del contacto previo. Se trata de reacciones de intensidad claramente no relacionada con la dosis administrada y, en general, se clasifican en cuatro grupos según los criterios de Gell y Coombs¹:

Tipo 1, o reacciones de hipersensibilidad inmediata al alérgeno (el medicamento). Interacciona con anticuerpos del Ig E, que se encuentran en la superficie de los basófilos y mastocitos. Estos determinan la liberación de mediadores químicos, tales como la histamina, la sustancia de reacción lenta de anafilaxia (leucotrienos), las cininas y las prostaglandina, los que producen vasodilatación capilar, contracción del músculo liso y edema. Una reacción de tipo 1 puede limitarse a producir eritema y pápulas cutáneas o, por el contrario, resultar en una reacción anafiláctica sistémica con amenaza para la vida del paciente (caracterizada por *shock* y/o broncoconstricción), asma o edema angioneurótico.

Tipo 2. Consiste en reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células (por ejemplo: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). Cuando algunos medicamentos se unen con las proteínas plasmáticas de la superficie celular constituyen un antígeno completo contra el cual se forma un anticuerpo. Posteriormente, pueden producirse reacciones antígeno-anticuerpo con fijación del complemento contra el cual se forma un anticuerpo.

Tipo 3. Son reacciones de complejo inmunológico tóxico y ocurren cuando complejos antígeno-anticuerpo se depositan en órganos de tejido blanco. Cuando ocurre esto, se activa el sistema de complemento y se produce daño tisular mediante la liberación de enzimas lisosomales. Este mecanismo puede producir glomérulo nefritis, enfermedades del colágeno y vasculitis cutánea.

Tipo 4 con mediación celular. Resulta de una interacción directa entre un alérgeno (el medicamento) y linfocitos sensibilizados, de modo que se produce la liberación de linfoquininas. La mayoría de los casos de eczema y dermatitis por contacto son reacciones mediadas por células.

- **La reacción adversa a un medicamento según la dosis**^{15,16,18}
 - Reacciones dosis dependientes. Son efectos farmacológicos aumentados o exagerados a un fármaco administrado en las dosis habituales. Pueden ser debidas a un efecto colateral, una interacción medicamentosa, un efecto citotóxico o simplemente por extensión de un efecto farmacológico debido a una sobredosis relativa, cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinámicas. El 75 % de las reacciones adversas a medicamentos son dosis dependientes (Programa Desarrollo de Servicios de Salud 1992)^{1,3}.
 - Reacciones dosis independientes. Estas reacciones son menos comunes (menos del 5 % de los casos) y se deben a un incremento en la susceptibilidad del paciente. La reacción adversa se manifiesta como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente a los medicamentos y puede ser causada por una variante farmacogenética o una alergia.

- **La reacción adversa a un medicamento, según la gravedad**^{15,16,18}

Se han establecido categorías según la información que se disponga en la notificación.

 - No seria. Manifestaciones clínicas poco significativas y de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante o que no ameritan suspensión de tratamiento.
 - Seria. Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata de la vida del paciente, pero que requieren medidas terapéuticas o la suspensión del tratamiento.
 - Grave. Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, ocasionan incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

- **Las reacciones, según tipo (Ministerio de Salud)^{15,16,18}**

Desde el punto de vista farmacológico y clínico, Rawlins, Thompson y otros han clasificado las reacciones adversas en dos tipos.

- Las reacciones de Tipo A (del inglés *augmented*). Las que tienen relación con el mecanismo de acción del fármaco son generalmente predecibles, se manifiestan con una frecuencia relativamente elevada y solo en raras ocasiones evolucionan de forma grave. Su aparición está relacionada con dosis o concentraciones plasmáticas elevadas y son predecibles y en parte prevenibles^{6,7}.
- Las reacciones de Tipo B (del inglés *bizarre*). Se deben a causas inmunológicas y farmacocinéticas. Su aparición no está relacionada con la dosis. Son las que se caracterizan por no poder predecirse, tener una incidencia muy baja y ser, en la mayoría de los casos, muy graves e incluso de desenlace fatal.

Las reacciones de tipo A son tres veces más frecuentes que las reacciones de tipo B y las causas de ambas pueden ser de carácter farmacéutico, farmacocinético o farmacodinámico^{6,7}.

Page y Colb adicionan los siguientes tipos^{6,7}:

- Las reacciones de tipo C (del inglés *chronic*). Serían las asociadas a tratamientos prolongados o a largo plazo por tratamientos continuos, como la discinesia tardía por neurolepticos.
- Las reacciones del tipo D (del inglés *delayed*). Efectos diferidos, como los retardados. Se encuentran la mutagénesis, inmunotoxicidad, carcinogénesis y teratogénesis.
- Las reacciones de tipo E (del inglés *end of treatment*), como los síndromes de abstinencia y los efectos de rebote al suprimir bruscamente la medicación.

Edwards & Aronson adicionan un tipo más a esta clasificación.

- Las reacciones de tipo F. Algunos autores le designan la letra F (del término *foreign*) y definen este tipo de RAM como el causado por agentes ajenos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas, contaminantes)^{6,7}.
- **La reacción adversa a un medicamento según la causalidad^{15,16,18}**

La probabilidad de que un evento adverso esté asociado con la administración de un medicamento en particular se clasifica en las siguientes categorías:

- RAM probada definida. Se confirma por la mejoría del paciente al suspender el medicamento y cuando reaparecen los síntomas después de administrarlo, asimismo, porque no se puede explicar por las características propias de la enfermedad del paciente^{1,3,4}.
- RAM probable. Se confirma cuando se suspende el fármaco, pero no después de readministrarlo. No se puede explicar por las características propias de la enfermedad del paciente^{1,4}.
- RAM posible. Muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento. Puede o no seguir un patrón de respuestas conocidas, pero que se pueden explicar por las características de la enfermedad del paciente^{1,4}.
- RAM dudosa. Probablemente está más asociada a otros factores que al medicamento implicado^{1,4}.

- **Las RAM relacionadas al compromiso de órganos y sistemas**

La clasificación de las manifestaciones clínicas se encuentra codificada con los códigos del *Diccionario de reacciones adversas*, de la OMS, el cual se consulta directamente desde el programa. Asimismo, se especifica la fecha de inicio y final de cada una de ellas. Cada manifestación clínica se encuentra relacionada con el órgano-sistema afectado^{12,15}.

- Alteraciones en la piel y anexos
- Alteraciones en el sistema musculoesquelético
- Alteraciones en el sistema nervioso central y periférico
- Alteraciones en el sistema nervioso autónomo
- Alteraciones visuales.
- Alteraciones del oído, función auditiva y vestibular
- Alteraciones psiquiátricas
- Alteraciones del sistema gastrointestinal
- Alteraciones en el sistema hepático y biliar
- Alteraciones endocrinológicas
- Alteraciones cardiovasculares
- Alteraciones en el sistema respiratorio
- Alteraciones hematológicas
- Alteraciones en el sistema reproductor
- Alteraciones en el sistema urinario
- Alteraciones fetales, neonatales y de la infancia
- Alteraciones del cuerpo en general
- Alteraciones en el sitio de aplicación

2.2.3. Factores que predisponen RAM

No todas las personas presentan la misma predisposición a una reacción adversa medicamentosa. Por eso, muchas veces es importante preverlas. En otras ocasiones, puede detectarse algún factor de riesgo que puede llevar a pensar en dicha probabilidad. Entre ellos podemos citar los siguientes^{12,16}:

- **Factores dependientes del fármaco**
 - Farmacocinética
 - Formulación
 - Dosis
 - Vía de administración

- Velocidad de administración
- Polimedicación

Un hallazgo consistente es saber que pacientes que reciben una terapia con múltiples medicamentos tienen mayor probabilidad de desarrollar reacciones adversas. Esto puede deberse al riesgo adicional asociado al hecho de recibir varios medicamentos o a posibles interacciones entre los medicamentos.

- **Factores dependientes del paciente**^{12,15}
 - Fisiológicos: edad, sexo, embarazo, desnutrición
 - Patológicos: enfermedades concomitantes
 - Predisposición alérgica
 - Predisposición genética

2.2.4. Evaluación de causalidad, según DIGEMID

En un intento por formalizar la evaluación de la causalidad de las reacciones adversas a los medicamentos, se han desarrollado varios algoritmos con diversos grados de complejidad; estos algoritmos están constituidos por un cuestionario que analiza sistemáticamente los diferentes factores que se deben evaluar para establecer una asociación causal entre los medicamentos y las reacciones adversas observadas. Asimismo, estos algoritmos son útiles para unificar criterios de diferentes evaluadores que trabajan en el mismo centro de farmacovigilancia o cuando se deba intercambiar información con organismos similares, entre ellos el de Karch Lasagna modificado por Naranjo *et al.*, el cual categoriza las reacciones adversas de la siguiente manera^{12,15}:

- **Probada.** Una reacción que muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento o en la que los niveles del medicamento han sido determinados en los líquidos o tejidos corporales muestra un patrón de respuesta que se asocia al medicamento sospechoso.

Esta se confirma mediante mejoría al suspender el medicamento y reaparición después de la readministración del medicamento.

- **RAM probable.** Una reacción que muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento; muestra un patrón de respuesta conocido; se confirma al suspender el medicamento y que no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente y no se ha podido readministrar el medicamento.
- **RAM posible.** Una reacción que muestra una relación temporal razonable puede o no seguir un patrón de respuesta conocido, pero que se puede explicar por las características del estado clínico del paciente.
- **RAM dudosa.** El evento está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento implicado.

2.2.5. Métodos para detectar el RAM

Las estrategias que se emplean más para estudiar o conocer reacciones adversas a medicamentos son las siguientes:

- **Notificación espontánea.** La notificación espontánea es un método muy activo que consiste en la recopilación diaria de información clínica de los pacientes de un hospital. Así, se registran los efectos adversos que pueden ser interpretados como inducidos por medicamentos o por todos los eventos que suceden (aunque aparentemente no se correspondan los medicamentos con su correspondiente análisis y evaluación, se relacionan los eventos con la medicación a la que el enfermo estaba expuesto)^{12,16}.

- **Vigilancia intensiva.** Consiste en la recopilación diaria de información clínica de los pacientes que ingresan a las salas de hospitalización, mediante entrevistas. Se registran los efectos adversos que pueden ser interpretados como inducidos por medicamentos o por los eventos que les suceden (aunque aparentemente no están relacionados con los medicamentos) y su correspondiente análisis y evaluación^{12,16}.
- **Estudio de caso control.** Es un estudio epidemiológico observacional. Si bien es retrospectivo, es útil porque sugiere hipótesis sobre una posible relación causa-efecto entre un medicamento y una reacción adversa. El uso relativo del medicamento en cuestión se compara con los casos sospechosos, si el paciente presenta una reacción adversa, y con un grupo control de sujetos adecuadamente pareados que no presentan dicha reacción adversa^{12,16}.
- **Estudios de cohorte.** En estos estudios se selecciona y controla a un grupo de individuos expuestos al fármaco durante un periodo de tiempo con el fin de evaluar la incidencia de reacciones adversas, y se les compara con otro grupo que no toman el fármaco (que sirve de control) respecto también a la incidencia de efectos adversos en los dos grupos. Estos estudios son caros y difíciles, porque se deben estudiar poblaciones grandes si se quiere determinar la frecuencia de esta clase de reacciones adversas raras, pero graves^{12,16,17}.
- **Ensayos clínicos.** Son los únicos métodos experimentales que, al controlar todos los factores de confusión, permiten comparar dos poblaciones que se diferencian solamente en la exposición al medicamento. Por tanto, son los únicos que pueden demostrar estadísticamente una relación de causalidad. De hecho, hay estudios, como los de los efectos teratógenos, que no pueden realizarse mediante ensayos clínicos^{12,16,17}.

2.3. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

El sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) es una enfermedad causada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Este es un lentivirus (de la familia Retroviridae) causante del sida. Daña o destruye las células del sistema inmune de la persona, de modo que interfiere en la capacidad del cuerpo de luchar efectivamente contra los virus, bacterias y hongos que causan la enfermedad. La infección por VIH ocasiona que la persona sea más susceptible a infecciones que normalmente el cuerpo humano puede resistir, como la neumonía, la meningitis y cierto tipo de cáncer. El virus y la infección son conocidas como VIH. El término *sida* es utilizado para catalogar las etapas tardías de la infección por el virus del VIH; pero ambos términos, VIH y sida, se refieren a la misma enfermedad^{1,15}.

Desde 1981 se detectaron casos sorprendentes de infección por *Pneumocystisjiroveci* (entonces designado *Pneumocystiscarinii*), un hongo emparentado con las formas originales de los *Ascomycetes*, conocidos por infectar a pacientes gravemente inmunodeprimidos^{3,27}. Inicialmente, se observó un grupo de casos semejantes en los que estaban implicados varones homosexuales y en los que aparecía a la vez infección por citomegalovirus y candidiasis. Por ello, primero se pensó que la causa debía estar ligada a prácticas comunes entre la población homosexual masculina³.

En el Perú se inició desde 1983. La epidemia se ha convertido en un problema acuciante dadas las características y tendencias que va mostrando: son cada vez más los casos de personas que se infectan a una menor edad y cada vez son más las mujeres infectadas, hecho que revela la realidad heterosexual de la epidemia. Adicionalmente, la mayor frecuencia de casos se presenta en las ciudades más pobladas del país, las que muestran mayor vulnerabilidad y dificultades para el control de la epidemia.



Fig.1. Lesión en la piel de un paciente con sida (sarcoma de Kaposi).

Fuente: <http://www.google.com.pe/curlseti.cl/enfermedades/vih/.cronica.com.mx>

2.3.1. Estructura y genoma del VIH

El VIH comparte con los retrovirus las características esenciales de esa familia. El virión contiene información genética bajo la forma de ácido ribonucleico (ARN), protegido por una envoltura de membrana. Los retrovirus insertan su información genética en las células hospedadoras por acción de la transcriptasa inversa³¹.

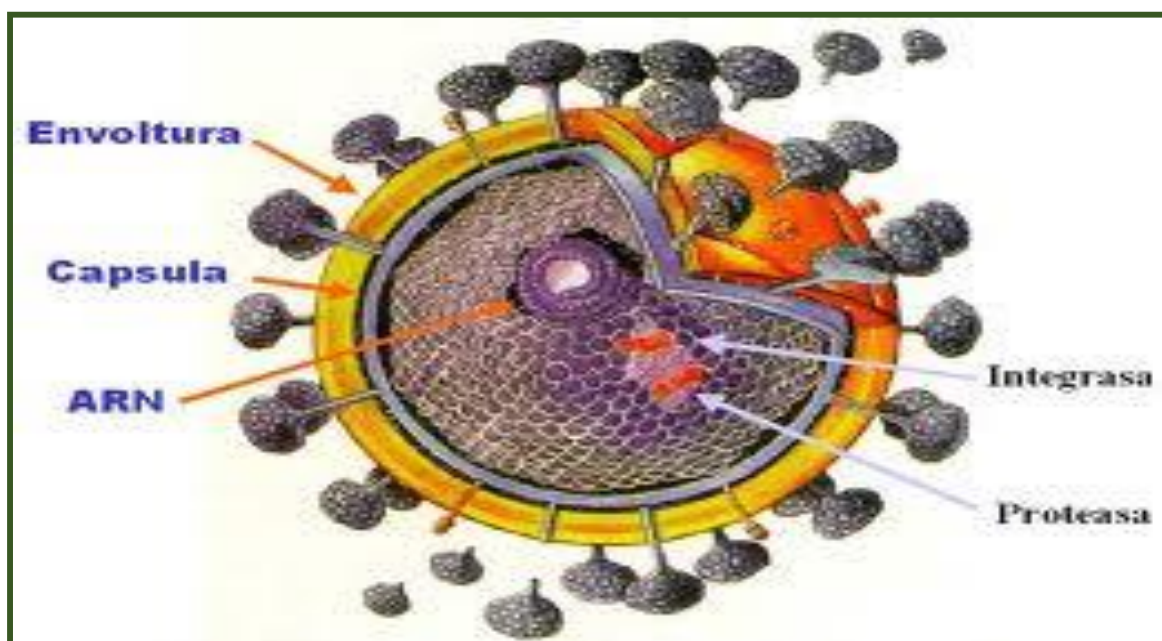


Fig. 2. Estructura y genoma del VIH.

