



**Universidad Nacional
"Hermilio Valdizán"**

Facultad de Medicina

**"REACCIONES ADVERSAS AL TRATAMIENTO
ANTIRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD Y SUS FACTORES,
EN PACIENTES CON VIH/SIDA DEL HOSPITAL REGIONAL
HERMILIO VALDIZAN, HUÁNUCO, 2008-2012"**

Tesistas:

**Priscila Cinthia Condezo Villodas
Ronald Rainer Echeverria Ibazeta
Juan Lenin Jacha Rojas**

**Para Optar el Título Profesional de
Médico Cirujano**

**Huánuco – Perú
2015**

DEDICATORIA

A Dios que nos da fortaleza espiritual en los momentos difíciles. Muy especialmente, con todo el amor a nuestros padres, quienes nos han enseñado con su ejemplo a rebasar todas las barreras que la vida nos presenta, a querer ser mejor cada día, a entender que no hay nada imposible y que sólo hay que esmerarse y sacrificarse, si es necesario, para lograr las metas que nos planteamos.

**REACCIONES ADVERSAS AL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL DE
GRAN ACTIVIDAD Y SUS FACTORES, EN PACIENTES CON VIH/SIDA DEL
HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZAN, HUÁNUCO, 2008-2012.**

RESUMEN

Las reacciones adversas al tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes VIH/SIDA afectan la calidad de vida y adherencia al tratamiento en el Hospital Regional Hermilio Valdizán-Huánuco.

Objetivo: Determinar las reacciones adversas al tratamiento antirretroviral de gran actividad y sus factores, en pacientes VIH positivos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán 2008-2012.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de serie de casos en pacientes VIH (+) mayores de 18 años; que recibieron TARGA en el Hospital Regional Hermilio Valdizán durante el periodo 2008-2012. Se excluyeron del estudio a las gestantes. La información se obtuvo de las historias clínicas de los pacientes mediante una ficha de recolección de datos previamente validado. El análisis estadístico se realizó mediante el software IBM SPSS statistic v.19, la relación entre las reacciones adversas y las diferentes variables se realizó mediante la prueba estadística U de Mann Whitney, Chi² y prueba exacta de Fisher.

Resultados: Se incluyeron 80 pacientes, encontrándose 27 (33.75%) reacciones adversas. Entre las más frecuentes: anemia 14 (17.5%), rash cutáneo 9 (11.3%), cefalea y síntomas gastrointestinales 4 (5%). La carga viral y el sexo masculino resultaron estadísticamente significativos a la presencia de reacciones adversas del tratamiento antirretroviral (OR: 3,164; IC 95%: 1,065 – 9,4; p 0,035 y OR: 5,971; IC 95%: 1,816 – 19,638; p 0,002 respectivamente).

Conclusiones: La reacción adversa más frecuente fue anemia. Existe posible relación entre carga viral, sexo masculino y reacciones adversas al tratamiento antirretroviral.

Palabras claves: Reacción adversa a antirretrovirales, tratamiento antirretroviral de gran actividad, factores asociados, viral load, CD4, sexo.

**ADVERSE DRUG REACTIONS (ADRS) AND FACTORS ON HIGHLY ACTIVE
ANTIRETROVIRAL THERAPY (HAART) IN HOSPITAL REGIONAL HERMILIO
VALDIZÁN, HUÁNUCO, 2008-2012.**

ABSTRACT

Adverse drug reactions (ADRs) on highly active antiretroviral therapy (HAART) in Human immune deficiency virus (HIV/AIDS) patients affect quality of life and adherence to treatment in Hospital Regional Hermilio Valdizán - Huánuco.

Objective: To determine Adverse drug reactions (ADRs) on highly active antiretroviral therapy (HAART) and their factors with ADRs in HIV patients Hospital Regional Hermilio Valdizán, Huánuco, 2008-2012.

Materials and Methods: A case series study of HIV patients older than 18 years who received HAART in Hospital Regional Hermilio Valdizán, Huánuco, during 2008-2012 was performed. Pregnant women were excluded. We used medical records information with a validated instrument for data collection. All statistical calculations were performed using IBM SPSS statistic v.19; non parametric data were analyzed using U Mann Whitney and chi square for estimating the correlation between ADRs and different variables.

Results: 80 patients were included; we found 27 (33.75 %) adverse drug reactions. The most frequent reactions were anemia 14 (17.5 %), rash 9 (11.3 %), headache and gastrointestinal symptoms 4 (5%). Viral load and male gender were significance statistic with the adverse drug reactions on highly active antiretroviral therapy (OR: 3,164; IC 95%: 1,065 – 9,4; p 0,035 y OR: 5,971; IC 95%: 1,816 – 19,638; p 0,002 respectively).

Conclusions: The most frequent adverse event was anemia. There is a relationship between viral load and male on highly active antiretroviral therapy.

Keywords: Antiretroviral adverse reaction, highly active antiretroviral therapy, associated factors, viral load, CD4, sex.

INDICE

I.	INTRODUCCION	1
II.	CAPITULO I	
	Marco teórico	
	1.1 Antecedentes	3
	1.2 Base teórica	6
	1.3 Definición de términos	14
III.	CAPITULO II	
	Metodología	
	2.1 Situación problemática	15
	2.2 Planteamiento del problema	17
	2.3 Objetivos generales y específicos	17
	2.4 Definiciones operacionales	18
	2.5 Población y muestra	22
	2.6 Criterios de inclusión y exclusión	22

2.7 Técnicas de recolección y análisis de datos	23
2.8 Consideraciones éticas	26
IV. CAPITULO III	
3.1 Resultados	27
V. CAPÍTULO IV	
4.1 Discusión	31
VI. CONCLUSIONES	34
VII. SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES	35
VIII. LIMITACIONES	36
IX. RERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
X. ANEXOS	46

INTRODUCCION

El VIH/SIDA es una patología causada por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), el cual ha aumentado paulatinamente su prevalencia hasta convertirse, actualmente, en una pandemia (1-3).

En el Perú, esta patología ha venido incrementando, según el Ministerio de Salud (MINSA) se reportaron 2863 casos de VIH/SIDA hasta el año 2011 y en Huánuco se han registrado 344 casos de VIH y 44 casos de SIDA entre el periodo 2001 - 2012 (4, 5, 8).

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) plantea problemas tanto a corto y largo plazo. Se sabe que la incidencia de las reacciones adversas a los medicamentos antiretrovirales (RAMA) es alta en el momento inicial de la terapia y que la principal causa de suspensión al inicio del tratamiento es la toxicidad, sobre todo la gastrointestinal (8, 9).

Los pacientes que reciben el TARGA son sometidos a una evaluación clínica, virológica e inmunológica en forma periódica; estos son parámetros imprescindibles para el monitoreo de la eficacia, adherencia y efectos adversos del TARGA; es este continuo seguimiento y registro, lo que permite estudiar de forma idónea la ocurrencia de las reacciones adversas al TARGA y los factores que influyen en las mismas (10).

En Huánuco, el único estudio realizado al respecto data del año 2006; el cual concluye, que por cada 10 evaluados 9 presentaron reacciones adversas al

tratamiento y pese a esto no ha habido estudios que intenten identificar los factores que contribuyan a la presencia de reacciones adversas al TARGA (11).

CAPITULO I

MARCO TEORICO

Antecedentes

El trabajo realizado por Teresa M. y col. en Barcelona (2007) evalúa la relación entre las reacciones adversas percibidas y la falta de cumplimiento del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Los resultados fueron estadísticamente significativos; así mismo la frecuencia de reacciones adversas al tratamiento fue mayor en los pacientes que iniciaban, reiniciaban o cambiaban de esquema de tratamiento que en los pacientes que llevaban más de 6 meses con el mismo esquema. Se encontró que la carga viral basal promedio fue de 25.274 copias/ml y el recuento de linfocitos CD4 basal promedio (473 células/ μ l). Las reacciones adversas más frecuentes en el estudio fueron: diarrea, toxicidad en el sistema nervioso central (mareos, insomnio, somnolencia, trastornos en la concentración y sueños anormales), alteraciones digestivas como intolerancia digestiva, dolor abdominal, ardor de estómago y flatulencia. En los pacientes que habían iniciado TARGA, el 62% de las reacciones adversas mejoraron o desaparecieron durante las 4 primeras semanas de tratamiento (14).

