

**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA**

**EFFECTOS ADVERSOS PRODUCIDOS POR LA ADMINISTRACIÓN
DE LOS ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES QUE SE
ENCUENTRAN EN EL PROGRAMA DE VIH /SIDA EN EL
HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO
2007-2008**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN
DE TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

AUTORA: DRA. SANDRA GIOCONDA PEÑA PATIÑO

**DIRECTORES: DR. GUSTAVO CALLE ASTUDILLO
DR. JAVIER OCHOA MUÑOZ**

ASESOR ESTADÍSTICO: DR. GUIDO PINOS ABAD

Cuenca – Ecuador

JULIO-2008

Resumen

Objetivo

Determinar los efectos adversos clínicos y biológicos (de laboratorio), del tratamiento antirretroviral en pacientes que acudieron a controlarse en el Programa Nacional de VIH/SIDA del hospital Vicente Corral Moscoso, de la ciudad de Cuenca, durante el 2007-2008.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo; en un universo de 96 pacientes pertenecientes a la clínica de SIDA del hospital. Los datos demográficos se obtuvieron por entrevista directa y los resultados de los exámenes de laboratorio fueron copiados de la historia clínica. Estos se analizaron con la ayuda del Software Epi-Info.

Resultados

La mayoría fueron hombres, con edad menor a 45 años, casados, solteros y con ocupación de obreros y quehaceres domésticos. Los fármacos más utilizados fueron zidovudina, lamivudina y efavirenz: zidovudina produjo anemia en el 15.5% de los casos y depresión medular en el 2.4%; lamivudina provocó miositis en el 31%, neuropatía periférica en el 4% y efavirenz ocasionó elevación de las transaminasas, glutámico pirúvico y glutámico oxalacético, en el 51.2%. En la evaluación de las transaminasas, creatinfosfoquinasa, creatinina, glucosa, colesterol total, triglicéridos, hemoglobina, carga viral y los linfocitos TCD4 no hubo diferencia significativa entre la valoración inicial y en la de control.

Conclusión

Efavirenz produjo la más alta frecuencia de efectos colaterales se relaciono con la elevación de transaminasas, seguido por zidovudina que produjo anemia y depresión medular; lamivudina provoco miositis y neuropatía periférica.

Palabras clave

SIDA, fármacos antirretrovirales, efectos adversos.

ABSTRACT

Objective

The objective of the present study is to determine the adverse effects of antiretroviral therapy in patients who receive medical treatment for HIV/AIDS, at Vicente Coral Moscoso Hospital in Cuenca, 2007-2008.

Materials and methods

It is a descriptive-prospective study, with a universe of 96 patients. Demographic data were collected through direct interview, and laboratory results that were obtained of the information consigned in the medical record; outcome was analyzed with Epi-info software.

Most of the patients was men, with age under 45 years old, married and singles, workers and among women we found: housewives and mail.

Results

Drugs therapy most commonly used was: zidovudine, lamivudine and efavirenz. Zidovudine has a relationship with anemia in 15.5%, and bone marrow depression in 2.4% of patients; Lamivudine produced myositis in 31%, and peripheral neuropathies in 4% of patients; Efavirenz produce elevation of glutamic-oxalacético-transaminasa and glutámico-pirúvico-transaminasa in 51.2% of patients. Liver transaminasas, creatine, glucose, total cholesterol, triglycerides, hemoglobin, viral load, and the lymphocytes TCD4 count, there was not statistical difference between the initial assessment and control.

Conclusion:

Efavirenz produced the highest frequency of adverse effects, followed by lamivudine and zidovudine.

Keywords

AIDS, antiretroviral drugs, adverse effects.

RESPONSABILIDAD

La autora del trabajo firma como responsable del contenido.

Dra. Sandra Peña Patiño

DEDICATORIA

El esfuerzo de este trabajo lo dedico a mis padres, hermanos (as) y a mi novio, gracias a su apoyo; fue posible realizar este sueño.