Fuente: <http://www.google.com.pe/urlseti.cl.enfermedades/vih/.cronica.com.mx>.

2.3.2. Ciclo de replicación

Las células que el VIH invade son esencialmente los linfocitos T CD4+. El virus está presente en numerosos líquidos del organismo, en particular, la sangre y las secreciones genitales. Sin embargo, el virus gana. El número de células CD4 disminuye progresivamente y la persona sufre de inmunodeficiencia²⁶.

La replicación del virus se desarrolla en las siguientes etapas²⁶:

- Acoplamiento, unión al correceptor y fusión. En su cubierta, el VIH tiene proteínas que son atraídas con fuerza hacia el receptor CD4 que se encuentra en la superficie de un linfocito-T CD4 (o cooperante) o de las otras células inmunitarias enumeradas anteriormente. El VIH se une al receptor CD4 y activa otras proteínas presentes en la membrana de la célula (denominadas correceptores, como el CCR5 o el CXCR4) que permiten que ambas superficies se fusionen. Después de la fusión, el VIH libera su material genético (ARN) dentro de la célula diana.

- Transcripción inversa. El material genético del VIH es ARN, pero para poder actuar sobre la célula primero tiene que ser convertido en ADN. La proteína viral, denominada transcriptasa inversa, se encarga de convertir la cadena simple de ARN vírico en una cadena doble de ADN. Este nuevo ADN se llamará ADN proviral o provirus.
- Integración. El ADN del VIH (proviral) es conducido al núcleo de la célula ocupada, donde una enzima viral (llamada integrasa) se encarga de “incorporar” el ADN vírico dentro del propio ADN de la célula. A partir de ese momento, cuando la célula produce nuevas proteínas, también comienza a producir nuevas copias del VIH.
- Transcripción. Cuando la célula diana recibe una señal para volverse activa, el provirus comienza a utilizar una proteína celular, llamada polimerasa, para crear copias del material genético del VIH. Como el ADN no puede abandonar el núcleo de la célula, el material genético se transcribe a ARN, que sí puede atravesar las paredes del núcleo celular. El ARN sirve como patrón para la formación de cadenas largas de proteínas del VIH.
- Traducción. Proteínas tempranas: enzimas y otras proteínas para la replicación. Proteínas tardías: proteínas estructurales.
- Replicación. El virus RNA se replica a partir de una plantilla de RNA, pero precisa una RNA polimerasa codificada.
- Ensamblaje. Una vez generadas las cadenas de proteínas virales, otra enzima del VIH (llamada proteasa) actúa como una tijera dividiendo dichas cadenas en pequeñas proteínas individuales que pueden cumplir varias funciones.
- Gemación. El nuevo virus ensamblado “brota” de la célula y, al desprenderse, se lleva consigo parte de la envoltura exterior de esta (la membrana celular).

2.3.3. Factores de riesgo

Hay diferentes formas de contagiarse del VIH, entre las que se encuentran las siguientes:

- Transmisión sexual. A través de laceraciones o pequeñas lesiones en el recto o vagina durante la actividad sexual (contacto sexual sin protección).
- Transmisión a través de sangre infectada. Es una forma de transmisión a través de jeringas contaminadas que se da por la utilización de drogas intravenosas o a través de los servicios sanitarios. Ocurre en el caso de los hemofílicos que han recibido una transfusión de sangre contaminada o productos contaminados derivados de la sangre.
- Transmisión de madre a hijo (perinatal). La transmisión puede ocurrir durante las últimas semanas del embarazo, durante el parto o al amamantar al bebé. De estas situaciones, el parto es la más problemática.

2.3.4. Signos y síntomas del VIH/sida

Los síntomas de la infección con VIH y sida varían dependiendo de la fase de la infección. Cuando una persona se infecta con VIH, puede no presentar síntomas, aunque es común que desarrolle un síndrome gripal de dos a seis semanas después de infectarse. Estos síntomas se pueden confundir con otras enfermedades y la persona puede no sospechar que esté infectada con el VIH.

Sin embargo, aún si la persona no tiene síntomas, puede transmitir el virus a otros. La persona infectada con el virus del VIH puede permanecer sin síntomas de 8 a 9 años. Durante este tiempo, el virus continúa multiplicándose y construyendo células.

Existen pruebas que se pueden realizar para observar la disminución del número de estas células en la sangre. Las personas infectadas con el VIH pueden desarrollar infecciones leves o síntomas como los siguientes^{15, 16, 26}:

- Diarrea
- Pérdida de peso
- Fiebre
- Nódulos linfáticos inflamados
- Tos y dificultad para respirar

Cuando se desarrolla el sida, la persona tiene una cuenta de linfocitos CD4 de 200 o menor (lo normal es de 600 a 1000) y es susceptible a infecciones oportunistas. Los signos y síntomas de algunas de estas infecciones incluyen los siguientes^{15,16,26}:

- Sudoración nocturna
- Escalofríos y fiebre por semanas
- Tos seca y dificultad para respirar
- Diarrea crónica
- Lesiones blancas en la lengua y boca
- Dolor de cabeza
- Visión alterada
- Pérdida de peso

2.3.5. Diagnóstico del VIH/sida

La infección por VIH se diagnostica detectando anticuerpos para el virus en la sangre. Cabe aclarar que las pruebas del VIH no son totalmente seguras después de la infección, ya que el cuerpo se tarda algunas semanas para desarrollar estos anticuerpos (de seis a doce semanas). A la persona se le pedirá una prueba en sangre llamada prueba de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Esta prueba debe repetirse si da positivo. Si la prueba es positiva de nuevo, se practica otra prueba llamada Western Blot para confirmarla. La prueba de Western Blot confirma la presencia de las proteínas VIH en la sangre.

La prueba de Western Blot es importante para evitar falsos positivos. En consecuencia, la persona recibirá un diagnóstico de VIH solamente si las tres pruebas son positivas. La prueba diagnóstica dirigida al VIH tiene una especificidad del 99 % y una sensibilidad del 99 %. Por otro lado, si a la persona se le diagnostica sida, el médico pedirá una prueba de carga viral en sangre. Esta mide la cantidad de virus en la sangre^{16,17}.

2.3.6. Tratamiento

Existen numerosos fármacos dirigidos a evitar tanto la infección como la progresión del ciclo vital del virus. Dichos fármacos se clasifican, según la proteína a la que van dirigidos (esto es, el paso replicativo que inhiben en su uso). En general, y dada la alta tasa de resistencias, está indicado el uso combinado de fármacos de diferentes grupos (politerapia), lo que se viene llamando TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad¹⁸.

2.3.7. Autocuidado

Es posible prevenir la infección. Esto significa leer sobre el sida y aprender a evitar comportamientos que son de alto riesgo para contraer el VIH.

Algunas medidas para prevenir el contagio con el VIH son las siguientes^{15,18}:

- Aprender sobre el VIH y cómo se transmite.
- Conocer si su pareja sexual es VIH positivo o no.
- Utilizar condón o preservativo en todas las relaciones sexuales.
- Utilizar jeringas limpias si se inyecta drogas intravenosas.
- Realizarse pruebas de detección.

2.4. Programa de Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad, según MINSA

El creciente número de tratamientos contra el VIH y la rápida evolución de la información han hecho que las decisiones terapéuticas requieran de un entendimiento mutuo entre el paciente y el proveedor de cuidado de salud en cuanto a los beneficios y riesgos del tratamiento^{1,11}.

Características ideales de un régimen antirretroviral

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

Objetivos del tratamiento antirretroviral

- Disminuir la carga viral a niveles indetectables.
- Disminuir la frecuencia de infecciones oportunistas.
- Disminuir la mortalidad y aumentar la supervivencia.
- Mejorar la calidad de vida de las personas que viven con el VIH.
- Disminuir la aparición de cepas resistentes.
- Disminuir la transmisión de la infección del VIH.

2.4.1. Medicamentos antirretrovirales

Los antirretrovirales son un grupo creciente de fármacos que inhiben la replicación del VIH por distintos mecanismos.

Actualmente existen más de 20 medicamentos antirretrovirales aprobados para el uso en pacientes con infección por VIH, y varios más están a punto de ser aprobados.

Tabla 1. Medicamentos antirretrovirales aprobados por la FDA

Clase	Mecanismo de acción	Medicamentos
INTR	Estos fármacos son fosforilados transformándose en metabolitos activos análogos de los nucleótidos naturales, que se incorporan en la cadena de ADN que la transcriptasa inversa está construyendo. Una vez incorporados en la cadena de ADN impiden la incorporación del siguiente nucleósido, deteniendo el crecimiento de la cadena, frenando así la replicación viral en este punto.	Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Didanosina (ddI) Estavudina (d4T) Abacavir (ABC) Emtricitabina(FTC) Tenofovir (TDF) Zalcitabina (ddC)
INNTR	Inhiben directamente a la transcriptasa inversa uniéndose a la enzima de una manera no competitiva impidiendo que la transcriptasa pueda actuar formando una cadena de ADN	Nevirapina (NVP) Efavirenz (EFV) Delavirdina (DLV)
IP	Los inhibidores de la proteasa actúan como péptidos y simulando ser el sustrato de la enzima se unen al sitio activo, impidiendo que procese los polipéptidos virales. Al no ser procesadas las poliproteínas virales las partículas que se forman no serán infectivas.	Lopinavir(LPV) Ritonavir(RTV) Amprenavir(APV) Atazanavir(ATV) Fosamprenavir Indinavir(IDV) Nelfinavir(NFV) Saquinavir(SQV)
Inhibidores de Fusión	Los inhibidores de Fusión actúan sobre la superficie celular antes de que el VIH penetre en la célula y comience su proceso de replicación	Enfuvirtide

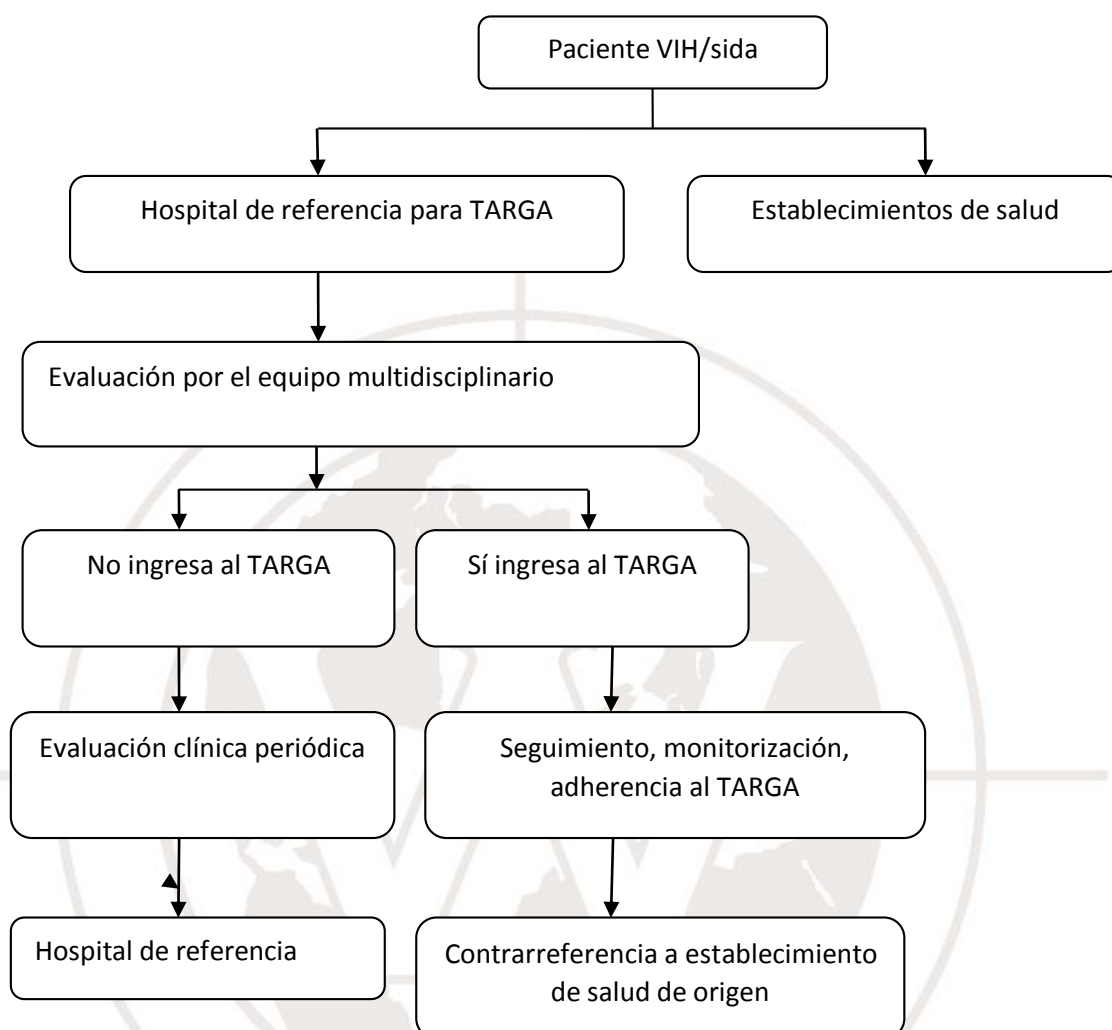
Leyenda:

ITRN: inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos.

ITRNN: inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos.

IP: Inhibidores de proteasa.

2.4.2. Flujograma para el ingreso al TARGA según MINSa



Fuente: Ministerio de Salud DIGEMID-CENAFIM/ESN PC ITS-VIH/sida-2004

2.4.3. Indicaciones del tratamiento antirretroviral

Se realizará una evaluación basal. La decisión de iniciar TARGA se fundamenta en la evaluación clínica, virológica, e inmunológica por parte del médico especialista en enfermedades infecciosas y tropicales o en medicina interna.

- **Pacientes asintomáticos:** en general todos los pacientes asintomáticos con recuentos de linfocitos TCD4 por debajo de 500/mm³ o con carga viral mayor de 10.000 copias deben recibir tratamiento.
- **Pacientes sintomáticos:** todos deben recibir tratamiento antirretroviral, independientemente de los valores de linfocitos TCD4 y de los niveles de carga viral.

2.4.4. Esquemas del tratamiento antirretroviral

Al iniciar un tratamiento antirretroviral, se deberá indicar el régimen más potente, que en la actualidad se logra con la combinación de un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo a los nucleósidos (ITNN) más un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo a los nucleósidos (ITNN) con un inhibidor de proteasa (IP).