La investigación de C.A. Menezes y col. realizada en Brazil (2003); identificaron los factores de riesgo asociados a las reacciones adversas en pacientes que recién inician terapia antiretroviral mediante un diseño de cohorte. Las

reacciones más frecuentes fueron náuseas y vómitos. Además se encontró asociación entre sexo femenino, no adherencia al tratamiento antirretroviral, conteo CD4+ de 200 a 500 cels/mm³, la presencia de nevirapine dentro del esquema de tratamiento y las combinaciones con indinavir or indinavir/ritonavir con reacciones adversas al TARGA y que el consumo de alcohol no está asociado (16).

A nivel nacional en el trabajo “Incidencia y factores asociados con las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral inicial en pacientes con VIH, Hospital Nacional Arzobispo Loayza (2008)” realizado por Gutiérrez C y col. mediante un diseño de cohortes encontraron que la incidencia acumulada de efectos adversos al TARGA inicial fue de 66,7%; siendo la anemia, náuseas y rash cutáneo las más frecuentes; además de asociación entre el estadio SIDA, el consumo de drogas y alcohol con reacciones adversas (17).

Mediante el trabajo realizado en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el año 2004, realizado por García Aparcana y cols. se determinó la prevalencia de reacciones adversas medicamentosas en pacientes HIV (+) estadio C que reciben TARGA “esquema A” mediante un diseño descriptivo retrospectivo. La prevalencia de reacciones adversas al TARGA fue de 23,6%, siendo las principales: anemia y rash cutáneo; no se encontró relación estadísticamente significativa entre el sexo y reacciones adversas. Se determinó que el tiempo de aparición de anemia se da en

mayor porcentaje dentro de los primeros 120 días y la presencia de rash cutáneo en los primeros 15 días después de iniciar tratamiento antiretroviral (19).

En el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (2003) Armas Regal y cols. realizaron un estudio descriptivo prospectivo, en el cual mencionan las manifestaciones dermatológicas más frecuentes reportadas en los pacientes VIH positivos y la edad promedio en la cual los pacientes presentaron la mayoría de casos de toxicodermia fue de 31,46 años. (20).

Jiovany Jhan y cols. en el estudio “Reacciones Adversas al Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad Inicial” en el Hospital Santa Rosa (Piura) durante el año 2007; mediante el diseño de cohorte encontraron que la incidencia acumulada reacciones adversas al tratamiento antiretroviral fue de 66,35%; siendo la anemia, rash cutáneo y vómitos los más frecuentes (21).

En nuestra ciudad en el 2006, Bejarano Flores, C y cols. realizaron un estudio transversal para identificar los factores que determinan la Adherencia al TARGA en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral del Hospital Hermilio Valdizán Medrano. Se encontró que la adherencia al tratamiento antiretroviral fue 95,3% y que de cada 10 pacientes que recibieron tratamiento antiretroviral 9 presentaron molestias las cuales se atribuyeron al tratamiento (11).

Base teórica

El Virus de Inmunodeficiencia Humana VIH/SIDA es considerado uno de los problemas de salud más graves que la humanidad ha tenido que afrontar en estas últimas décadas, se estimó que para el 2010 en el mundo había 34 millones de personas viviendo con la infección VIH (12, 13, 14).

Estructura viral

Los retrovirus, al cual pertenece el virus del VIH, son virus ARN con una envoltura y un diámetro entre 80 y 120 nanómetros. La envoltura rodea una capsida que contiene dos copias idénticas del genoma de ARN de cadena positiva, el virion además contiene entre 10 y 50 copias de transcriptasa inversa, integrasa y dos ARN celulares de transferencia. El genoma del retrovirus tiene una cabeza en el extremo 5' y una cola poliadenilada 3' (13).

Tratamiento antirretroviral

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) es la combinación de tres o más medicamentos antirretrovirales que permite la disminución de la carga viral en sangre hasta niveles indetectables, conduciendo a la recuperación inmunológica de las personas con infección por VIH (14, 15); está diseñado para suprimir la replicación viral, obteniendo como resultado el incremento del recuento de linfocitos T CD4, mejora la función inmune, retrasa la progresión clínica y prolonga el tiempo de supervivencia. Actualmente es considerada como una de las

mejores estrategias costo-efectiva introducidas en la última década, porque reduce el número de hospitalizaciones, la incidencia de infecciones oportunistas, la mortalidad y mejora la calidad de vida (16).

En el Perú fue promulgada en el año 2012 “La Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana” con resolución ministerial N° 607-2012- MINSa, con la finalidad de contribuir al fortalecimiento de la atención integral del paciente adulto con infección por el VIH en los establecimientos de salud a fin de disminuir la morbilidad y la mortalidad de esta población y mejorar su calidad de vida (1, 9).

El inicio de TARGA no se considera una emergencia y dependerá del cumplimiento de los criterios clínicos e inmunológicos del paciente que se detallan en el punto debiéndose asegurar el compromiso del paciente de adherirse al TARGA (1, 17).

Esquemas iniciales para el tratamiento antirretroviral

El inicio del tratamiento de la infección por VIH consiste en un esquema de tres antirretrovirales. Con esto se busca controlar la mortalidad, la progresión de la enfermedad, la respuesta virológica al tratamiento (la proporción de individuos que suprimió la replicación viral a niveles de indetectabilidad, definida como <40, <400 o <500 copias/ml), los efectos adversos graves, la adherencia, la tolerabilidad y retención, y respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral (12, 18).

Se recomienda comenzar con uno de los siguientes regímenes:

- Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Nevirapina (NVP)
- Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) o Emcitrabina (FTC) + Efavirenz (EFV)
- Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) o Emcitrabina (FTC) + Nevirapina (NVP)

Cambio del esquema del tratamiento antirretroviral.

El esquema de tratamiento debe cambiarse en las siguientes situaciones:

- Cuando esté disponible medir la carga viral para confirmar el fracaso del tratamiento.
- Cuando esté disponible, de manera rutinaria, medir la carga viral cada 6 meses para controlar la replicación viral.
- Carga viral persistente por encima de las 5000 copias/ml confirma el fracaso del tratamiento.
- Cuando la carga viral no esté disponible, utilizar criterios inmunológicos para confirmar el fracaso del tratamiento.

Es importante considerar la posibilidad de evitar el cambio prematuro e innecesario a esquemas de segunda línea que son más costosos, además es necesario optimizar el uso del monitoreo virológico y de asegurar adherencia (22, 23).

La medición de carga viral se considera un indicador más sensible de fracaso del tratamiento en comparación con indicadores clínicos o inmunológicos (1, 24, 25).

Regímenes de segunda línea

Los esquemas de segunda línea fueron establecidos de acuerdo a ensayos clínicos donde fueron consideradas las variables mortalidad y morbilidad (4, 17).

Los esquemas de segunda línea recomendados son:

- Un inhibidor de la proteasa reforzado (IP/r) con dos análogos nucleósidos.
- Atazanavir reforzado (ATV/r) y Lopinavir reforzado (LPV/r) son los Inhibidores de la proteasa (IP/r) de elección para TARV de segunda línea.
- Se recomiendan opciones simplificadas con un segundo inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa.

Regímenes de tercera línea

Debido a que se observó alta mortalidad entre pacientes que fracasan a tratamientos de segunda línea, se consideró importante equilibrar la necesidad de desarrollar políticas para implementar regímenes de tercera línea mientras se expande el acceso a terapias de primera línea (4, 27).

Los criterios para diagnosticar el fracaso de un régimen de segunda línea son los mismos que se utilizan para diagnosticar el fracaso de un régimen de primera línea (4, 28, 29).

Monitoreo de laboratorio en pacientes en el programa TARGA. (4, 17, 29)

- Para el inicio del tratamiento antirretroviral no se considera indispensable el monitoreo de laboratorio.

- El recuento de células CD4 y la prueba de carga viral no son esenciales para monitorear a los pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento antirretroviral.
- Se recomienda el monitoreo de laboratorio basándose en los síntomas para evaluar la seguridad y toxicidad en aquellos pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento antirretroviral.
- Si los recursos lo permiten, se recomienda utilizar la carga viral en un enfoque dirigido para confirmar la sospecha de fracaso del tratamiento basándose en criterios clínicos y/o inmunológicos.
- Si los recursos lo permiten, se recomienda medir la carga viral de forma rutinaria, cada 6 meses, con el fin de detectar el fracaso más temprano que utilizando criterios clínicos y/o inmunológicos.

Efectos adversos relacionados a los antirretrovirales

La reacción adversa se define como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento (30, 31).

Asimismo las reacciones adversas pueden clasificarse en base a su gravedad en (28, 29):

- Reacción adversa leve: Manifestaciones clínicas poco significativas que no requieren ninguna medida terapéutica y/o no ameritan suspensión del tratamiento.

- Reacción adversa moderada: Manifestación clínica que no amenaza la vida del paciente pero que requiere medidas terapéuticas y/o suspensión del tratamiento.
- Reacción adversa grave: Manifestaciones clínicas que ponen en riesgo la vida del paciente o causa la muerte, provocan y/o prolongan el tiempo de hospitalización del paciente, causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa, causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

Al menos el 40% de los pacientes que empiezan a recibir el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) sufrirán una o más manifestaciones de toxicidad farmacológica y probablemente tendrán que modificar su esquema de tratamiento durante el primer año (30, 31).

Todos los profesionales de salud integrantes del equipo multidisciplinario están obligados a reportar todas las sospechas de reacción adversa. La notificación de las reacciones adversas e incidentes adversos graves o inesperadas deben ser notificadas dentro de las 24 horas de conocido el evento y si es leve o moderado en un plazo no mayor de 72 horas (9, 32).

Los efectos adversos asociados a la terapia antirretroviral son los siguientes: (33, 34).

- | | | |
|----------------|-----------------|-------------------|
| - Anemia | - Parestesias | - Mareos |
| - Náuseas | - Vómitos | - Dolor abdominal |
| - Rash dérmico | - Prurito | - Edema |
| - Cefalea | - Dislipidemias | - Diarrea |

Exantema

Drogas: Nevirapina (NVP), efavirenz (EFV), fosamprenavir (FPV), abacavir (ABC), atazanavir (ATV), darunavir (DRV).

Presentación clínica: Lesiones maculopapulares de diversa gravedad con o sin prurito (35, 36).

Frecuencia: Nevirapina (NVP): 14,8% (1,5% severo), efavirenz (EFV): 26% (1%), menos frecuente con el resto de los fármacos (35, 36).

Factor de riesgo: Nevirapina: sexo femenino, con $CD4 > 250/mm^3$ y en varones con $CD4 > 400/mm^3$. (36, 37).

Hipersensibilidad (28, 38)

Drogas: Todos los fármacos antirretrovirales

Presentación clínica: Hipertermia, rash difuso, astenia, náusea, cefalea, mialgias, diarrea, vómitos, artralgias, dolor abdominal, disnea, hipotensión, distress respiratorio y shock.

Frecuencia: 2 - 9%

Factor de riesgo: Pacientes sin tratamiento previo mayor incidencia con 600 mg/ 1 vez por día que con 300 mg/12 horas.

Hepatotoxicidad (39)

Drogas: Nevirapina (NVP) y ritonavir (RTV)

Presentación clínica: rash, acidosis láctica y Esteatosis hepática por toxicidad mitocondrial, síntomas inespecíficos.

Frecuencia: INNTI: 1 - 1,5%

Factor de riesgo: Hepatitis B, Hepatitis C, alcoholismo, uso concomitante de drogas hepatotóxicas.

Supresión medular

Drogas: Zidovudina (AZT)

Presentación clínica: Anemia, neutropenia, fatiga, posible aumento de las infecciones bacterianas por la neutropenia (32, 40).

Frecuencia: Anemia: 1,1 a 4%. Neutropenia: 1,8 a 8%

Factores de riesgo: VIH avanzado, dosis elevada, anemia o neutropenia pre-existent, uso concomitante de supresores de la médula ósea (MO) (32, 40).

Efectos sobre el SNC

Drogas: Efavirenz

Presentación clínica: Somnolencia, insomnio, vértigo, desconcentración y falta de atención, depresión, alucinación, exacerbación de desórdenes psiquiátricos, psicosis, pensamiento suicida. La mayoría de los síntomas disminuyen luego de 2 – 4 semanas (41, 42).

Frecuencia: más del 50%.

Factores de riesgo: Desórdenes psiquiátricos preexistentes o inestables. Uso de drogas concomitantes con efectos sobre el SNC (43).

Intolerancia gastrointestinal

Drogas: Inhibidores de la proteasa, zidovudina (AZT), didanosina (ddI).

Presentación clínica: Náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Frecuencia: Varía con las diferentes drogas.

Factores de riesgo: Todos los pacientes (44).

Neuropatía periférica

Drogas: Didanosina (ddI), estavudina (d4T).

Presentación clínica: Parestesia de dedos y pies, neuropatía que puede ser irreversible a pesar de discontinuar el uso de las drogas (2, 40).

Frecuencia: Didanosina: 12 - 34%. Estavudina: 52%.

Factor de riesgo: Neuropatía periférica preexistente, uso combinado de didanosina y estavudina o uso de otras drogas que causen neuropatía (2, 40).

Lipodistrofia

Drogas: Inhibidores de la proteasa.

Presentación clínica: Acumulación centrípeta, con aumento de grasa visceral en abdomen, giba dorsal, aumento del tamaño mamario, lipoatrofia periférica (extremidades, glúteos, región malar) (40).

Definición de términos

- Esquema de primera línea (NAIVE 1): Esquema tratamiento indicado a todo paciente sin experiencia previa a la terapia antiretroviral (se excluyen gestantes que requieren esquema solo para profilaxis).
- Paciente antes tratado: Paciente que tiene antecedentes de haber estado expuesto a antiretroviral por más de 30 días para el caso de INTR o más de 05 días para INNTR, sean o no parte del programa.
- Paciente nuevo: Paciente que no ha recibido anteriormente tratamiento antirretroviral, o ha recibido por menos de 30 días un esquema que no incluía un Inhibidor No Nucleósido de Transcriptasa Reversa (INNTR); en el caso de haber recibido esquema con INNTR, se considera también como paciente nuevo.
- Síndrome de reconstitución inmune: Conjunto de signos y síntomas que se producen durante las primeras semanas después del inicio del TARGA y se manifiesta por una respuesta anómala con exacerbaciones o manifestaciones clínicas inusuales a algunos patógenos previamente presentes (ANEXO 04).

CAPITULO II

METODOLOGIA

Situación problemática

El VIH/SIDA es una patología causada por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), el cual ha aumentado paulatinamente su prevalencia hasta convertirse, actualmente, en una pandemia (1-3).

En el Perú, esta patología ha venido incrementando, según el Ministerio de Salud (MINSA) se reportaron 2863 casos de VIH/SIDA hasta el año 2011 y en Huánuco se han registrado 344 casos de VIH y 44 casos de SIDA entre el periodo 2001 - 2012 (4, 5, 8).

A partir del año 2004, el Ministerio de Salud del Perú brinda un acceso universal al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Sin embargo, las ventajas del tratamiento sólo pueden ser posibles con un alto nivel de adherencia y a pesar de ello, las reacciones adversas se presentan con frecuencia, disminuyendo la calidad de vida de los pacientes (5, 6, 8).

Diversos estudios confirman que las reacciones adversas a los medicamentos antirretrovirales (RAMA) forman parte de los factores que contribuyen a la discontinuación del tratamiento y a la no adherencia (6-8).

El TARGA plantea problemas tanto a corto y largo plazo. Se sabe que la incidencia de las RAMA es alta en el momento inicial de la terapia y que la principal

causa de suspensión al inicio del tratamiento es la toxicidad, sobre todo la gastrointestinal (8, 9).

Los pacientes que reciben el TARGA son sometidos a una evaluación clínica, virológica e inmunológica en forma periódica; estos son parámetros imprescindibles para el monitoreo de la eficacia, adherencia y efectos adversos del TARGA; es este continuo seguimiento y registro, lo que permite estudiar de forma idónea la ocurrencia de las reacciones adversas al TARGA y los factores que influyen en las mismas (10).

En Huánuco, el único estudio realizado al respecto data del año 2006; el cual concluye, que por cada 10 evaluados 9 presentaron reacciones adversas al tratamiento y pese a esto no ha habido estudios que intenten identificar los factores que contribuyan a la presencia de reacciones adversas al TARGA. (11)

Por lo que consideramos de gran utilidad conocer la incidencia de las reacciones adversas al TARGA y así identificar la verdadera la magnitud del problema así como la presencia de los factores que pudieran estar relacionados con la presencia de las mismas, lo cual permitiría una mejor elección de la terapia inicial y que esta se adapte cada vez más a las características del paciente contribuyendo a una mayor adherencia (12-14).

Planteamiento de problema

¿Cuáles son las reacciones adversas al Tratamiento antirretroviral de gran actividad y sus factores, en pacientes con VIH/SIDA del Hospital Regional Hermilio Valdizán de Huánuco, durante los años 2008 - 2012?