Tabla 2. Esquema de tratamiento antirretroviral de gran actividad del MINSA

Condición previa	Condición clínica	Recuento de CD4 y carga viral	Esquema
Nunca antes tratado.	<u>Grupo A</u> Asintomático	CD4 mayor o igual a 200 cel/mm ³ y CV mayor de 55.000 copias/ml, o CD4 mayor o igual a 100 cel/mm ³ por año.	AZT+3TC+NVP o AZT+3TC+EFV
	<u>Grupo B</u> Asintomático o sintomático	CD4 menor de 200 cel/mm ³ y/o CV mayor de 55.000 copias/ml.	(*)

Fuente: Ministerio de Salud DIGEMID-CENAFIM/ESNPCITS-VIH/sida-2004

Considerar “nunca antes tratado” a cualquier paciente que jamás haya recibido antirretrovirales o que los recibió por un periodo no mayor de 30 días.

AZT = zidovudina, NVP = nevirapina, d4T = estavudina

3TC = lamivudina, EFV = efavirenz, DDI = didanosina

En los casos de pacientes con anemia moderada o severa antes o durante el tratamiento se utilizará d4T o DDI en lugar de AZT.

Según revisión de las guías y consensos de los países en el ámbito internacional, basados en estudios publicados, un esquema importante que se debe considerar contiene la asociación de atazanavir/ritonavir.

Tabla 3. Esquema de tratamiento antirretroviral de gran actividad del Hospital CMI San José

Tipo de paciente	Esquema de tratamiento	Dosis
Esquema I	Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Nevirapina (NVP)	1 x 300 mg comp. 2 veces al día 1 x 150 mg comp. 2 veces al día 1 x 200 mg comp. 2 veces al día
Esquema I	Estavudina (D4T) Lamivudina (3TC) Nevirapina (NVP)	1 x 40 mg cap. 2 veces al día 1 x 150 mg comp. 2 veces al día 1 x 200 mg comp. 2 veces al día
Esquema I	Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Efavirenz (EFV)	1 x 300 mg comp. 2 veces al día 1 x 150 mg comp. 2 veces al día 1 x 600 mg comp. 1 vez al día
Esquema Especial	Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Lopinavir/ Ritonavir(LPV/R)	2 x 300 mg comp. 2 veces al día 1 x 150 mg comp. 2 veces al día 3 x 133,3 mg / 33,3 mg comp. 2 veces al día / 6 x 100 mg cap. 2 veces al día
Esquema especial	Abacavir(ABC) Lamivudina (3TC) Nevirapina (NVP)	1 x 300 mg comp. 2 veces al día 1 x 150 mg comp. 2 veces al día 1 x 200 mg comp. 2 veces al día
Esquema especial	Lamivudina (3TC) Estavudina (D4T) Lopinavir/ Ritonavir (LPV/R)	1 x 150 mg comp.2 veces al día 1 x 400 mg comp.2 veces al día 3 x 133,3 mg / 33,3 mg comp. 2 veces al día / 6 x 100 mg cap. 2 veces al día
Rescatell	Abacavir (ABC) Didanosina (DDI) Lopinavir/ Ritonavir	1 x 300 mg comp. 2 veces al día 1 x 4000 mg comp.1 veces al día 3 x 133,3 mg / 33,3 mg comp. 2 veces

	(LPV/R)	
Rescatell	Efavirenz (EFV)	1 x 600 mg comp. 1 veces al día
	Lamivudina (3TC)	1 x 150 mg comp. 2 veces al día
	Estavudina (D4T)	1 x 400 mg comp. 2 veces al día

Fuente: Ministerio de salud DIGEMID-CENAFIM/ESN PC ITS-VIH/sida-2008.

2.4.5. Necesidades de cambio del esquema terapéutico

La decisión de cuándo cambiar el régimen terapéutico debe llevarse a cabo con precaución y teniendo en cuenta diversos factores complejos como son la historia clínica y los exámenes físicos recientes; los niveles plasmáticos del ARN del VIH, que se han hecho en dos ocasiones diferentes; el recuento absoluto de células T CD4 y los cambios de dichos cálculos. Además, las opciones terapéuticas restantes tomando en consideración la potencia, los posibles patrones de resistencia a los tratamientos previos y la posibilidad de que el paciente ha de cumplir o tolerar el tratamiento. Hay diversos motivos para considerar un cambio en la terapia antirretroviral²⁷.

2.4.6. Consideraciones para el cambio de tratamiento

Como norma general hay que evitar añadir un solo fármaco. Se recomienda introducir un mínimo de dos fármacos que el paciente no haya recibido antes. La nueva combinación debe ser sinérgica o aditiva y los fármacos introducidos no deben presentar resistencia cruzada ni toxicidad superpuesta con los utilizados anteriormente. Deberá indicarse un nuevo ITRN más un ITRNN e IP, y completar la posibilidad de que el régimen incluya al menos un fármaco que alcance niveles terapéuticos en el SNC (zidovudina, estavudina o nevirapina)²⁷.

2.4.7. Terapia de rescate

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

Tabla 4. Terapias de rescate

Condición para el tratamiento de rescate	Esquemas
Falla o fracaso al tratamiento previo.	I rescate: LPV/RTV + INTR no usado antes.
	II rescate: AZT/RTV* o SQV/RTV + INTR no usado previamente.

SQV= saquinavir ddl = didanosina

RTV = ritonavir LPV= lopinavir

d4T = estaduvina 3TC= lamivudina

(*) Presentación de dosis única

Indicado para los pacientes que cumplan los criterios de cambio de terapia, según revisión de las guías y consensos de los países en el ámbito internacional basados en estudios publicados. Un esquema importante para tomar en consideración contiene la asociación de atazanavir/ritonavir.

2.4.8. Hospitales con tratamiento antirretroviral de gran actividad

DISA Lima ciudad:

- Hospital Nacional 2 de Mayo
- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
- Hospital Nacional Arzobispo Loayza

DISA Lima Norte:

- Hospital Nacional Cayetano Heredia
- Hospital Nacional Sergio Bernales

DISA Lima Sur:

- Hospital de Apoyo María Auxiliadora

DISA Lima Este:

- Hospital Nacional Hipólito Unanue

DISA Callao:

- Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión
- Hospital de Apoyo San José

2.4.9. Centros con tratamiento antirretroviral de gran actividad**DISA Lima Sur:**

- **Microred San José**
 - Centro Materno Infantil San José
- **Microred Juan Pablo II**
 - Centro Materno Infantil Juan Pablo II
- **Microred César López Silva**
 - Centro Materno Infantil César López Silva
- **Microred San Martín de Porres**
 - Centro Materno San Martín de Porres

Nota. En el Perú existen centros autorizados, uno de ellos es el CATITSS. El único centro como periferia que inicia y practica cambio de esquema de tratamiento antirretroviral es el Centro Materno Infantil San José. Los demás centros solo son continuadores del tratamiento antirretroviral. El paciente inicia tratamiento en el CATITSS, que cuenta con un equipo de trabajo multidisciplinario compuesto del médico infectólogo, médico general, una asistente social, una psicóloga, una licenciada en enfermería, dos técnicos en enfermería, tres consejeros de pares para pacientes que vive con VIH/sida (PVVS).

En dicho centro se encuentra el servicio de laboratorio especializado, donde personal exclusivo para el CATITSS se encarga de la toma de muestra de sangre que se requiera para los CD4, CV, prueba de Elisa, pruebas rápidas, Western Blot, exámenes basales, etc.

2.4.10. Reacciones adversas a la terapia antirretroviral de gran actividad

Los efectos adversos han sido reportados con el uso de casi todos los antirretrovirales. En consecuencia, representan una de las condiciones por las cuales se cambian los esquemas de tratamiento y por las que se observa poca adherencia de los pacientes^{16,34}.

En la actualidad, es un verdadero reto saber diferenciar entre las consecuencias de la infección por el VIH y la toxicidad que ocasionan las drogas usadas en su tratamiento. Se distinguen las siguientes:

- Toxicidad mitocondrial. Incluye acidosis láctica, hepatotoxicidad, pancreatitis y neuropatía periférica.
- Anormalidades metabólicas. Predistribución grasa y cambios en la composición corporal, hiperlipidemia, hiperglicemia, resistencia a la insulina, osteopenia, osteoporosis y osteonecrosis.
- Eventos hematológicos adversos. Anemia, neutropenia, trombocitopenia.
- Reacciones alérgicas. Rash cutáneo y reacciones de hipersensibilidad.

Cada clase de drogas está asociada a toxicidades específicas, a la interacción entre los agentes antirretrovirales y sus interacciones con otras drogas utilizadas en el manejo de las complicaciones VIH/sida.

2.4.11. Reacciones adversas de los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos^{10,15,18,23}

- **Zidovudina (AZT)**^{10,15,18,23}

Los pacientes pueden presentar intolerancias gástricas, disgeusia, insomnio, astenia, malestar general o cefalea, que son relacionados con las dosis.

La mayoría de los pacientes son tratados como sintomáticos.

- Supresión de la médula ósea relacionada a la reserva ósea, dosis, duración del tratamiento y estadio de la enfermedad. La anemia se manifiesta entre la 4 y 6 semana, usualmente acompañada de neutropenia, la que se presenta entre las semanas 12 y 14. Debe discontinuarse la droga y seguir las normas de manejo de anemia.
 - Miopatía. Complicación relacionada con la dosis, posiblemente debida a toxicidad mitocondrial. Se presenta con debilidad en miembros inferiores, glúteos, CPK y LDH elevados. La respuesta a la discontinuación de AZT ocurre entre la segunda y cuarta semana.
 - Macroцитosis. Surge en promedio en la cuarta semana del uso de AZT en casi todos los pacientes y es marcador indirecto de adherencia a la droga.
 - Hepatitis. Con incremento reversible de transaminasas.
 - Reacciones por ser inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos (INTR). Acidosis láctica con esteatosis hepática asociadas principalmente con didanosina y stavudina, y en menor grado con AZT.
 - Decoloración de uñas. Se presentan entre la segunda y sexta semana.
- **Lamivudina**^{10,15,18,23}
 - Toxicidad mínima. Puede ocasionar cefalea, náuseas, diarrea, dolor abdominal e insomnio. No hay datos clínicos que se asocien con algún efecto adverso específico. En pacientes pediátricos se han visto casos de pancreatitis asociadas a la lamivudina.
 - Como miembro de INTR, puede causar acidosis láctica y esteatosis hepática.

- **Didanosina**^{10,15,18,23}
 - Pancreatitis. Reportado de 1 % al 9 %, siendo fatal en 6 %. La mayoría de los casos fueron asociados con didanosina, estavudina con o sin uso de hidroxiurea. Los factores de riesgo para pancreatitis asociada a didanosina incluyen insuficiencia renal, abuso de alcohol, obesidad mórbida, historia de pancreatitis, hipertrigliceridemia y colelitiasis.
 - Neuropatía periférica. Con dolor, sensación de adormecimiento o parestesia en las extremidades. Se presenta con una frecuencia de 5 % a 12 % y se incrementa con el uso concomitante de estavudina o hidroxirea. La ocurrencia se da con el uso prolongado entre dos a seis meses de inicio de la terapia con didanosina.
 - Hepatitis con elevación de transaminasas.
 - Intolerancia gástrica, como náuseas y diarrea.
 - Otros. También puede causar rash, supresión de médula ósea, hiperuricemia, hipokalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, neuritis óptica y cambios retinales.
 - Como miembro de los INTR puede causar acidosis láctica y esteatosis hepática.
- **Estavudina (d4T)**^{10,15,18,23}
 - Toxicidad mitocondrial. Acidosis láctica con esteatosis hepática, neuropatía periférica y lipoatrofia. Es el INTR asociado a la mayoría de casos de acidosis láctica.
 - Acidosis láctica. Los pacientes presentan náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, pérdida de peso usualmente entre el primero y vigésimo mes de utilización de la droga. Se evidencia un incremento en el lactato sérico usualmente con GAP elevado y CPK, TGP, LDH. Debe discontinuarse la droga si se sospecha esta situación. En los casos leves se debe cambiar por otra droga de la misma familia con menor toxicidad mitocondrial (ABC, 3TC, FTC, TDF).

- Neuropatía periférica. Frecuencia 5 % a 15 % hasta 24 % en alguna serie. Se incrementa más con el uso de didanosina + hidroxiúrea (combinación que no se usa en la actualidad). Se presenta entre el segundo y sexto mes de utilizarlo, pero se resuelve si se suspende la droga rápidamente. La presencia de neuropatía por VIH es una indicación para no utilizar esta droga dentro del esquema antirretroviral.
- Síndrome de debilidad neuromuscular asociado a VIH. Es un síndrome de debilidad motora ascendente, similar al Guillain-Barre descrito en un número pequeño de pacientes.
- Otros eventos infrecuentes. Cefalea, intolerancia gástrica con diarrea o úlceras esofágicas. Se puede encontrar macrocitosis sin consecuencias.
- **Abacavir (ABC)¹⁰**

Es el único INTR que se descompone mediante la misma enzima que metaboliza el alcohol; por ello, el consumo recurrente de alcohol puede elevar la concentración del fármaco en la sangre. Se ha asociado el fármaco a la aparición de una reacción fatal de hipersensibilidad. Los síntomas incluyen fiebre, rash cutáneo, fatiga y síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Otros síntomas son de tipo respiratorio, como faringitis, disnea o tos.

2.4.12. Reacciones adversas de los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los no nucleósidos

- **Nevirapina^{10,15,17}**

La nevirapina, una dipiridodiazepinona, es un nuevo tipo de agente anti-VIH. Contraindicado como tratamiento inicial en mujeres con recuento de CD4 basal > 250 células/mL, y varones con CD4 basal > 400 células/mL. No debe ser utilizada como profilaxis posexposición en pacientes VIH negativos.

 - Rash. Se presenta en 17 % de los pacientes y requiere discontinuación de la droga en el 7 %. Debe discontinuarse si el paciente presenta fiebre,

ampollas, compromiso mucoso, conjuntivitis, edema, artralgias o malestar general. Incluye síndrome Stevens Jhonson y necrosis epidémica tóxica (NET). Los esteroides no parecen ser efectivos en el tratamiento de las lesiones.

- Hepatotoxicidad. Es una reacción de hipersensibilidad que ocurre en las primeras seis semanas y puede estar acompañada de rash, eosinofilia y síntomas sistémicos. Mayormente, ocurre en mujeres con recuento de CD4 basal > con un recuento alto implicaría un mecanismo inmune involucrado.

- **Efavirenz**^{10,15,18,23}
 - Rash: aproximadamente ocurre en el 15 % al 27 % de los casos, requiriéndose la discontinuación de la droga en 1 % al 2 %, en comparación con el 7 % de nevirapina y el 4,3 % de delavirdina.
 - Sistema nervioso central. Ocurre hasta en 52 % de los pacientes, pero requiere discontinuación de la droga en 2 % al 55 %. Los síntomas se presentan el primer día y se resuelven entre la segunda a cuarta semana. Incluyen confusión, pensamientos anormales, alteración en la concentración, despersonalización, sueños anormales, mareos. También se reportan somnolencia, insomnio, alucinaciones, amnesia y euforia. Hay efectos aditivos con la ingesta de alcohol u otra droga psicoactiva.
 - Hiperlipidemia. Se asocia con aumento de triglicéridos y colesterol en algunos estudios, además da falso positivo en prueba urinaria para marihuana.
 - Incremento de niveles de transaminasas. Se ha observado una elevación de cinco veces los valores normales entre 2 % y 8 %. El incremento se observa en la coinfección con hepatitis C o el uso concomitante de drogas hepatotóxicas.
 - La hepatotoxicidad es menos frecuente y menos aguda que con el uso de nevirapina.