Objetivos

Objetivo general

- Determinar las reacciones adversas al Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad y los factores de riesgo, en pacientes VIH positivos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán 2008-2012.

Objetivos específicos

- Identificar la frecuencia de reacciones adversas al TARGA en pacientes VIH/SIDA en el Hospital Regional Hermilio Valdizán de Huánuco.
- Establecer características sociodemográficas de los pacientes.
- Describir posible asociación entre conteo CD4, carga viral, peso, esquema de tratamiento con las reacciones adversas al TARGA.

Diseño de investigación

- **Serie de casos:** Se optó por el presente diseño debido a que no contamos con muestra suficiente para realizar un estudio de mayor evidencia; por tal motivo se plantea describir posible asociación entre las variables de interés.

Definiciones operacionales

Variables

- a. Variable dependiente: Reacciones adversas al TARGA
- b. Variable independiente: Carga viral, conteo de CD4, Peso, esquema de tratamiento.
- c. Variable intervinientes: Edad, sexo, comorbilidades, nivel de instrucción y lugar de procedencia.

Operacionalización de variables

VARIABLE		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORIA	UNIDAD	FUENTE
DEPENDIENTE	REACCIONES ADVERSAS AL TARGA	Respuesta nociva y no intencionada a un medicamento anti retroviral.	Reacciones adversas al TARGA	Respuesta nociva al tratamiento antiretroviral evidenciada como rash dérmico, síntomas gastrointestinales, anemia, síndrome de restitución inmune, otros.	Cualitativo	Nominal	Presente Ausente		Historia Clínica
	NIVEL DE CD4	Cantidad de subpoblación linfocitaria T que presenta en su membrana una proteína que la distingue.	Nivel de CD4	Número de linfocitos T registrado en la historia clínica.	Cuantitativo	Razón	De acuerdo al estudio	Número de células por ml de plasma	Historia Clínica
	CARGA VIRAL	Número de copias replicadas del virus VIH.	Carga viral	Número de copias del virus VIH registrado en la historia clínica.	Cuantitativo	Razón	De acuerdo al estudio	Número de copias por mm ³	Historia Clínica
INDEPENDIENTE	PESO	Fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por la gravedad.	Peso	Medida en kilogramo registrada en la historia clínica durante la reacción adversa.	Cuantitativo	Razón	De acuerdo al estudio	Kilogramos	Historia Clínica

	VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORIA	UNIDAD	FUENTE
	ESQUEMA DE TRATAMIENTO ANTI RETROVIRAL	Combinación de anti retrovirales usados para el tratamiento de la infección por VIH	Esquema de tratamiento antiretroviral	Esquema de tratamiento para pacientes que cumplan con los criterios para iniciar TARGA.	Cualitativo	Nominal	NAIVE 1		Historia Clínica
							RESCATE		Historia Clínica
							OTROS		Historia Clínica
INTERVINIENTES	EDAD	Número de años transcurridos desde el nacimiento.	Edad	Edad en años cumplidos desde su nacimiento hasta el momento del estudio.	Cuantitativa	Intervalo	De acuerdo al estudio	Años	Historia Clínica
	SEXO	Condición orgánica masculina o femenina.	Sexo	Personas con características fenotípicas masculina o femenina consignado en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino		Historia Clínica
	COMORBILIDADES	Presencia de uno o más enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario.	Comorbilidades	Pacientes que presenten TBC pulmonar y extrapulmonar, neumonía atípica, depresión y otros.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente		Historia Clínica

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORIA	UNIDAD	FUENTE
NIVEL DE INSTRUCCION	Grado de estudio máximo terminado, de acuerdo al sistema educativo del país en el que se recibió la instrucción educativa.	Nivel de Instrucción	Ultimo nivel de estudios alcanzado.	Cualitativa	Ordinal	Analfabeto		Historia Clínica
						Primaria		Historia Clínica
						Secundaria		Historia Clínica
						Superior		Historia Clínica
LUGAR DE PROCEDENCIA	Lugar geográfico de donde proviene una persona	Lugar de Procedencia	Lugar de procedencia referido en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	De acuerdo al estudio		Historia Clínica

Población

La población está conformada por pacientes con diagnóstico confirmado de VIH/SIDA mayores de 18 años de edad inscritos al programa TARGA del Hospital Regional Hermilio Valdizán de la ciudad de Huánuco y cumplan con los criterios de inclusión (80 pacientes = 100% de la población).

Unidad de análisis

Paciente VIH/SIDA registrado en el programa TARGA.

Criterios de inclusión

- Paciente con diagnóstico de VIH/SIDA de cualquier sexo registrado en el “Programa TARGA” del Hospital Regional Hermilio Valdizán- Huánuco.
- Persona con VIH/SIDA mayor de 18 años de edad.
- Paciente que acuda al programa TARGA por un tiempo mínimo de 2 meses.
- Paciente residente en el departamento de Huánuco por un tiempo mínimo de 5 meses.

Criterios de exclusión

- Paciente gestante con diagnóstico de VIH/SIDA.
- Paciente que entregue el cuestionario en blanco o tachado.
- Paciente que no firme el consentimiento informado.

Criterios de eliminación

- Todo caso en que la información de la historia clínica fuera insuficiente (ausencia de exámenes de laboratorio, tratamiento, seguimiento, antecedentes familiares, etc).
- Pacientes que desistan en colaborar con el trabajo de investigación en cualquier instante durante la investigación.

Técnicas de recolección, elaboración y análisis de datos**Captación de datos**

La recolección de datos se realizó por medio de un instrumento (ANEXO 01) previamente validado por expertos. Se comprobó la fiabilidad del mismo mediante la prueba estadística “alfa de Cronbach”, finalmente se proporcionó el instrumento al personal del programa de TARGA del Hospital Regional Hermilio Valdizán.

El instrumento está compuesto por 11 preguntas, dividido en 2 partes:

- Parte 1: Características generales del paciente en estudio.
- Parte 2: Características relacionadas al tratamiento antirretroviral de gran actividad.

Los datos se recolectaron con un promedio de 5 historias clínicas por día en el “Programa TARGA” del Hospital Regional Hermilio Valdizán hasta culminar con toda la población del estudio.

Control de calidad de los datos recolectados

Una vez terminado la recolección de datos según el cronograma de actividades, se procedió a realizar el control de calidad de todos los datos obtenidos mediante la revisión exhaustiva.

Fases de la elaboración de datos

Revisión de datos

Se verificó que todos los formularios hayan sido rellenos de manera adecuada acorde a las instrucciones.

Codificación de datos

Para el cuestionario se empleó un sistema de codificación basados en números cardinales (ANEXO 02).

Procesamiento de datos

Se utilizó el programa IBM SPSS statistics v 19.

Presentación de datos

Se utilizaron diagramas de barras y tortas para representar los datos contenidos en los cuadros correspondientes.

Plan de análisis de los resultados

Se analizó cada una de las variables; de la siguiente manera:

Análisis bivariado: Se optó por realizar cruce de variables con el fin de poder identificar posible asociación entre ellas con la presencia de reacciones adversas al tratamiento antirretroviral.

VARIABLE	VARIABLE	CRUCE DE VARIABLES	PRUEBA ESTADÍSTICA
Carga viral	Reacciones adversas al RAM	Carga viral/RAM	No paramétrica: U MANN WHITNEY
Conteo de cd4	Reacciones adversas al RAM	Conteo de cd4/RAM	No paramétrica: U MANN WHITNEY
Peso	Reacciones adversas al RAM	Peso/RAM	No paramétrica: U MANN WHITNEY
Esquema de tratamiento	Reacciones adversas al RAM	Esquema de tratamiento/RAM	Paramétrica: Chi ²
Sexo	Reacciones adversas al RAM	Sexo/RAM	Paramétrica: Chi ²
Edad	Reacciones adversas al RAM	Edad/RAM	No paramétrica: U MANN WHITNEY

Aspectos éticos

El presente estudio estará regido por principios éticos, protegiendo la integridad y la confidencialidad de los pacientes mediante la codificación de los datos. La participación de todos los pacientes será voluntaria para lo cual tendrán que firmar un consentimiento informado (ver Anexo 03) proporcionado por el personal del programa TARGA; en el cual se menciona la naturaleza del estudio, los objetivos, el propósito y los beneficios potenciales, posterior a la firma se hará entrega de una copia del mismo. Los participantes podrán retirarse del estudio en cualquier momento de la investigación si así lo desean. El personal designado absolverá todas las dudas antes, durante, y después del estudio.