2.4.13. Reacciones adversas a los inhibidores de proteasa^{10,15,18,23}

Los inhibidores de proteasa presentan una serie de reacciones adversas que comparten en común los miembros de esta familia. Estas son las siguientes:

- Lipodistrofia (cambios metabólicos y de grasas)
- Hepatotoxicidad (daño hepático)
- Hiperglicemia
- Hiperlipidemia
- Incremento de sangrado en pacientes con hemofilia
- Osteopenia u osteoporosis (pérdida de masa ósea)
- Alteraciones gastrointestinales (náusea, vómitos y diarrea)

La lipodistrofia es un síndrome que se observó por primera vez entre 1995-1996 después de la introducción de los inhibidores de la proteasa. Se caracteriza por la acumulación de grasa central (o visceral) en el cuello “joroba o jiba de búfalo”, (adiposidad dorso cervical), pecho y abdomen (adiposidad visceral o central) y atrofia de la grasa en la cara, miembros y glúteos. La lipodistrofia parece ser bastante común, ya que se encuentra que hasta 50 % (3-84 %) de los pacientes tienen alteraciones en la distribución de grasa corporal.

- **Lopinavir + ritonavir^{10,15,18,23}**

- Diarrea. Las reacciones adversas más comunes son las gastrointestinales, pero la diarrea se presenta con moderada gravedad en el 15 % a 25 % de los casos.
- Transaminasemia. A las 72 semanas se presenta una elevación de transaminasas cinco veces mayor al valor normal entre el 10 % y 12 % de los pacientes. Son inhibidores de la proteasa. Genera también las reacciones adversas comunes a todos los pacientes.

- **Ritonavir**^{10,15,18,23}
- Las reacciones adversas mayormente reportadas son las gastrointestinales: náusea, diarrea, vómito, anorexia, dolor abdominal, disgeusia. En ocasiones se han presentado parestesias centrales y periféricas, y astenia.
- Hepatotoxicidad. Se presenta con mayor frecuencia y gravedad con ritonavir que con los otros inhibidores de proteasas cuando las transaminasas están elevadas, con leve incremento en la coinfección con hepatitis B o C.
- Genera también las reacciones adversas comunes a todos los inhibidores de la proteasa.

2.5. Variables e indicadores

- **Variable independiente:** tratamiento antirretroviral.
- **Variable dependiente:** reacciones adversas medicamentosas registradas en la historia clínica de los pacientes con VIH/sida.

III. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Tipo de investigación

Según el tiempo de ocurrencia de los hechos y el registro de la información, fue de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

Observacional: porque no hubo intervención sobre las variables y la investigación se limitó a medir las variables que se definen en el estudio; estas son las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad.

Descriptivo: según el análisis y alcance de los resultados, se estudió la situación de las variables de la población y el trabajo se centró en recolectar datos que describan la situación.

Retrospectivo: porque la investigación se limitó a recolectar datos del archivo del CATITSS, que son las historias clínicas de los pacientes que presentaron reacciones adversas medicamentosas al TARGA, desde el 2 enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2010.

Transversal: porque el estudio se realizó con las variables de forma simultánea y en un determinado tiempo, ya que se recolectaron datos en una sola oportunidad.

3.2. Población y muestra

Población

Estuvo constituida por 420 historias clínicas de pacientes con VIH que comenzaron a recibir tratamiento con antirretrovirales de gran actividad en el programa CATITSS del Centro Materno Infantil San José de Villa El Salvador desde enero de 2006 a diciembre de 2010.

Muestra

Se estudió el 100 % de la población, un total de 420 historias clínicas de pacientes con VIH que comenzaron a recibir tratamiento con antirretrovirales de gran actividad en el programa CATITSS, del Centro Materno Infantil San José de Villa El Salvador desde el 1 enero de 2006 al 31 diciembre de 2010. Estas historias se encuentran registradas en el Área de Archivo Central del CATITSS.

3.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se utilizaron los siguientes instrumentos para la recolección de datos:

- Historias clínicas de los pacientes, de las cuales se obtuvieron los siguientes datos:
 - Datos del paciente: nombre y apellidos, edad, sexo, peso, fecha de ingreso al tratamiento antirretroviral, número de historia clínica
 - Antecedentes patológicos
 - Diagnóstico
 - Hoja de exámenes auxiliares
 - Hoja terapéutica
 - Evolución clínica

- Ficha utilizada como hoja de anamnesis farmacológica que registra la siguiente información:
 - Datos personales
 - Factores predisponentes
 - Anamnesis farmacológica, referida a los medicamentos usados antes del surgimiento de la reacción adversa medicamentosa.

- Ficha de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales (anexo 1) que registra la siguiente información:
 - Esquemas de tratamiento antirretroviral del hospital
 - Diagnóstico clínico
 - Reacciones adversas medicamentosas observadas

- Algoritmo peruano de farmacovigilancia (Resolución Ministerial N.º 311-2005/MINSA)
 - Algoritmo de evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa medicamentosa (anexo 3)

3.4. Metodología

En este trabajo de investigación se desarrolló lo siguiente:

1. Se usó información del libro de TARGA donde se registraba al paciente nuevo que iniciaría el tratamiento antirretroviral.
2. Luego se realizó un registro en el que constaba el número de codificación de cada paciente, nombres y apellidos del paciente, edad, sexo, y fecha de ingreso al tratamiento antirretroviral de gran actividad.

3. También se utilizaron las tarjetas de control de administración de medicamentos antirretrovirales, las fichas de reporte de sospecha de reacción adversa al medicamento antirretroviral, además de revisarse el protocolo de tratamiento antirretroviral del servicio de enfermedades transmisibles.
4. Esto se transcribió a una base de datos de Microsoft Office Excel, que se llenaría según el orden del número de historia, que está codificado por año y por número de paciente ingresado en ese año a dicho programa.
5. Se clasificaron las historias clínicas de los pacientes, según las características de las reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales.

3.5. Procedimiento

Se recopilaron los datos de los pacientes adultos que iniciaron el tratamiento antirretroviral de gran actividad de 2006 a 2010 y que presentaron reacciones adversas a medicamento antirretroviral. Los datos se obtuvieron por medio de las historias clínicas del archivo de dicha área y han sido registrados en los siguientes instrumentos:

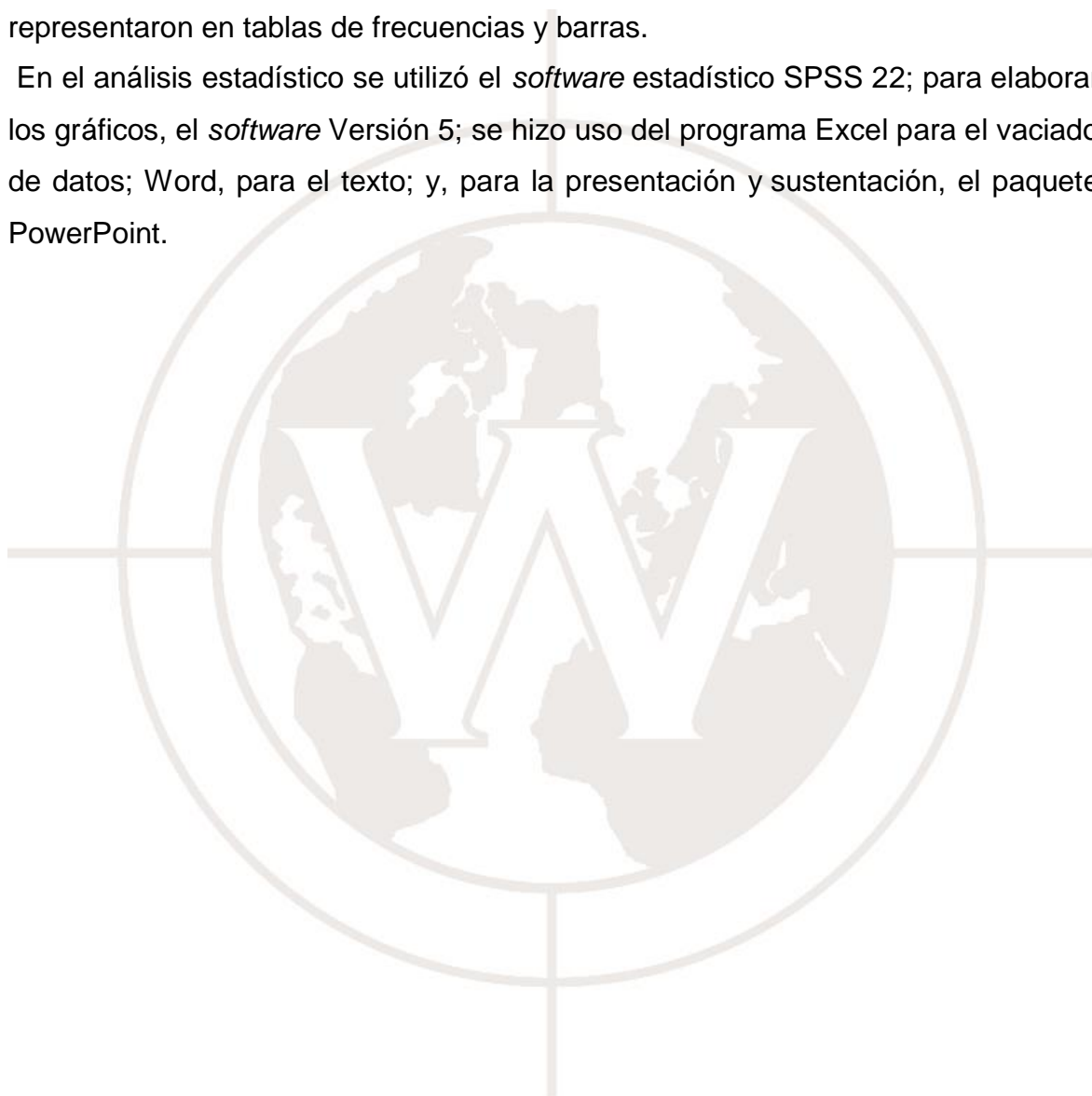
- Ficha de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamento antirretroviral (anexo 1).
- Algoritmo peruano de farmacovigilancia (anexo 3) para evaluar las reacciones adversas medicamentosas.

3.6. Procesamiento de datos y análisis estadísticos

Los datos de pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral de gran actividad y que presentaron reacciones adversas en el programa CATITSS del Centro Materno Infantil San José de Villa El Salvador en 2006-2010 (según la base de datos recolectada en el programa Microsoft Office Excel).

Se analizaron mediante frecuencia porcentajes cuyos resultados se representaron en tablas de frecuencias y barras.

En el análisis estadístico se utilizó el *software* estadístico SPSS 22; para elaborar los gráficos, el *software* Versión 5; se hizo uso del programa Excel para el vaciado de datos; Word, para el texto; y, para la presentación y sustentación, el paquete PowerPoint.



IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

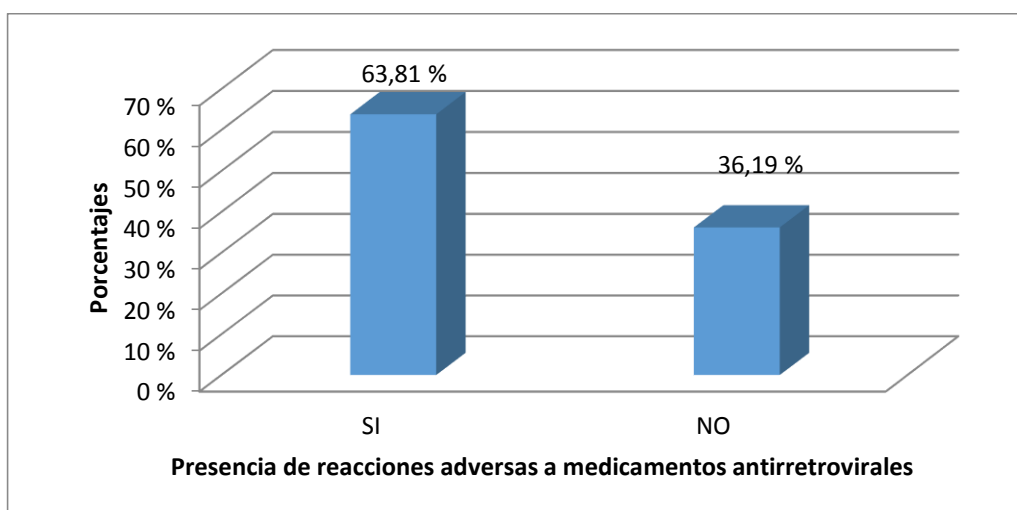
4.1. Resultados

Para la investigación, se tomó una muestra de 420 historias clínicas de pacientes con VIH que iniciaron el tratamiento antirretroviral en el CATITSS del Centro Materno Infantil San José de Villa El Salvador, desde el 1 enero de 2006 al 31 diciembre de 2010.

Cuadro 1. Presencia de reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales

RAMA	fi	%
Sí presenta.	268	63,81 %
No presenta.	152	36,19 %
Total	420	100,00 %

Gráfico 1. Presencia de reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales

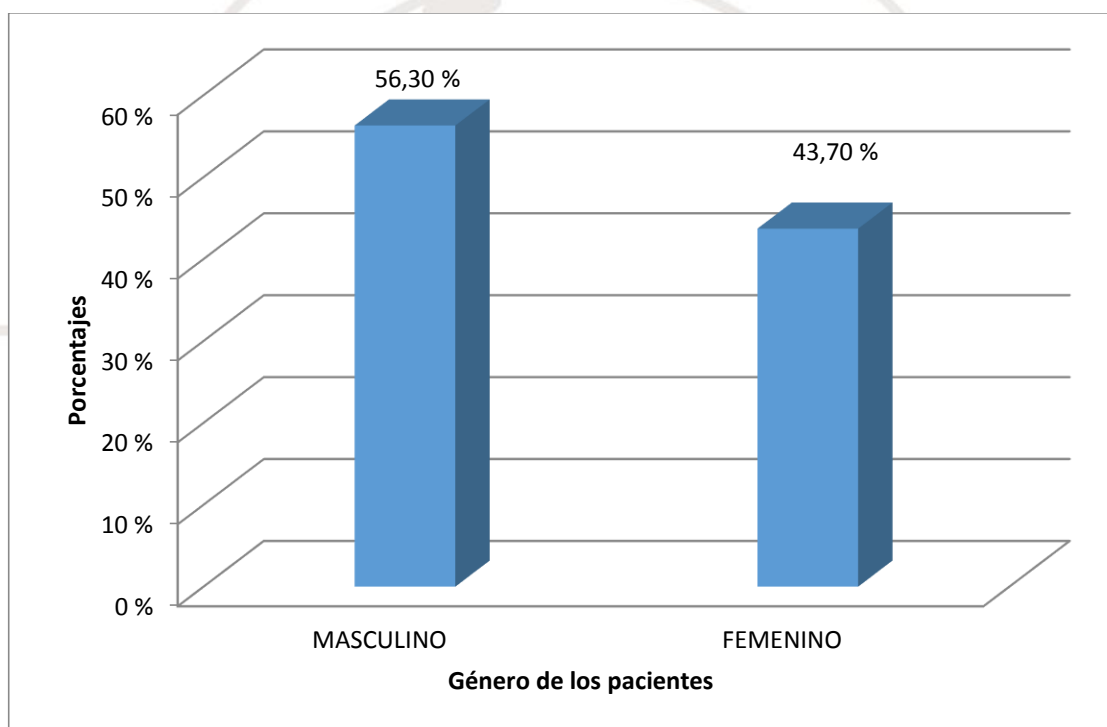


En la presente investigación se revisaron 420 historias clínicas de pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). De ellos, 268 (63,81 %) presentaron reacción adversa a medicamentos antirretrovirales (RAMA) y 152 (36,19 %) pacientes no presentaron RAMA.