La ejecución del presente estudio no ocasionara ningún riesgo para la salud física, ni mental de los pacientes con VIH/SIDA que participen en el mismo; durante la ejecución los investigadores no tendrán contacto con los participantes del estudio.

La presente investigación no generará costo alguno para ninguno de los participantes del estudio y los resultados de las evaluaciones serán publicadas para fines científicos sin divulgar la identidad de los participantes.

El protocolo de investigación será revisado por la comisión Ad Hoc de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán y el comité de ética del Hospital Regional Hermilio Valdizán.

CAPITULO III

RESULTADOS

El estudio incluyo a un total de 80 pacientes VIH positivos que reciben TARGA del Hospital Regional Hermilio Valdizán durante el periodo 2008 al 2012; los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. La edad promedio fue de 34 años; siendo la media de edad 35 ± 9 años. La media del peso fue de $57,4 \pm 11,2$ kilos. Tabla 1.

Tabla 1 Características sociodemográficas de los pacientes con VIH positivos (n=80)

	Frecuencia	%
Edad		
≤20	2	2,5
21-30	25	31,3
31-40	36	45
41-50	9	11,3
>50	8	10
Peso		
≤58	52	65
>58	28	35
Sexo		
Femenino	31	38,8
Masculino	49	61,3
Lugar de Procedencia		
Huánuco	35	43,8
Pillcomarca	22	27,5
Amarilis	11	13,8
Ambo	7	8,8
Otros	5	6,1
Nivel de Instrucción		
Analfabeto	3	3,8
Primaria	16	20
Secundaria	35	43,7
Superior	26	32,5

Fuente: Elaboración propia

Respecto a las características inmunológicas, se determinó el número de células CD4; encontrando el intervalo 200 a 500 cel/ml como el más frecuente en 36 pacientes (45%) y la media fue 375 ± 47 cel/ml. En 18 casos, el nivel de carga viral no fue determinado (22.5%). Tabla 2.

Tabla 2 Características inmunológicas y tratamiento de los pacientes con VIH positivos (n=80)

	Frecuencia	%
Esquema de Tratamiento		
Naive 1	73	91,3
Rescate	2	2,4
Otros	5	6,3
CD4		
<200	25	31,2
200-500	36	45
>500	19	23,8
Carga Viral		
$\leq 55\ 000$	40	50
$> 55\ 000$	22	27,5
ND	18	22,5

Fuente: Elaboración propia

Se encontró un total de 27 pacientes (33.75%) que presentaron reacciones adversas al tratamiento antirretroviral de gran actividad. De las reacciones adversas reportadas, la más frecuente fue anemia (17.5%) y rash cutáneo (11,3%). Tabla 3.

Tabla 3 Características clínicas pacientes VIH positivos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán 2008-2012 (n=80)

	Frecuencia	%
Reacciones Adversas al TARGA		
Anemia	14	17,5
Rash cutáneo	9	11,3
Síntomas GI	4	5
Cefalea	4	5
Lipodistrofia	1	1,3
Mareos	1	1,3
Neuropatía periférica	1	1,3
Síndrome de reconstitución inmune	1	1,3
Comorbilidades		
Depresión	30	37,5
TB pulmonar	8	5
Herpes	6	7,5
Candidiasis oral	5	6,3
Gastritis	4	5
Toxoplasma	3	3,8
Condiloma	2	2,5
Obesidad	2	2,5
Neumonía Atípica	1	1,3
TB Extrapulmonar	1	1,3
Sarcoma de Kaposi	1	1,3
Drogas	1	1,3
Encefalopatía no específica	1	1,3

Fuente: Elaboración propia

En el análisis bivariado no hubo asociación estadísticamente significativa entre en el nivel de CD4, esquema de tratamiento y peso con las reacciones adversas (OR: 0,40; IC 95%: 0,51 – 1,086; p 0,069), (OR: 2,899 IC 95%: 0,599-14,02; p 0,171), (OR: 1,144 IC95%: 0,435-3,005 p 0,785); respectivamente.

Además, se encontró asociación estadísticamente significativa entre carga viral, sexo masculino y reacciones adversas al tratamiento antirretroviral (OR:

3,164; IC 95%: 1,065 – 9,4; p 0,035), (OR: 5,971; IC 95%: 1,816 – 19,638; p 0,002); respectivamente. Tabla 4.

Tabla 4 Presencia de RAM de acuerdo a variables sociodemográficas, laboratorio y esquema de tratamiento en pacientes VIH positivos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán 2008-2012 (n=80)

	RAM		p	OR	IC (95%)	
	SI %	NO %			Inf	Sup
Edad						
≤ 35	16	32	0,92	1,048	0,407	2,694
> 35	11	21				
Carga viral						
≤ 55000	11	29	0,035	3,164	1,065	9,4
> 55000	12	10				
CD4						
≤ 200	12	13	0,069	0,406	0,152	1,086
> 200	15	40				
Peso						
≤ 58	17	35	0,785	1,144	0,435	3,005
> 58	10	18				
Sexo						
femenino	4	27	0,002*	5,971	1,816	19,638
masculino	23	26				
Nivel de Instrucción						
Analfabeto	0	3	0,57			
Primaria	2	14				
Secundaria	15	20				
Superior	10	16				
Esquema de tratamiento						
Naive 1	23	50	0,218*	2,899	0,599	14,02
Otros	4	3				
Lugar de procedencia						
Huánuco	14	21	0,297	0,609	0,239	1,551
Otros	13	32				

*Corrección estadístico de Fisher

Fuente: Elaboración propia

CAPITULO IV

DISCUSIÓN

Los pacientes que pertenecen al programa TARGA del Hospital Regional Hermilio Valdizán reciben tratamiento antirretroviral supervisado y de manera gratuita, como parte de la política de estado. La cantidad de casos notificados hasta el 2014 fue de 506 pacientes (52), siendo la transmisión por contacto sexual la principal vía de contagio; en estudios anteriores se encontró que de cada 10 pacientes, 9 manifestaban molestias atribuidas al tratamiento antirretroviral (21), lo cual trae como consecuencia la poca adherencia al tratamiento.

En nuestro estudio se encontró que de un total de 80 pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, el 33.75% presentaron reacciones adversas, siendo las más frecuentes: anemia, rash cutáneo, cefalea y síntomas gastrointestinales (53); estos datos difieren de trabajos realizados en Brazil en los que los síntomas gastrointestinales son los más frecuentes (6,14), sin embargo nuestros datos son similares a los encontrados por Astuvilca (16); donde las RAM más frecuentes fueron: anemia, rash dérmico y vómitos de 23,4%, 17,2% y 20,6% respectivamente.

A diferencia de los resultados obtenidos por Saldaña J. (19), Astuvilca J. (16) y Cristiane A. (15), los cuales no encontraron relación significativa. Este estudio encontró relación entre la carga viral y las reacciones adversas a los fármacos antirretrovirales los cuales fueron estadísticamente significativos, concordando con Sancarano P. (39), Martina M. (13), Angulo D. (40). Este resultado se debe a la baja

proporción de pacientes en TARGA; también podría estar influenciado por los diferentes esquemas de tratamiento administrados a la población de estudio y la respuesta individual de los pacientes a cada uno de estos (54).

Srikanth B. (46), D'arminio A. (44) y Rajesh R. (43) concuerda con nosotros al concluir que el sexo masculino es un factor relacionado a la aparición de reacciones adversas al tratamiento antirretroviral, mientras que Girao D. (48), Zahoor A. (47) Eluwa (42) y Azuka C. (49) niega asociación alguna; esto se debe a las diferencias del metabolismo de los fármacos, el IMC, los cambios hormonales durante el ciclo menstrual e incluso las diferencias virológicas, inmunológicas y clínicas entre ambos sexos por lo que se necesitan más estudios al respecto. A diferencia de otros estudios similares (15, 43). Gedefaw L. (41), Cevere P. (3) y Meneces C. (15), no encontramos asociación entre el nivel de linfocitos CD4 y las reacciones adversas al TARGA concordando con los resultados obtenidos por Astuvilca J. (16), Saldaña J. (19) y Eluwa (42) Srikanth B. (45).

Namme H. (9), Astuvilca J. (16) y Rajesh R. (43) no encontraron asociación alguna entre peso de los pacientes y la presencia de reacciones adversas al tratamiento antirretroviral concordando con nuestros resultados; mientras que Van Griensven J. (50), Nwabueze S. (51) señalan asociación entre ambas variables.