Cuadro 2. Características de RAMA distribuida por género

Género	Frecuencias	%
Masculino	228	56,3 %
Femenino	177	43,7 %
Total	405	100 %

Gráfico 2. Características de RAMA distribuida por género

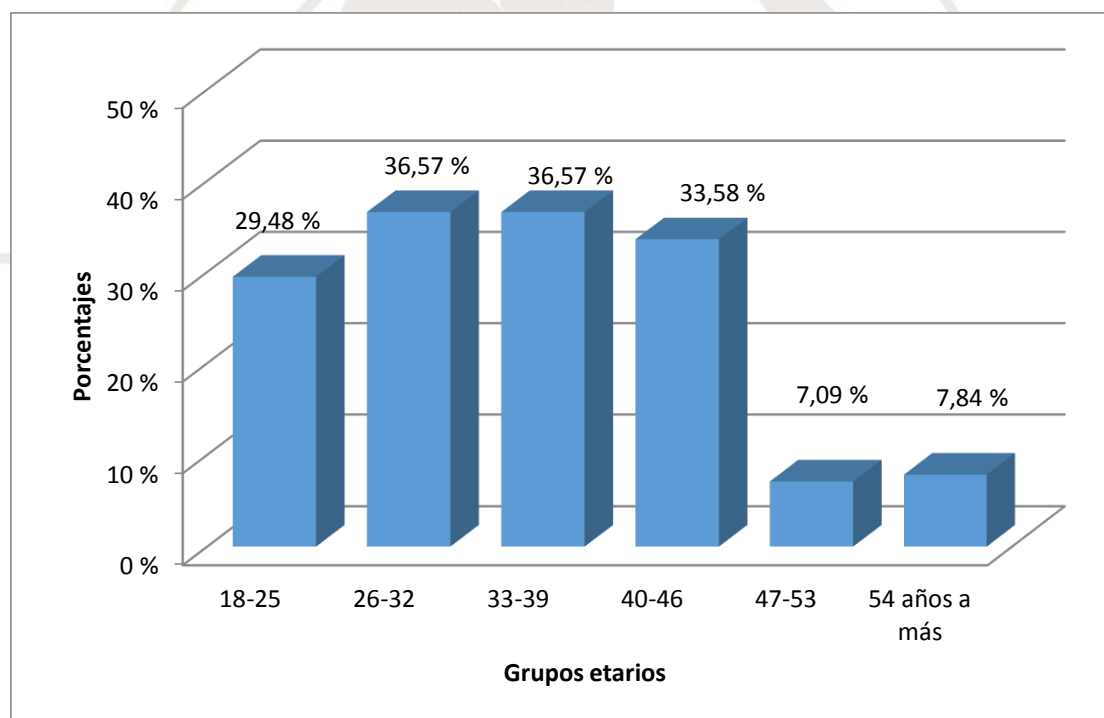


Los 268 pacientes que presentaron una o más RAMA dieron un total de 405 RAMA. De estas, 228 casos (56,3%) se presentaron en los pacientes de género masculino y 177 casos (43,7 %) en los pacientes de género femenino.

Cuadro 3. Características de RAMA por grupo etario

Intervalos	Frecuencias	%
18-25	79	29,5 %
26-32	98	36,6 %
33-39	98	36,6 %
40-46	90	33,6 %
47-53	19	7,1 %
54 años a más	21	7,8 %
Total	405	

Gráfico 3. Características de RAMA por grupo etario

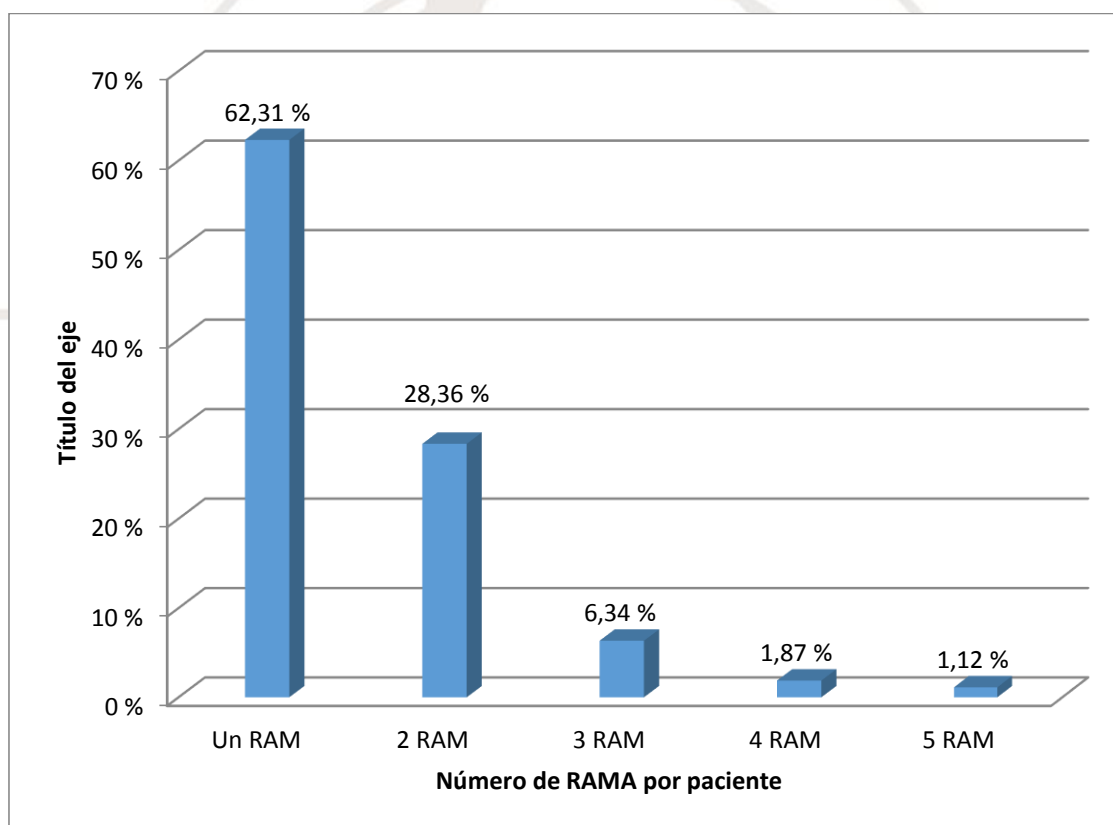


En los 268 pacientes se encontraron 405 RAMA. Los grupos de edad etario que más casos presentaron fueron los de 26 a 32 años y de 33 a 39 años, en ambos con 98 casos cada uno (36,6 %). El de menos casos fue el grupo etario de 47 a 53 años con 19 casos (7,1 %), que presentaron reacciones adversas al medicamento de los antirretrovirales.

Cuadro 4. Número de RAM por paciente

Número de RAM por paciente	Frecuencia	%
1 RAM	167	62,31 %
2 RAM	76	28,36 %
3 RAM	17	6,34 %
4 RAM	5	1,87 %
5 RAM	3	1,12 %
Total	268	100 %

Gráfico 4. Número de RAM por paciente

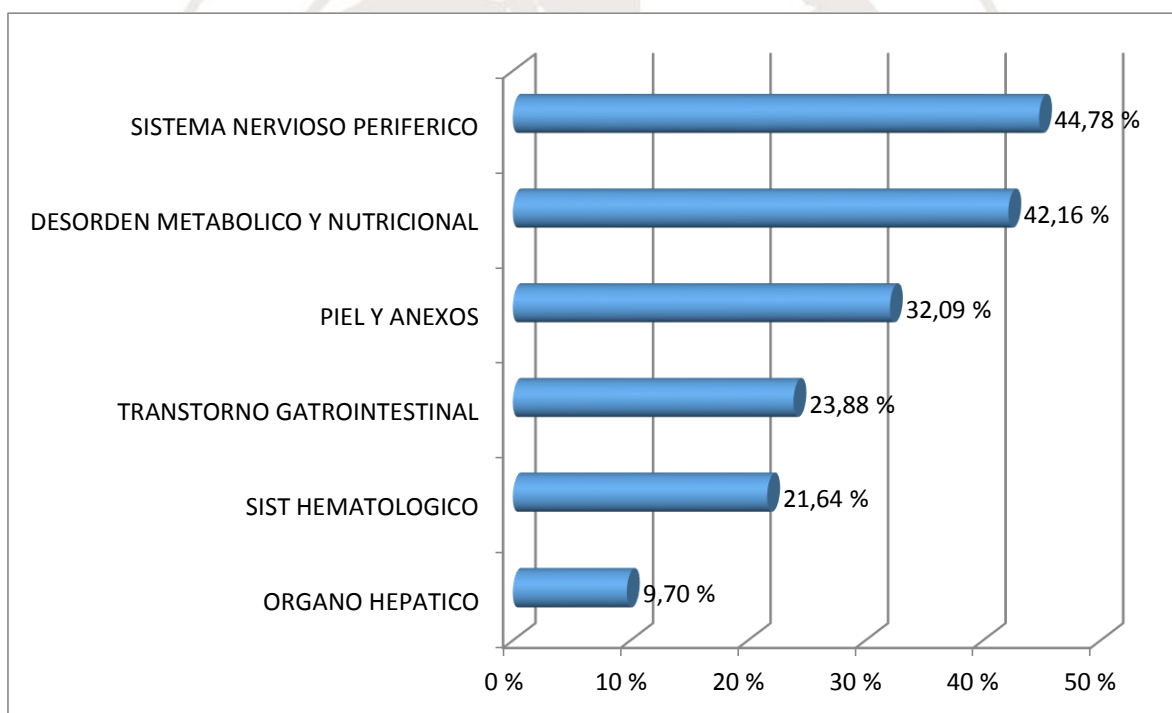


De los 268 pacientes evaluados se encontró que 167 (62,31 %) presentaron 1 RAMA, 76 pacientes (28,36 %) presentaron 2 RAMA, 17 pacientes (6,34 %) presentaron 3 RAMA, 5 pacientes (1,87 %) presentaron 4 RAMA y 3 pacientes (1,12 %) presentaron 5 RAMA.

Cuadro 5. RAMA según órganos y sistemas

Órgano y/o sistema afectado	Fi	%
Sistema nervioso periférico	120	44,78 %
Desorden metabólico y nutricional	113	42,16 %
Piel y anexos	86	32,09 %
Trastorno gastrointestinal	64	23,88 %
Sistema hematológico	58	21,64 %
Órgano hepático	26	9,70 %

Gráfico 5. RAMA, según órganos y sistemas

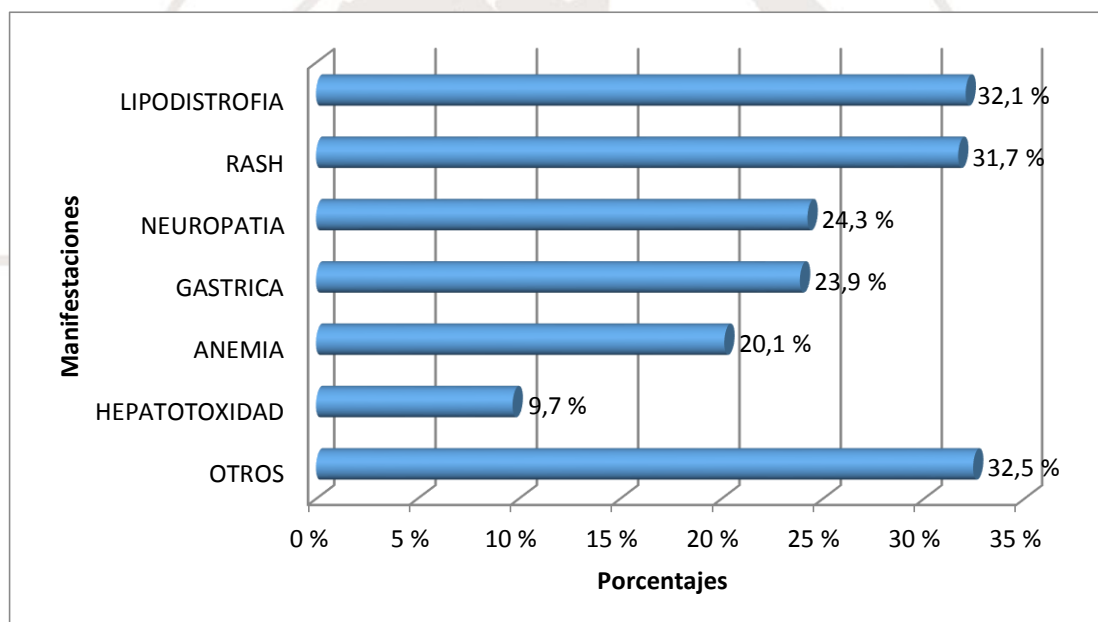


De los 268 pacientes considerados en la investigación, 120 (44,78 %) presentaron RAMA en el sistema nervioso periférico, 113 (42,16 %) presentaron RAMA que originaron desorden metabólico y nutricional, 86 (32,09 %) presentaron RAMA en la piel y anexos, 64 (23,88 %) presentaron RAMA que originaron trastornos gastrointestinales, 58 (21,64 %) presentaron RAMA en el sistema hematológico y 26 (9,70 %) en el órgano hepático.

Cuadro 6. Característica de RAMA, según signos y síntomas

Manifestaciones	Frecuencias	%
Lipodistrofia	86	32,1 %
Rash	85	31,7 %
Neuropatía	65	24,3 %
Gástrica	64	23,9 %
Anemia	54	20,1 %
Hepatotoxicidad	26	9,7 %
Otros	87	32,5 %

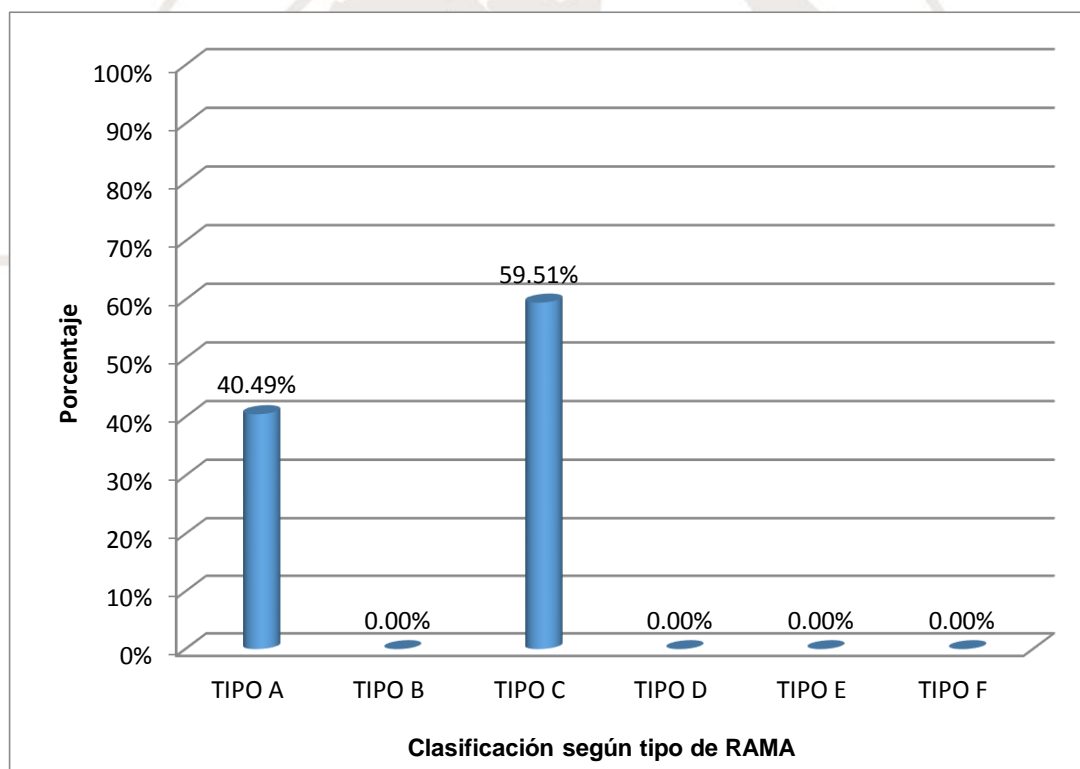
Gráfico 6. Característica de RAMA, según signos y síntomas



Los 268 pacientes presentaron 405 RAMA. Con relación a los signos y síntomas, se puede destacar: la lipodistrofia se presentó en 86 casos (32,1 % de los pacientes), RASH se presentó en 85 casos (31,7 % de los pacientes), neuropatía se presentó en 65 casos (24,3 % de los pacientes), gástrica se presentó en 64 casos (23,9 % de los pacientes), anemia se presentó en 54 casos (20,1 % de los pacientes), hepatotoxicidad en 26 casos (9,7 % de los pacientes) y otros se presentó en 87 casos (32,5 % de los pacientes).

Cuadro 7. Características de RAMA según tipo

RAMA según tipo	Frecuencia	%
Tipo A	164	40,49 %
Tipo B	0	0,00 %
Tipo C	241	59,51 %
Tipo D	0	0,00 %
Tipo E	0	0,00 %
Tipo F	0	0,00 %
Total	405	100,00 %

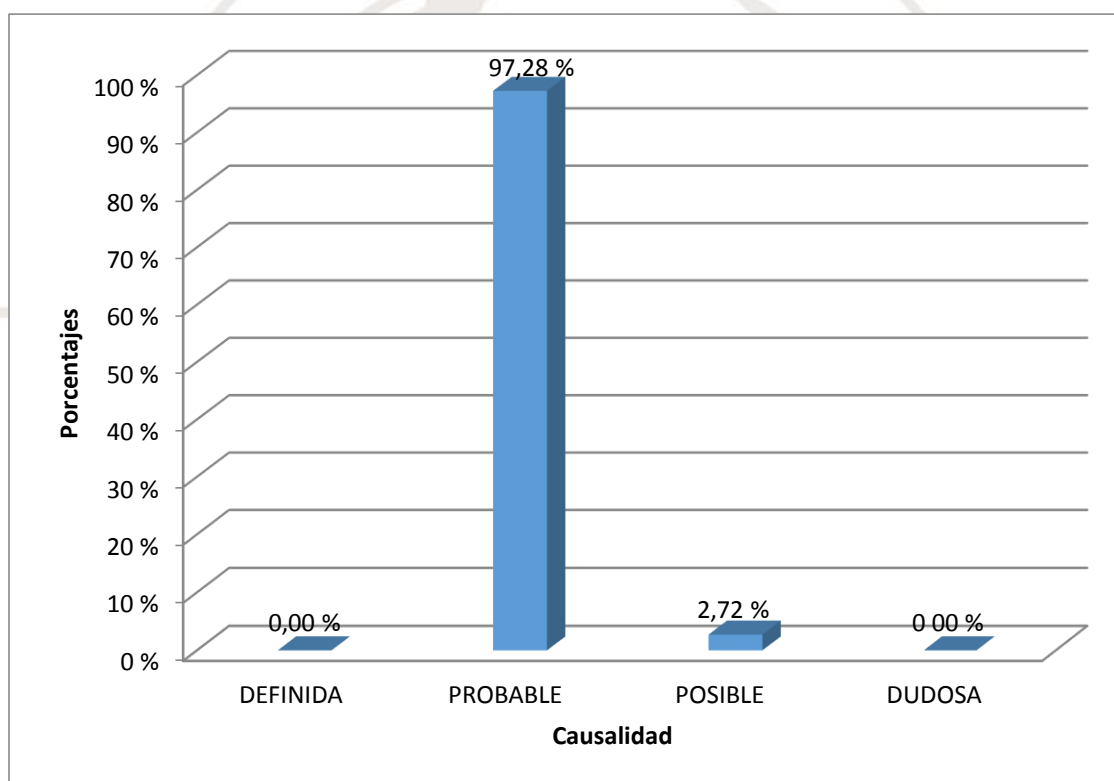
Gráfico 7. Características de RAMA según tipo

En los 405 casos de RAMA observados en la investigación, se encontró que 164 (40,49 %) presentaron RAMA del tipo A, 241 (59,51%) presentaron RAMA del tipo C. Debe destacarse que los otros tipos de RAMA no fueron encontrados en esta investigación, porque solo se administraron tratamientos antirretrovirales.

Cuadro 8. Características de rama según causalidad

Según causalidad	Frecuencia	%
Definida	0	0,00 %
Probable	394	97,28 %
Posible	11	2,72 %
Dudosa	0	0,00 %
Total	405	100,00 %

Gráfico 8. Características de RAMA según causalidad

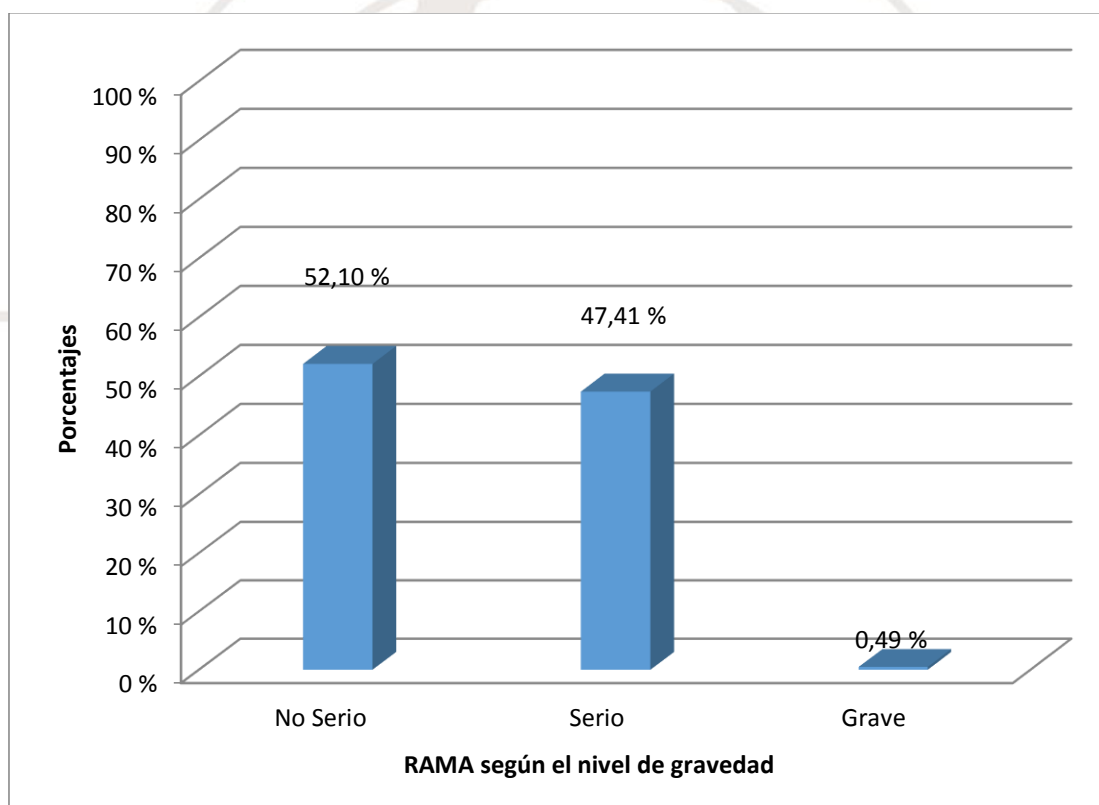


De los 405 casos de RAMA que se presentaron en la población de estudio, según causalidad, 394 casos (97,28 %) fueron clasificados como probable, y 11 casos (2,72 %) como posible.

Cuadro 9. Rama según gravedad

Nivel de gravedad	Frecuencias	%
No Serio	211	52,10 %
Serio	192	47,41 %
Grave	2	0,49 %
Total	405	100,00 %

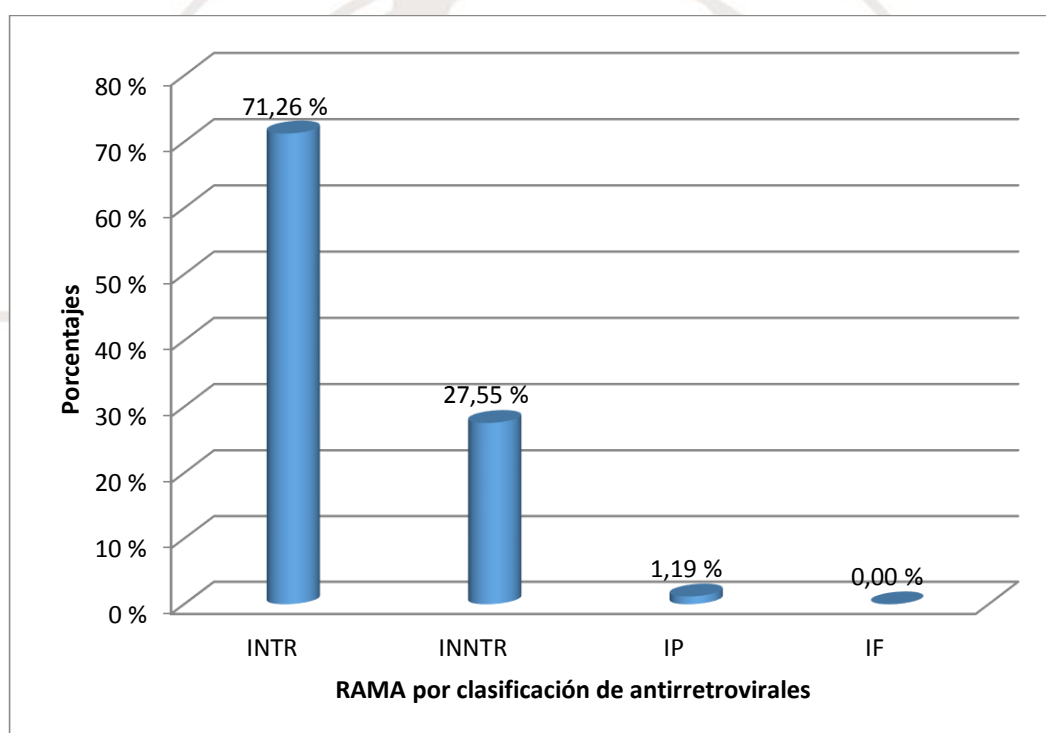
Gráfico 9. Rama según gravedad



De los 405 casos de RAMA, según su gravedad, se encontró que 211 (52,10 %) presentaron RAMA no seria, 192 (47,41%) presentaron RAMA seria y solo 2 casos (0,49 %) presentaron RAMA grave.

Cuadro 10. Rama por clasificación de antirretrovirales

Alternativas	Frecuencias	%
INTR	300	71,26 %
INNTR	116	27,55 %
IP	5	1,19 %
IF	0	0,00 %
Total	421	100 %

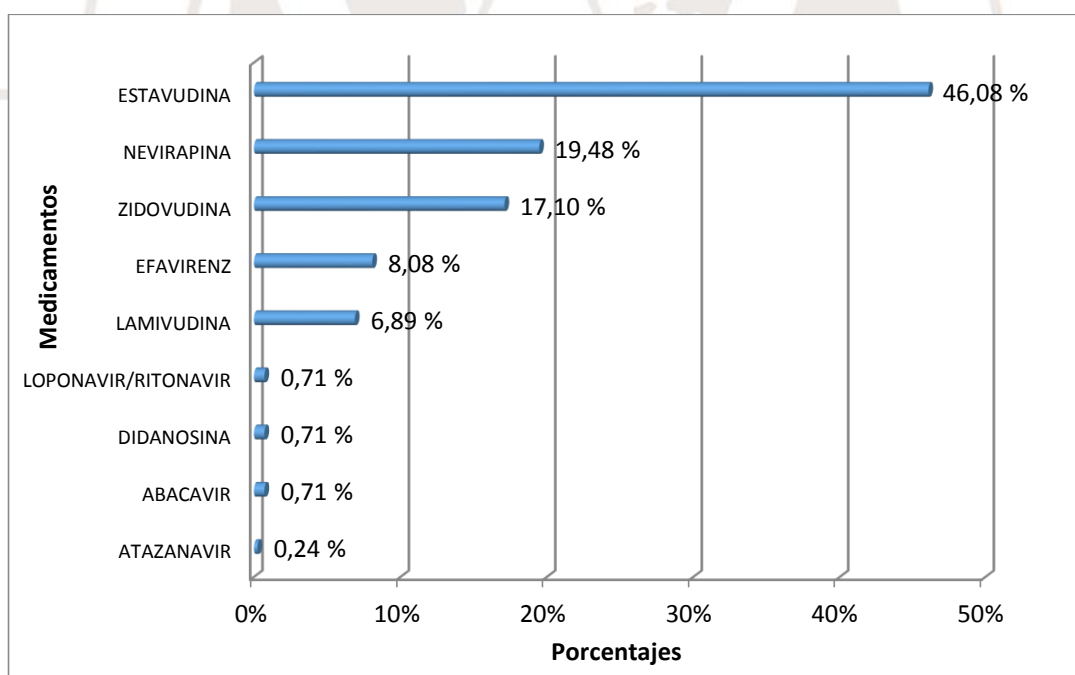
Gráfico 10. RAMA por clasificación de antirretrovirales

De las 421 RAMA clasificadas según los antirretrovirales, se encontró que 300 (71,26 %) son del tipo inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa INTR, los fármacos que más reacciones adversas presentaron; 166 casos (27,55 %) fueron de inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa INNTH; seguido por los inhibidores de proteasa IP con 5 casos (1,319 %). Ninguno fue clasificado como inhibidor de fusión IF.

Cuadro 11. Características de RAMA por medicamentos

Medicamentos	Frecuencias	%
Estavudina	194	46,08 %
Nevirapina	82	19,48 %
Zidovudina	72	17,15 %
Efavirenz	34	8,08 %
Lamivudina	29	6,89 %
Abacavir	3	0,71%
Didanosina	3	0,71 %
Lopinavir/ritonavir	3	0,71%
Atazanavir	1	0,24 %
Total	421	100

Gráfico 11. Características de RAMA por medicamentos



De las 421 RAMA diferenciadas por medicamentos se observó que la estavudina es la que más se presentó con 194 casos (46,08 %), seguida de nevirapina con 82 casos (19,48 %) y el que menos se presentó fue atazanavir con un caso (0,24%).

4.2. Discusión

En esta tesis *Características de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad en el programa del Centro Materno Infantil San José de Villa El Salvador de 2006 a 2010*, se revisaron 420 historias clínicas de pacientes con VIH positivo registrados en el programa Centro de Atención y Tratamiento de Infección de Transmisión Sexual y VIH/sida CATITSS, de los cuales, un total de 261 pacientes presentaron reacción adversa a medicamentos antirretrovirales. Esto representa 62,15 % de la población de estudio, mientras que 37,85 % no manifestó reacción adversa a medicamentos antirretrovirales.

En el estudio de Flor Nancy Merino Medina de 2009, se presentan los efectos gastrointestinales con mayor frecuencia, 97%. En nuestro estudio, según la RAMA de 268 pacientes considerados en la investigación, 120 (44,78 %) presentaron problemas en el sistema nervioso periférico y 113 (42,16 %) presentaron RAMA, que ocasionaron desorden metabólico y nutricional.