El esquema de tratamiento no tuvo asociación estadísticamente significativa con la aparición de reacciones adversas; mientras que los resultados de Meneces C. (15), Namme (9) y Summers R. (44) señalan una fuerte asociación entre el esquema

de tratamiento recibido y la presencia de reacciones adversas específicas a cada uno de los fármacos administrados vinculando a la AZT y EFV como drogas probables implicadas en la mayoría de reacciones, esto difiere con un estudio brasileño donde las reacciones adversas se vincularon mayormente a regímenes con NVP (6).

CONCLUSIONES

La frecuencia de reacciones adversas al TARGA en pacientes VIH/SIDA en el Hospital Regional Hermilio Valdizán de Huánuco fue del 33,75%, siendo las más frecuentes: anemia, rash cutáneo, cefalea y síntomas gastrointestinales.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre carga viral y sexo masculino con la aparición de reacciones adversas al tratamiento antirretroviral de gran actividad.

No hubo relación estadísticamente significativa entre CD4, esquema de tratamiento y peso con la aparición de reacciones adversas al tratamiento antirretroviral de gran actividad.

SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES

Es necesario mejorar la adherencia, sobre todo en pacientes que presentan reacciones adversas y comorbilidades ya que estos pueden favorecer el incumplimiento del tratamiento.

En nuestro medio, se utiliza como registro de reacciones adversas, hojas de reporte elaboradas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del MINSA¹, en los cuales no se detallan muchas de las quejas de los pacientes, que por la literatura revisada, serían atribuidas a los antirretrovirales, produciendo esto una subestimación de la verdadera incidencia en la población estudiada.

El presente estudio permite sugerir un mayor control en pacientes masculinos debido a que según nuestros resultados, estos presentan una mayor predisposición a las reacciones adversas al tratamiento antirretroviral. Además es importante según los resultados obtenidos mantener los niveles de carga viral por debajo de 55 000 copias/ml ya que un recuento mayor esto favorece la aparición de reacciones adversas a los medicamentos antirretrovirales.

Finalmente recomendamos la intervención de distintas instituciones estatales y privadas, industria farmacéutica y grupos de apoyo que puedan ser de ayuda para conseguir que sea un objetivo alcanzable la disminución de reacciones adversas a los medicamentos antirretrovirales ya que esto permitiría reducir costos que genera el tratamiento de las mismas y evitar la hospitalización de estos pacientes.

LIMITACIONES

Acceso restringido a los pacientes e historias clínicas del programa de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Limitado número de pacientes; para poder realizar un estudio de mayor nivel de evidencia y ausencia de estudios locales actuales.

Los datos basados solo en historias clínicas pueden carecer de confiabilidad ya que se pueden registrar de forma inadecuada los síntomas; los efectos negativos y los síntomas referidos por los pacientes.

El diseño aplicado al presente estudio está sujeto a la subjetividad personal, no permite establecer asociación entre las variables de estudio y los posibles factores de riesgo; ya que estos pueden deberse solo al azar. Los resultados obtenidos no son extrapolables a otras poblaciones.

|REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: OMS, Noviembre 2010.
2. OMS. Global HIV/SIDA response: Epidemic update and health sector progress towards. Genova: OMS. Diciembre 2011.
3. Severe P, Juste M, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antirretroviral therapy for HIV – infected adults in Haiti. *N Engl J Med.* 2010; 353: 1702 – 15.
4. Siegfried N, Uthman O, Rutherford G. Optimal Time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV – infected naive adults (Review). *The Cochrane Collaboration.* 2010; 3.
5. Violari A, Paed F, Lindsey J, Michael D, Hughes D, Mujuru H, et al. Nevirapine versus ritonavir – boosted lopinavir for HIV – infected children. *N Engl J Med* 2012; 366: 2380 – 9.
6. UNAIDS, ONUSIDA. Programa mundial conjunto de naciones unidas en vih/sida Global report: UNAIDS report on the global epidemic. Geneva: ONUSIDA 2010.
7. Pinheiro CA, Carvalho JC, Drachler ML. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy in HIV/SIDA patients: a cross – sectional study in Southern Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2010; 35 (10): 1173 – 81.

8. Ministerio de salud. Norma técnica para el TARGA en adultos infectados por el VIH. Lima; MINSA; 2004 NT N 004-MINSA/DGSP-V 02.
9. Namme H, Doualla M, Choukem S, Temfack E, Ashuntantang E, Achu H, et al. Adverse drug reactions of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in HIV infected patients at the General Hospital, Douala, Cameroon: a cross sectional study. *Pan African Medical Journal*. 2012; 12: 87.
10. Ministerio de salud. Programa nacional de prevención y control de las ITS – VIH y SIDA: Manual de tratamiento antirretroviral y de infecciones oportunistas de Guatemala. Guatemala 2012.
11. USAID, PEPFAR. Uso de drogas y transmisión del VIH en américa latina. Estados Unidos. Julio 2012. Accessible en: http://www.aidstar-one.com/sites/default/files/AIDSTAR-One_uso_de_drogas_y_transmision_del_VIH_en_america_latina.pdf.
12. Guimarães J. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazilian. *Journal of Medical and Biological Research* 2006; 39: 495-50.
13. Martina M, Cacho E, Lopeza, Codinaa C, Tuset M, Lazarib, Miróc J, et al. Reacciones adversas del tratamiento antirretroviral: relación entre los síntomas percibidos y el cumplimiento terapéutico *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(4): 127 – 33.

14. Batista J, Albuquerque M, Maruza M, Ximenes R, Santos M, et al. Incidence and Risk Factors for Tuberculosis in People Living with HIV: Cohort from HIV Referral Health Centers in Recife, Brazil. *PLoS ONE*. 2013; 8(5).
15. Pádua C, Bonolo P, Acurcio F. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2009; 39 (4): 495 – 505.
16. Astuvilca J, Arce Y, Sotelo R, Quispe J, Guillén R, Peralta L, et al. Incidencia y factores asociados con las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral inicial en pacientes con VIH. *Rev Perú Med Exp Salud pública* 2010; 24 (3): 218 – 4.
17. Alave J, Paz J, González E, Campos M, Rodríguez M, Willing J, Echevarría J. Factores asociados a falla virológica en pacientes infectados con VIH que reciben terapia anti-retroviral en un hospital público del Perú. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (1): 42-48.
18. García P, Chabes A, Izquierdo S, Arredondo L, Pérez V, Rodas J. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes HIV (+) estadio C del programa TARGA esquema A. *Revista de Medicina Humana - Universidad Ricardo Palma* 2006; 6 (2): 40-44.
19. Saldaña J, Purizaca C, Carreño J, Malqui C, Chira A, Gutiérrez A. et al. Reacciones Adversas al Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad Inicial en el Hospital Santa Rosa – Piura. *CIMEL* 2009; (14): 6.

20. Armas S, Fuentes M. Manifestaciones cutáneas de infección por VIH. [tesis doctoral]. Lima. Universidad mayor de San Marcos. Facultad de medicina; 2004.
21. Bejarano M, Chanamé G, Dámaso B, Palacios E. Factores de la adherencia de las personas que viven con VIH – SIDA que reciben esquema TARGA en el hospital regional Hermilio Valdizán de Huánuco. Perú: Instituto nacional de salud; 2006. Serie Informes técnicos N 75.
22. Wilson G, Wolff M. Una década de terapia anti-retroviral: Perfil de pacientes con 10 años de triterapia de alta efectividad. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29 (3): 337-343.
23. Roque R, Gutierrez D, Téllez Y, Pileta N, Wilson I. Acercamiento al conocimiento de los procesos adversos en la terapia antirretroviral. *Revista Cubana de Enfermería* 2011; 27(1): 42-56.
24. Puerto G, Von Wichman M, Roca B, Tellez M, Blazquez R. La comorbilidad como factor limitante del TARGA. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 24 (2): 1 -12.
25. Domingo P, Lozano L. Management of antiretroviral drug toxicity. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2011; 29(7): 535-44.
26. Loubiere S. Decentralization of HIV care in Cameroon: Increased access to antiretroviral treatment and associated persistent barriers. *Health policy*. 2009; 92(2-3): 165-73.