Según la investigación de la *Revista Cubana*, del Hospital Clínico Quirúrgico Comandante Manuel Fajardo, el tipo de RAMA que se dio con mayor frecuencia fue hipersensibilidad, seguida por toxicidad del sistema nervioso central en 29 pacientes, es decir, 24,2 %. Por otro lado, en nuestro estudio, de los 268 pacientes, 405 presentaron RAMA. Con relación a las manifestaciones, destaca la lipodistrofia, que se manifestó en 86 casos (32,1 % de los pacientes)

En el trabajo del Hospital de Barcelona *Análisis de la duración y los motivos de cambio de la primera combinación de tratamiento de antirretroviral*, se concluyó que el efavirenz ocasionaba mayor RAMA, seguido por la nevirapina. En el presente estudio, 268 pacientes presentaron un total de 405 RAMA. Se identificó que 194 (46,08 %) casos afectados por antirretrovirales se debieron a la estavudina; 82 casos (19,48 %) fueron por el antirretroviral nevirapina, que causó la mayor cantidad de RAMA.

Por otro lado, el que menos RAMA ocasionó fue el atazanavir, con un solo caso (0,24 %) de todos los antirretrovirales usados en dicho estudio.

En la tesis de De la Cruz Rivera y Palpa, Z. se observó que el porcentaje de varones fue de (69,65 %) y de mujeres (30,35 %). En otro trabajo realizado por Flor Merino Medina se encontró que 82 % de la población fueron hombres por ser una entidad castrense con mayor población masculina. En nuestro estudio, 261 pacientes presentaron una o más RAMA y un total de 405 RAMA, de los cuales 228 (56,3 %) fueron del género masculino y 177 casos (43,7 %) de género femenino.

En otra tesis, De la Cruz Rivera y Palpa, Z. observaron que el mayor número de individuos con RAMA (18,85 %) corresponde al rango comprendido entre 35 y 39 años. Según la Universidad de Ruiz y Páez (Venezuela), la edad de mayor incidencia de RAMA fue de 30 a 39 años, lo que corresponde al 42,55 %. Según nuestro estudio de los 268 pacientes, los grupos de edad que más casos de RAMA presentaron fueron los grupos etarios de 26 a 32 años y de 33 a 39 años, ambos con 98 casos (36,6%).

Según Tarvae (Venezuela) la incidencia de RAMA fue de 97 pacientes de un total de 144 pacientes, es decir 67,36 %. Por otro lado, en nuestra investigación se revisaron 420 historias clínicas de pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), de los cuales 268 (63,81 %) presentaron reacción adversa a medicamentos antirretrovirales (RAMA); en ambos estudios los resultados son muy parecidos.

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- De los órganos o sistemas afectados por las reacciones adversas medicamentosas en pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral de gran actividad el sistema nervioso periférico tuvo mayor porcentaje: 120 casos (44,78 %); y el hígado menor porcentaje con 26 casos (9,70 %).
- Las características de las reacciones adversas medicamentosas, según tipo, en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad se dieron con mayor incidencia en el tipo B en comparación con el tipo A.
- Las características de las reacciones adversas medicamentosas, según causalidad, en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad se presentaron en mayor porcentaje en causalidad probable y en menor porcentaje en causalidad posible.
- Las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad, según gravedad, se presentaron con mayor porcentaje en los casos no serios, seguido de serios, y con menor porcentaje los casos graves.
- Las características de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad según incidencia de reacciones adversas a los medicamentos se dieron, de mayor a menor, en el siguiente orden: la estavudina (D4T), nevirapina (NVP), zidovudina (AZT), efavirenz (EFV) y lamivudina (3TC).

5.2. Recomendaciones

- Implementación de un módulo de atención farmacéutica para pacientes infectados con VIH/sida en el Centro de Atención y Tratamiento de Infección de Transmisión sexual y VIH/sida.
- Capacitar al equipo multidisciplinario, en especial al profesional farmacéutico en atención farmacéutica específica para este tipo de pacientes.
- El Centro de Atención y Tratamiento de Infección de Transmisión sexual y VIH/sida (CATITSS) debe seguir disponiendo de una base de datos que permita contar de forma rápida y sencilla las reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales acorde con el tratamiento que perciben los pacientes actualmente.
- Se debe de contar con un químico farmacéutico exclusivo en el Centro de Atención y Tratamiento de Infección de Transmisión sexual y VIH/sida (CATITSS) que participe activamente en la prevención y detección de los RAMA informando y educando a los pacientes, junto con los otros profesionales de la salud que también deben cumplir esta misión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Servicio de Farmacia. Hospital Clinic Barcelona. (2010). Servicio de Enfermedades Infecciosas. Análisis de la duración y los motivos de cambio combinación de tratamiento antirretroviral en el hospital universitario de referencia de alta tecnología [durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2005; el seguimiento se realizó hasta el 31 de diciembre de 2008]. España.
2. Ministerio de Salud. (2004). *Política nacional de medicamentos*. [Citado el 2 de agosto de 2014]. Recuperado de <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/destacados/archivos/65/RM1240-2004.pdf>
3. Ministerio de Salud. (2012). *Petitorio nacional único de medicamentos esenciales (PNUME)*. [Citado el 2 de agosto de 2014]. Recuperado de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20160es/s20160es.pdf>
4. Barlett, J. y Gallart, J. (2004). *Medical Management of HIV Infection*.
5. Pozuelos López, T. (2012). *Farmacovigilancia del tratamiento con antirretrovirales en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt (estudio retrospectivo del año 2007 al año 2011)* (tesis para optar al título de química farmacéutica). Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala de Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de Guatemala.
6. Palacios, G., Geralis, M. y Guzmán García, N. (2010). *Influencia de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE) sobre los indicadores hemáticos en pacientes con VIH/sida del Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez 2009* (tesis para optar al título de licenciado en bioanálisis). Ciudad Bolívar, Venezuela.

7. Ministerio de Salud. (2011). *Estimaciones y proyecciones del sistema spectrum al año 2011*. OMS, ONUSIDA y Dirección Nacional de Epidemiología del Ministerio de Salud del Perú.
8. Universidad Nacional de Piura. (2009). Reacciones adversas al tratamiento antirretroviral de gran actividad inicial en el Hospital Santa Rosa, Piura. *CIMEL 2009 14(1)*. Piura, Perú.
9. Zaforteza, C. y Nicolau, J. (2010). *Generalidades. Farmacodinamia. Farmacocinética en el tema de reacciones adversas medicamentosas (RAM)*. Disponible en <http://www.campus.extensvibvirtual>
10. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos. (2012). Reunión técnica nacional de evaluación y fortalecimiento de las direcciones regionales de medicamentos, insumos y drogas de la DISA y Diresa (sistema peruano de farmacovigilancia) Dra. Silvia Álvarez Martell. *Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia [documento técnico]*. Disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe//farmacovigilancia/sistema/peruano>
11. Revolle Robles, C. (2013). *Factores asociados a falla en la adherencia de la terapia antirretroviral de gran actividad en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que acuden a consulta ambulatorio de infectología en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú* (tesis para optar al título de químico farmacéutico). [Fecha de acceso: de diciembre 2012 a febrero de 2013]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
12. Gonzales Saldaña, P. (2009). *Antimicrobianos/antivirales/antiparasitosis/ antimicótico e inmunomodulares* (5.ª ed.).
13. Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. (2010). *Uso de antirretrovirales*. Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia. Disponible en <http://www.uv.mx/msp/telemedicina>

14. Merino Medina, F. (2010). *Incidencia de reacciones adversas medicamentosas en portadores de VIH según esquema en el servicio de enfermedades transmisibles del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara* (tesis para optar el título profesional de químico farmacéutico). Lima: Universidad Privada Norbert Wiener.
15. De la Cruz Rivera, M. y Palpa. Z. (2008). *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)* (tesis para optar al título de químico farmacéutico] Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
16. Angles Yanqui, E. (2008). *Respuesta clínica, inmunológica y virológica del Targa esquema zidovudina / lamivudina / nevirapina, a 96 semanas de tratamiento, en adultos infectados por VIH, Hospital Nacional Arzobispo Loayza* (trabajo de investigación para optar al grado académico de especialista en medicina de enfermedades de infecciosas y tropicales) Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
17. Reyes, M. y Pun Chinarro, M. (2013). *Análisis de la situación epidemiológica del VIH/sida*. Lima: Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología. [Fecha de acceso: 2013]. Disponible en <http://www.dge.gob.pe>
18. Ministerio de Salud. (2010). *Boletín de farmacovigilancia para profesional de salud resultados de las notificaciones de reporte de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el sistema peruano de farmacovigilancia vol. 1* (documento técnico). [Fecha de acceso: diciembre de 2010]. Disponible en [http:// www.digemid.minsa.gob.pe](http://www.digemid.minsa.gob.pe)
19. Magis Rodríguez, C. y Barrientos Bárcenas, H. (2010). *VIH/sida y salud pública. Manual para personal de salud* (2.^a ed.) (documento técnico). Censida.

20. Ministerio de Salud. (2008). Norma Técnica de Salud 097-MINSA/DGSP-V-01. Norma técnica de salud de atención integral del adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humano (VIH). Lima.
21. Organización Mundial de la Salud. (2010). Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. “La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos”. Ginebra: OMS.
22. Grupo de Farmacovigilancia de la Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica. Organización Panamericana de la Salud. (2011). *Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas* [Fecha de acceso: 12 de febrero de 2011]. Disponible en <http://evirtual.uaslp.mx/FCQ/farmaciahospitalaria/Documents/buenas%20practicass%20de%20FV> [1].pd
23. Onusida. (2013). Informe sobre la epidemia mundial de sida.
24. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida y Organización Mundial de la Salud. (2011). *Situación de la epidemia de sida*. [Fecha de acceso: 12 de febrero de 2011]. Disponible en http://www.data.unaids.org/pub/Report/2009/jc1700_epi_update_2009_es.pdf
25. Ministerio de Sanidad. (2010). Política e igualdad. *Revista ZUM*. Política Social. [Fecha de acceso: 2010].
26. Organización Panamericana de la Salud. (2009). *Retos planteados por la epidemia del VIH en América Latina y el Caribe*.
27. Cuevas, I. (2014). La farmacovigilancia en la industria. En *Farmacéutica*. Ciudad de La Habana, Cuba: Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas. [Fecha de acceso: julio de 2014]. Disponible en [http://E-mail: cuevas@finlay.edu.cu](mailto:cuevas@finlay.edu.cu)
28. Ministerio de Salud. (2014). *Petitorio nacional único de medicamentos esenciales (PNUME)*. Lima: Sinco.

29. Farmacia Hospitalaria. (2010). Análisis de la duración y los motivos de cambio de la primera combinación de tratamiento antirretroviral. *Hospital Clinic Barcelona*. España Farmacia Hospitalaria. [Fecha de acceso: 19 de octubre de 2009].
30. Ministerio de Salud. (2014). Norma Técnica del Perú 097-MINSA/DGSP-V-02. Norma técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Lima: Autor.
31. García Aparcana, P. y Chabes y Suárez, Á. (2009). Reacciones adversas medicamentosas en pacientes HIV (+) estadio C del programa Targa esquema A en el Hospital Nacional Dos de Mayo. *Revista de Medicina Humana*. Perú.
32. Flores Garavito, P. M. (2013). *Identificación de las interacciones medicamentosas potenciales en prescripciones médicas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo mayo-julio 2012* (tesis para optar al título profesional de químico farmacéutico). Lima: Universidad Privada Norbert Wiener.
33. Céspedes Gibaja, J. (2011). *Problemas relacionados con medicamentos en pacientes hospitalizados del Hospital PNP General Luis N. Sáenz* (tesis para optar al título profesional de químico farmacéutico). Lima: Universidad Privada Norbert Wiener.

ANEXOS

Anexo 1. Ficha de reporte de sospecha de reacción adversa a medicamento antirretroviral

I. Datos del establecimiento de salud

Nombre de ESSS.....

II. Datos del paciente

Edad:

Código:.....

Historia clínica N.º:

Sexo: F () M ()

Peso:..... kg Talla:..... cm

Esquema:

Fecha Inicio (dd/mm/aa): ____ / ____ / ____

III. Reacción adversa a medicamentos antirretrovirales (RAMA)

Descripción de la reacción adversa medicamentosa	Fecha inicio (dd/mm/aa)	Fecha final (dd/mm/aa)

IV. Medicamentos antirretrovirales administrados al paciente al momento de producirse la RAM

Medicamentos antirretrovirales	Sospechoso (marcar con una X)	Dosis diaria	Fecha inicio	Fecha final

V. Medicamentos concomitantes administrados al paciente en el último mes

Nombre	Dosis	Fecha inicio	Fecha final	Indicación

VI. Enfermedades concomitantes

.....

VII. Desenlace

Se hospitalizó: Sí () No () Reducción de dosis: Sí () No ()

Muerte: Sí () No () Cambio de esquema: Sí () No ()

Especifique:.....

Otros:.....

VIII. **Observaciones** (alguna descripción del evento, exámenes de laboratorio, alergias, consumo de drogas, tratamiento de la RAM, entre otros)

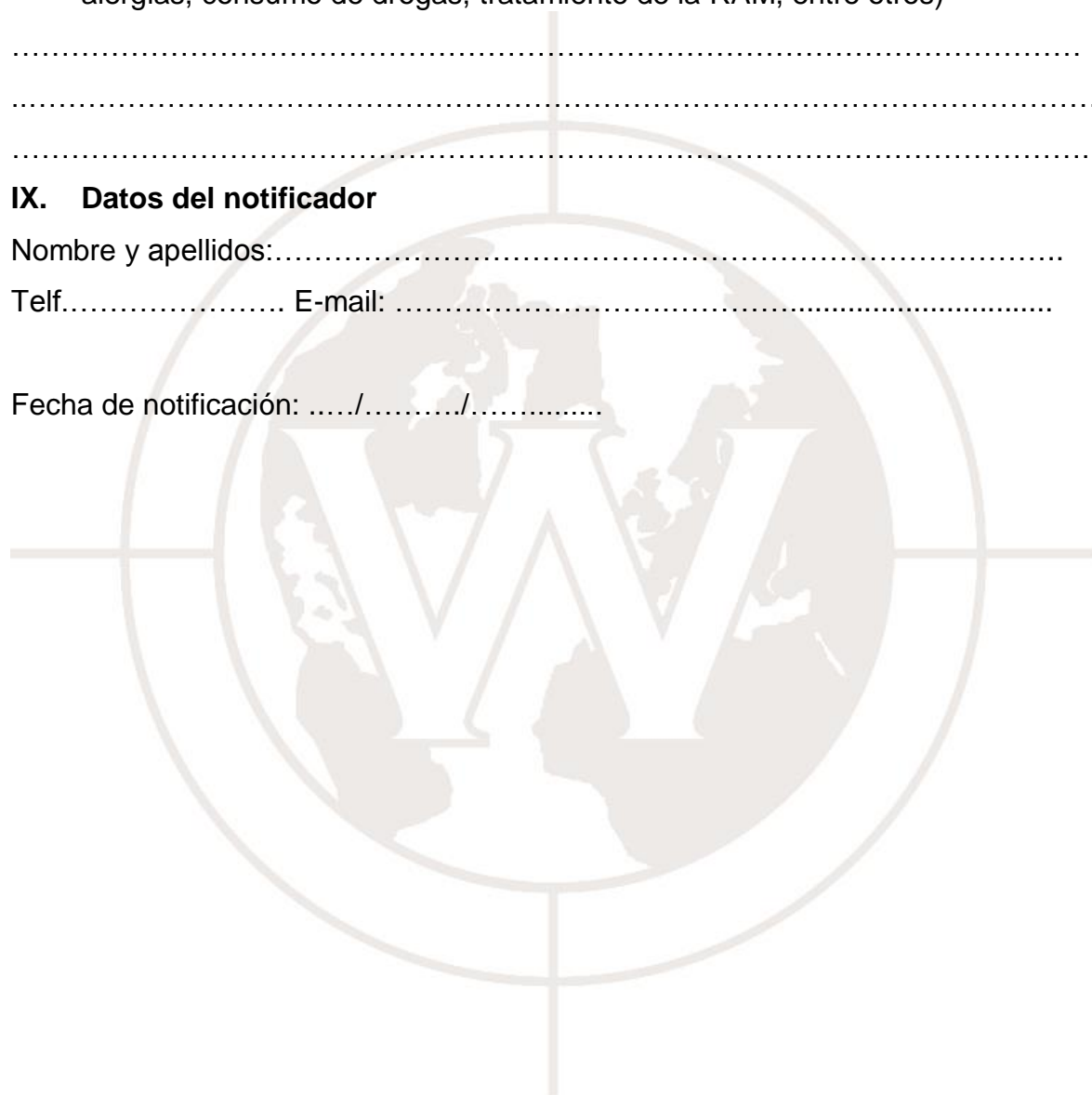
.....
.....
.....