27. Domínguez Y, Puig M, Castelo L, Calles E. VIH/Sida y terapia antirretroviral: efectos endocrino-metabólicos. *Rev Peru Epidemiol* 2012; 16 (3): 1 – 9.
28. Volkow N, Montaner J. Enhanced HIV testing, treatment, and support for HIV-infected substance users. *JAMA*.2010 14; 303(14): 1423-4.
29. Tempalski B, McQuie H. Drugscapes and the role of place and space in injection drug use-related HIV risk environments. *Int J Drug Policy* 2009, 20 :4-13.
30. TNI, WOLA. Diálogo informal sobre políticas de drogas. Montevideo: TNI: Febrero 2011.
31. UNAIDS. Global plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive. Geneva: UNAIDS 2011.
32. WHO. European Action Plan for HIV/AIDS 2012–2015. Geneve: WHO 2011.
33. WHO, UNAIDS and UNICEF. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report 2010. Geneva: World Health Organization, 2010.
34. UNAIDS. Global report on the AIDS epidemic 2010. Geneva: UNAIDS, 2010.
35. United Nations General Assembly. Political Declaration on HIV/AIDS: Intensifying Our Efforts to Eliminate HIV/AIDS. New York, United Nations, 2011.

36. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Executive summary of recommendations: preliminary version for program planning 2010. Geneva, World Health Organization, 2010
37. WHO. Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-exposed and HIV-infected infants and children: practical approaches to implementation and scale up. Geneva, World Health Organization and New York, United Nations Children's Fund, 2009.
38. WHO, UNODC, UNAIDS. Technical Guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users. Ginebra, Suiza: WHO 2009.
39. Zancanaro Q, McGirt L, Mamelak A, Nguyen R, Martins C, Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: An institutional urban clinic experience *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006 4 (54):581–588.
40. Angulo D, Castillo M. Prevalencia de dislipidemia y lipodistrofia en niños con infección VIH y tratamiento antirretroviral. *Instituto Nacional de Salud del Niño*, 2007. *Rev. peru. pediatr.* 2010; 63 (1).
41. Gedefaw L, Yemane T, Sahlemariam Z, Yilma D (2013) Anemia and Risk Factors in HAART Naive and HAART Experienced HIV Positive Persons in South West Ethiopia: A Comparative Study. *PLoS ONE* 8(8): e72202.

42. Eluwa G, Badru T and Akpoigbe K. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ARVs): incidence, type and risk factors in Nigeria. *BMC Clinical Pharmacology* 2012, 12:7
43. Rajesh R, Vidyasagar S, Varma D, Naik A, Hegde B, Guddattu V. A prospective study of highly active antiretroviral therapy in Indian human immunodeficiency virus positive patients. *Int J Risk Saf Med.* 2013 Jan 1;25(1):53-65.
44. Summers R, Nomathemba M, Khin-San T, Mayayise G. A pharmacovigilance study of adults on highly active antiretroviral therapy, South Africa: 2007 – 2011. *Pan African Medical Journal.* 2012; 11:39
45. Srikanth A, Babu S, Narayan H, Kumar S. Incidence of adverse drug reactions in human immune deficiency virus-positive patients using highly active antiretroviral therapy B. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* 2012 Jan Mar 1; (3).
46. D'Arminio A, Rezza L, Pezzotti P, Antinori A, Phillips A, Angarano G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. *Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. M.AIDS.* 2000 Mar 31;14(5):499-507.
47. Zahoor A, Mukta N. Chowta, G, Prakash R and Mubeen F. Evaluation of the adverse reactions of antiretroviral drug regimens in a tertiary care hospital. *Indian J Pharmacol.* 2013 Mar-Apr; 45(2): 145–148.

48. Girão D, Limaverde L, Gomes de Arruda E, Alves de Lima A, Oliveira B, De França Fonteles M. Factors determining changes in initial antiretroviral therapy. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(2):222-228
49. Azuka C, Kenneth A, Oparah A. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy: Results from spontaneous reporting system in Nigeria. *Perspectives in Clinical Research* 2013. April-June 2 (4).
50. Van Griensven J, Zachariaha R, Mugaboc J, Reida T. Weight loss after the first year of stavudine-containing antiretroviral therapy and its association with lipoatrophy, virological failure, adherence and CD4 counts at primary health care level in Kigali, Rwanda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 104 (2010) 751–757.
51. Nwabueze S, Ikechebelu N, Modebe I, Adogu A, Prince U. Relationship between peripheral neuropathy and antiretroviral drugs used in the management of adult human immunodeficiency virus patients *Journal of HIV & Human Reproduction* 2013. Jan (1).
52. Dirección General De Epidemiología. Situación del VIH/SIDA en el Perú. *Boletín Epidemiológico Mensual* Febrero 2014.
53. Hewitt G, Nader P, Lawrence G, The Role of Gender in HIV Progression *Spring* 2001.
54. Nguyen N, Holodniy M; HIV infection in the elderly *Clin Interv Aging*. Sep 2008; 3(3): 453–472.

55. Duval X et al. Incidence of and risk factors for adverse drug reactions in a prospective cohort of HIV-infected adults initiating protease inhibitor-containing therapy. *Clinical Infectious Diseases* 39 (on-line edition), 2004.

ANEXO 01

**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS
 “UNIVERSIDAD NACIONAL HERMILIO VALDIZAN”
 FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

“REACCIONES ADVERSAS AL TARGA Y SUS FACTORES RELACIONADOS, EN
 PACIENTES CON VIH DEL HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZÁN DE HUÁNUCO
 DURANTE EL PERIODO 2008-2013”

Código del paciente :	Fecha de recolección de datos:/...../.....
-----------------------------	---

INSTRUCCIONES

Por favor, lea cada pregunta cuidadosamente y rellene los datos solicitados en los espacios o marque con un aspa (X) las alternativas que crea conveniente.

1. Edad del paciente : (años)
2. Peso :(kilogramos)
3. Lugar de procedencia:
4. Sexo:

M	<input type="checkbox"/>
F	<input type="checkbox"/>
5. Nivel de instrucción:

Analfabeto	<input type="checkbox"/>
Primaria	<input type="checkbox"/>
Secundaria	<input type="checkbox"/>
Superior	<input type="checkbox"/>

6. Esquema de tratamiento:

NAIVE 1 RESCATE

7. Reacción adversa al TARGA:

No Sí

8. Si es "SI", cuál de las siguientes:

	SI	NO
Anemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lipodistrofia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rash dérmico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síntomas gastrointestinales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síndrome de restitución inmune	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Nivel de CD4:

10. Carga viral:

11. Presenta comorbilidades:

No Sí

12. Si es "SI", cuales:

	SI	NO
TB pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neumonía atípica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depresión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TB extra pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANEXO 02

**CODIFICACION DE FICHA DE RECOLECCION DE DATOS
 “UNIVERSIDAD NACIONAL HERMILIO VALDIZAN”
 FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

“REACCIONES ADVERSAS AL TARGA Y SUS FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS,
 EN PACIENTES CON VIH DEL HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZÁN DE
 HUÁNUCO DURANTE EL PERIODO 2008-2013”

VARIABLE DISCRETA

- En la pregunta número 1: (Se codificará de acuerdo a resultados)

 Edad del paciente : (Años)
- En la pregunta número 9: (Se codificará de acuerdo a resultados)

 Nivel de CD4:
- En la pregunta número 10: (Se codificará de acuerdo a resultados)

 Carga viral:

VARIABLE CONTINUA

- En la pregunta número 2: (Se codificará de acuerdo a resultados)

 Peso: (kilogramos)

VARIABLES NOMINALES**DICOTÓMICAS:**

- En la pregunta número 4:

 Sexo:
 Femenino (0)
 Masculino (1)
- En la pregunta número 7:

Reacción adversa al TARGA:

NO	(0)
----	-----

SI	(1)
----	-----

- En la pregunta número 11:

Presenta comorbilidades:

NO	(0)
----	-----

SI	(1)
----	-----

POLITÓMICAS:

- En la pregunta número 3: (Se codificará de acuerdo a resultados)

Lugar de procedencia:

- En la pregunta número 5:

Nivel de instrucción:

Analfabeto	(0)
------------	-----

Primaria	(1)
----------	-----

Secundaria	(2)
------------	-----

Superior	(3)
----------	-----

- En la pregunta número 6:

Esquema de tratamiento:

NAIVE 1	(0)
---------	-----

RESCATE	(1)
---------	-----

- En la pregunta número 8:

Si es "SI", cuál de las siguientes:

Anemia	SI	(0)	NO (1)
--------	----	-----	--------

Rash dérmico	SI	(0)	NO (1)
--------------	----	-----	--------

Lipodistrofia	SI	(0)	NO (1)
Síntomas gastrointestinales	SI	(0)	NO (1)
Síndrome de reconstitución inmune	SI	(0)	NO (1)
Otros	SI	(0)	NO (1)

- En la pregunta número 12:

Si es la pregunta número 10 es "SI", cuales:

Tuberculosis	SI	(0)	NO (1)
Tuberculosis extrapulmonar	SI	(0)	NO (1)
Neumonía atípica	SI	(0)	NO (1)
Depresión	SI	(0)	NO (1)
Otros	SI	(0)	NO (1)

ANEXO 03**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

“REACCIONES ADVERSAS AL TARGA Y SUS FACTORES RELACIONADOS, EN
PACIENTES CON VIH DEL HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZÁN DE HUÁNUCO
2008-2012”

Huánuco, 26 de Junio de 2013

El propósito de este estudio es identificar las reacciones adversas más frecuentes al Tratamiento antiretroviral de gran actividad y los factores de riesgos relacionados, en pacientes VIH positivos del programa TARGA en el Hospital Regional Hermilio Valdizán.

Se me ha explicado que este estudio no tiene costo alguno para ninguno de los participantes y que no existen riesgos físicos, ni psicológicos que me puedan afectar durante su realización; además que mi participación es voluntaria y que soy libre de retirarme en cualquier momento, previa notificación con los encargados del estudio y que este trabajo será aprobado por el comité de ética del mismo nosocomio.

Al firmar este documento acepto voluntariamente otorgar mi consentimiento para participar en el trabajo de investigación con los investigadores: Priscila Condezo Villodas, Ronald Rainer Echeverría Ibazeta y Juan Jacha Rojas; de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco. El personal del estudio contestará las preguntas antes, durante, y después del estudio. Si usted tiene preguntas, dudas sobre esta investigación, o cómo está realizándose contactarse con los investigadores en el Hospital Regional Hermilio Valdizán.

Se me explico que los datos obtenidos van a ser manejados de manera confidencial; por lo que doy mi consentimiento para que puedan acceder al registro de datos de mi historia clínica, recaben

información a través de instrumentos de recolección, utilicen los datos para realizar un estudio de investigación y que los resultados de las evaluaciones de este estudio puedan publicarse para fines científicos siempre y cuando no se divulgue mi identidad.

Me han explicado totalmente el contenido y el significado de esta información. He tenido tiempo y oportunidad de formular cualquier pregunta sobre el estudio y sobre este documento, todas las preguntas se me han contestado y se me explico que recibiré una copia de esta forma de consentimiento.

ATENTAMENTE

Código y Firma del Participante

Huella digital

Nombre y Firma del Testigo

Huella digital

Nombre y Firma del Investigador

Huella digital

Nombre y Firma del Investigador

Huella digital

Nombre y firma del Investigador

Huella digital

Tabla 1 Características sociodemográficas de los pacientes con VIH positivos (n=80)

	Frecuencia	%
Edad		
≤20	2	2,5
21-30	25	31,3
31-40	36	45
41-50	9	11,3
>50	8	10
Peso		
≤58	52	65
>58	28	35
Sexo		
Femenino	31	38,8
Masculino	49	61,3
Lugar de Procedencia		
Huánuco	35	43,8
Pillcomarca	22	27,5
Amarilis	11	13,8
Ambo	7	8,8
Otros	5	6,1
Nivel de Instrucción		
Analfabeto	3	3,8
Primaria	16	20
Secundaria	35	43,7
Superior	26	32,5

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2 Características inmunológicas y tratamiento de los pacientes con VIH positivos (n=80)

	Frecuencia	%
Esquema de Tratamiento		
Naive 1	73	91,3
Rescate	2	2,4
Otros	5	6,3
CD4		
<200	25	31,2
200-500	36	45
>500	19	23,8
Carga Viral		
≤55 000	40	50
>55 000	22	27,5
ND	18	22,5

Fuente: Elaboración propia

Tabla 3 Características clínicas pacientes VIH positivos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán 2008-2012 (n=80)

	Frecuencia	%
Reacciones Adversas al TARGA		
Anemia	14	17,5
Rash cutáneo	9	11,3
Síntomas GI	4	5
Cefalea	4	5
Lipodistrofia	1	1,3
Mareos	1	1,3
Neuropatía periférica	1	1,3
Síndrome de reconstitución inmune	1	1,3
Comorbilidades		
Depresión	30	37,5
TB pulmonar	8	5
Herpes	6	7,5
Candidiasis oral	5	6,3
Gastritis	4	5
Toxoplasma	3	3,8
Condiloma	2	2,5
Obesidad	2	2,5
Neumonía Atípica	1	1,3
TB Extrapulmonar	1	1,3
Sarcoma de Kaposi	1	1,3
Drogas	1	1,3
Encefalopatía no específica	1	1,3

Fuente: Elaboración propia

Tabla 4 Presencia de RAM de acuerdo a variables sociodemográficas, laboratorio y esquema de tratamiento en pacientes VIH positivos en el Hospital Regional Hermilio Valdizán 2008-2012 (n=80)

	RAM		p	OR	IC (95%)		
	SI %	NO %			Inf	sup	
Edad							
≤ 35	16	32	0,92	1,048	0,407	2,694	
> 35	11	21					
Carga viral							
≤ 55000	11	29	0,035	3,164	1,065	9,4	
> 55000	12	10					
CD4							
≤ 200	12	13	0,069	0,406	0,152	1,086	
> 200	15	40					
Peso							
≤ 58	17	35	0,785	1,144	0,435	3,005	
>58	10	18					
Sexo							
femenino	4	27	0,002*	5,971	1,816	19,638	
masculino	23	26					
Nivel de Instrucción							
Analfabeto	0	3	0,57				
Primaria	2	14					
Secundaria	15	20					
Superior	10	16					
Esquema de tratamiento							
Naive 1	23	50	0,218*	2,899	0,599	14,02	
Otros	4	3					
Lugar de procedencia							
Huánuco	14	21	0,297	0,609	0,239	1,551	
Otros	13	32					

*Corrección estadístico de Fisher

Fuente: Elaboración propia



"Año de la Diversificación Productiva y del Fortalecimiento de la Educación"
UNIVERSIDAD NACIONAL HERMILIO VALDIZÁN
HUÁNUCO – PERÚ
FACULTAD DE MEDICINA

DECANATO

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL
DE MÉDICO CIRUJANO**

En la ciudad de Huánuco, ciudad Universitaria de Cayhuayna, a los seis días del mes de febrero del dos mil quince, siendo las 17:00 horas, y de acuerdo al Reglamento de Grados y Títulos de la UNHEVAL, se reunieron en el auditorio de la Facultad de Medicina, los miembros integrantes del Jurado Calificador de Tesis, designados con Resolución N° 0024-2015/UNHEVAL-FM-D de fecha 26 de enero 2015, para proceder a la Sustentación de tesis colectiva titulada **"REACCIONES ADVERSAS AL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD Y SUS FACTORES, EN PACIENTES CON VIH/SIDA DEL HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZAN, HUANUCO, 2008 - 2012"**, elaborados por los Bachilleres en Medicina Humana de la Facultad de Medicina **Priscila Cinthia CONDEZO VILLODAS, Ronald Rainer ECHEVERRIA IBAZETA y Juan Lenin JACHA ROJAS**, para obtener el TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO, conformado el Jurado por los siguientes docentes:

- | | |
|------------------------------------|-------------|
| - Méd. Miguel Ángel PACO FERNÁNDEZ | Presidente |
| - Méd. Juan Carlos NÁJERA GÓMEZ | Secretario |
| - Méd. Rosa Catalina GUZMÁN DIAZ | Vocal |
| - Méd. Juan MOTTA RODRIGUEZ | Accesitario |

Finalizado el acto de sustentación de Tesis Colectiva, el Presidente del Jurado Evaluador indica a los sustentantes y al público presente retirarse de la sala de sustentación por un espacio de cinco minutos para deliberar y emitir la calificación final, quedando los sustentantes **Priscila Cinthia CONDEZO VILLODAS, Ronald Rainer ECHEVERRIA IBAZETA y Juan Lenin JACHA ROJAS**, ~~APROBADO~~, con la nota de 18 equivalente a MUY BUENO, con lo cual se da por concluido el proceso de sustentación de Tesis a las 18.00 horas en fe de la cual firmamos.

Méd. Miguel Ángel PACO FERNÁNDEZ
PRESIDENTE

Cayhuayna, 06 de febrero de 2015
Méd. Juan MOTTA RODRIGUEZ
SECRETARIO

Méd. Rosa Catalina GUZMÁN DIAZ
VOCAL

- Bueno (14,15,16)
- Muy Bueno (17,18)
- Excelente (19 y 20)