IX. Datos del notificador

Nombre y apellidos:.....

Telf..... E-mail:

Fecha de notificación:/...../.....



Anexo 2. Foto del equipo multidisciplinario en el frontis del CATITSS



Anexo 3. Foto del equipo multidisciplinario junto a la placa recordatoria del CATITSS



Anexo 4. Foto del área de archivos del CATITSS



Anexo 5. Foto del área de archivos del CATITSS



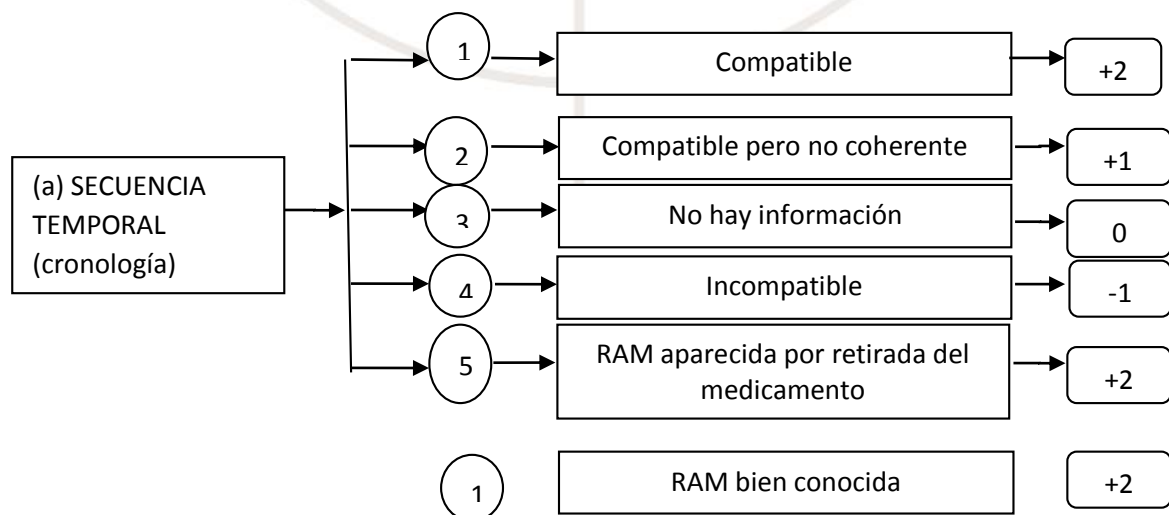
Anexo 6. Algoritmo peruano de farmacovigilancia

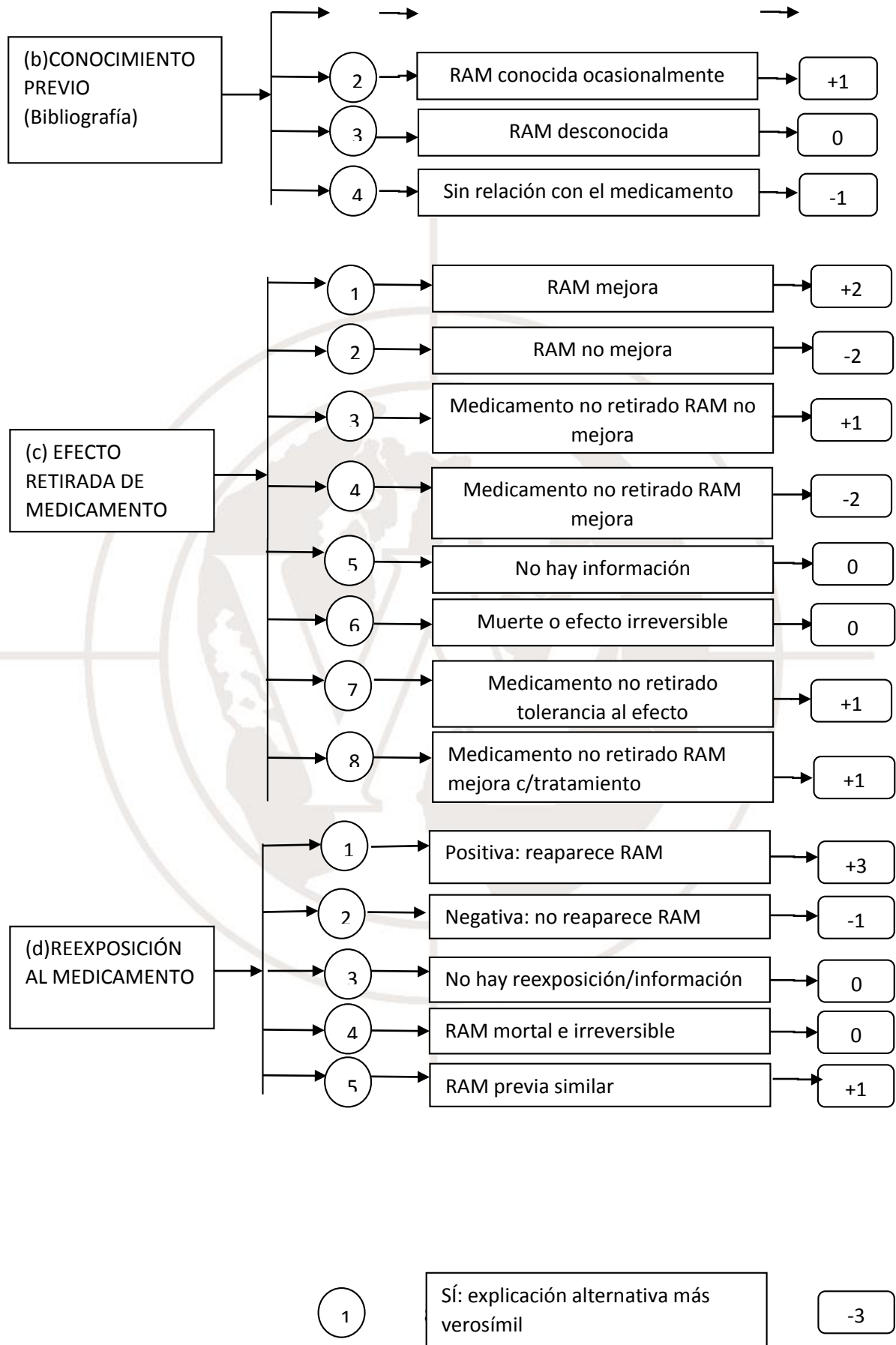
Resolución directoral No 813 – 2000 – DG – Digemid
(Algoritmo Peruano de Farmacovigilancia)

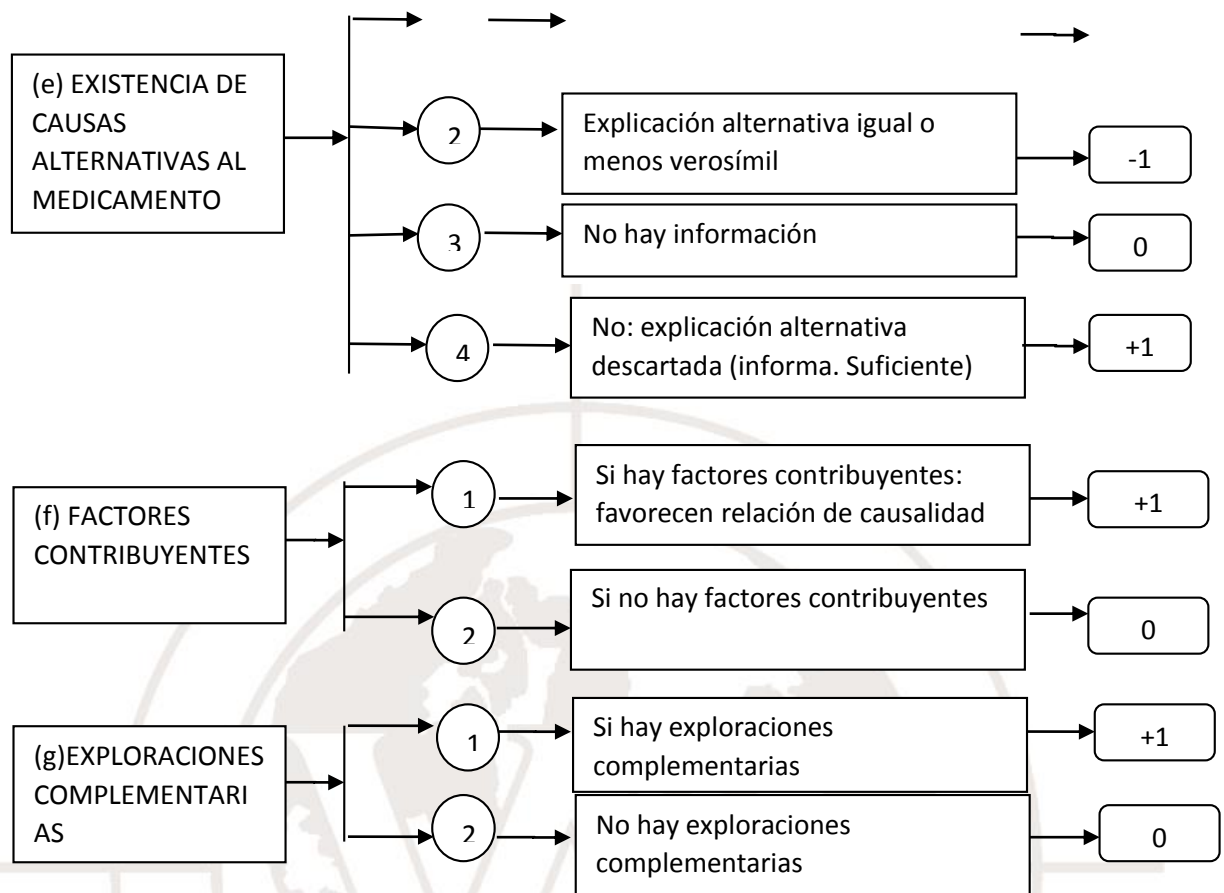
1º. Aprobar el documento “ALGORITMO DE DECISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE UNA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS”, que consta de 5 folios y que forma parte de la presente resolución.

2º El mencionado Algoritmo será de aplicación por el Centro Nacional de Farmacovigilancia e información de Medicamentos de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de salud y Centros de referencia Regionales de Salud a nivel nacional, integrante del Sistema Peruano de Farmacovigilancia.

Los factores considerados para determinar la relación de causalidad en las notificaciones de casos o de series de casos de sospecha de reacciones adversa a medicamento son: secuencia temporal adecuada, conocimiento previo, efecto del retiro del medicamento, efecto de reexposición al contribuyentes que favorece la relación de causalidad y exploraciones complementarias, requiriéndose para completar la evaluación, determinar la gravedad de la reacción adversa presentada







La puntuación total respecto a las categorías de probabilidades se establecen de acuerdo a las cinco categorías siguientes:

No clasificada	Falta
Improbable	≤ 0
Condicional	1-3
Posible	4-5
Probable	6-7
Definida	≥ 8
Gravedad	no serio - serio- grave

GLOSARIO

Adherencia: se define como el cumplimiento adecuado de la medicación antirretroviral, la que debe ser mayor de 95 %.

Astenia: es un síntoma presente en varios trastornos, caracterizado por una sensación generalizada de cansancio, fatiga y debilidad física y psíquica, con principal incidencia entre las personas de 20 a 50 años y mayor preponderancia en las mujeres que en los hombres.

Artralgia: significa literalmente dolor de articulaciones. Es un síntoma de lesión, infección, enfermedades (particularmente artritis) o reacción alérgica a medicamentos.

Carga viral: es el total de copias del VIH en sangre total y se mide por ml. Se establece como crítica la cifra superior a 15 000 copias/ml.

Dispepsia: comprende todo trastorno de la secreción, motilidad o sensibilidad gástrica que perturbe la digestión; designa cualquier alteración funcional asociada al aparato digestivo. Se caracteriza por alteraciones digestivas consecutivas y disfunciones gástricas e intestinales. Produce molestias físicas del tracto gastrointestinal superior asociadas a la ingestión de alimentos sólidos o líquidos. Presenta síntomas como ardores o acidez, eructos, distensión gaseosa, flatulencia, sensación de plenitud o presión abdominal, náuseas y vómitos.

Mialgia: consiste en dolores musculares que pueden afectar a uno o varios músculos del cuerpo y pueden estar producidos por causas muy diversas. Estos dolores musculares pueden acompañarse en ocasiones de debilidad o pérdida de la fuerza y dolor a la palpación. También se asocia en ocasiones a calambres y contracturas de los músculos afectados.

Parestesia: se define como la sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad general traducida en una sensación de hormigueo,

adormecimiento, acorchamiento, etc., producida por una patología en cualquier sector de las estructuras del sistema nervioso central o periférico. El entumecimiento y hormigueo son sensaciones anormales que se pueden producir en cualquier parte del cuerpo, pero son más usuales en las manos, pies, brazos y piernas. Este fenómeno puede recibir otros nombres, como pérdida de sensibilidad, pérdida de las sensaciones, sensación de hormigueo y entumecimiento, adormecimiento o ardor, y pérdida de la sensibilidad superficial y profunda.

Reacciones adversas: cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar en dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. Según la OMS una RAM es “cualquier reacción nociva no intencionada que aparece en dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento, o para modificar funciones fisiológicas”.

Recuento de linfocitos T CD4: es el recuento de las cepas de glóbulos blancos que contienen marcador de superficie CD4 y que constituyen el principal blanco del VIH. Se mide por mm^3 y los valores normales son de $500 \text{ cel}/\text{mm}^3$.

TARGA: (tratamiento antirretroviral de gran actividad). Implica la combinación de tres o más drogas antirretrovirales de diferentes principios farmacológicos que permite la disminución de la carga viral en la sangre hasta niveles indetectables y conduce a la recuperación inmunológica del paciente en fase de inmunodeficiencia.

Vértigo: es una sensación de falta de estabilidad o de situación en el espacio. El paciente siente que las cosas dan vueltas a su alrededor o que es él quien gira alrededor de las cosas. Generalmente, es de carácter rotatorio y se puede acompañar de manifestaciones vegetativas (náuseas, vómitos, sudoración).