AGRADECIMIENTO

Mis sinceros agradecimientos a los Directivos de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca; a los directivos del Postgrado de Medicina Interna; al Dr. Gustavo Calle A. Director de Tesis, al Dr. Javier Ochoa Muñoz, Coordinador del Programa Nacional de VIH/SIDA del Hospital Vicente Corral Moscoso, al Dr. Guido Pinos Abad Asesor Estadístico y en general a las personas que colaboraron en la realización de esta investigación.

Contenido

Resumen.....	I
Abstract.....	II
Responsabilidad.....	III
Dedicatoria.....	IV
Agradecimiento.....	V
Planteamiento del problema	7
Justificación	9
Marco teórico	11
Efectos adversos de las drogas antirretrovirales	12
OBJETIVOS	14
METODOLOGÍA	15
Métodos, instrumentos y estandarización de datos	15
Plan de análisis	15
Resultados	16
DISCUSIÓN	23
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	25
CONCLUSIONES	25
RECOMENDACIONES.	25
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	26
ANEXOS	27

Planteamiento del problema

El síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida -SIDA- es definido como el desarrollo de infecciones oportunistas graves, neoplasias u otras manifestaciones, potencialmente fatales, que son el resultado de una inmunosupresión progresiva inducida por el virus, VIH-1^{1,23}.

En 1981, se diagnosticaron los primeros pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA); apenas, 3 años después se identificó su agente causal, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y pasaron 5 años para identificar la primera droga con actividad antirretroviral^{2,4,8,17}.

Se afirma que nunca antes se progresó tanto en el campo de la medicina, pues, en tan poco tiempo se enfrentó, con relativo éxito, a una gran epidemia. Desde entonces, la terapia antirretroviral se ha desarrollado vertiginosamente, con el objetivo de mejorar la calidad y prolongar la vida de los pacientes^{2,17}.

En 1995 se introdujeron, al arsenal terapéutico del SIDA, nuevos fármacos como: lamivudina, efavirenz, didanosina, estavudina, emcitribina, tenofovir, abacavir,

zalcitabina, nevirapina, delavirdina, saquinavir, nelfinavir, aprenavir... cuya acción es reducir o suprimir la replicación del virus, VIH-1, por períodos de 10 a 15 años (opinión del Dr. Javier Ochoa Muñoz, Infectólogo, del hospital Vicente Corral Moscoso); tiempo relativamente prolongado, si se compara con la acción de los fármacos utilizados en etapas precedentes. La acción de estos nuevos fármacos ha facilitado la recuperación lenta y parcial del sistema inmune; esta acción redujo, hasta en un 50%, la frecuencia de complicaciones infecciosas producidas por gérmenes oportunistas⁸. Con la ayuda de estos fármacos, los pacientes mejoraron la supervivencia y su calidad de vida. Sin embargo, la erradicación del virus, VIH-1, continua siendo un objetivo inalcanzable y resulta esencial suprimir la replicación viral para evitar el desarrollo del SIDA; eso se puede lograr, solo, si los pacientes aceptan, toleran y puedan adquirir los mencionados, complejos y costosos tratamientos¹³.

En la provincia del Azuay, específicamente en el hospital Vicente Corral Moscoso, de la ciudad de Cuenca, en el mes de enero del 2006, se registraron 67 casos de pacientes con SIDA; en los meses siguientes la frecuencia se ha incrementado paulatinamente (Tabla 1)²².

Distribución de pacientes según año de ingreso al Programa Nacional de VIH-SIDA del hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2002-2006

AÑO (de ingreso al programa)	NÚMERO	PORCENTAJE
2002	1	1.5
2003	11	16.4
2004	19	28.4
2005	28	41.8
2006	8	11.9
TOTAL	67	100.0

Fuente: Historias clínicas del hospital Vicente Corral Moscoso

El SIDA fue reconocido a mediados de 1981, en Nueva York, con la comunicación, sobre la aparición repentina, de pacientes afectados de Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y sarcoma de kaposi en hombres homosexuales jóvenes que hasta entonces eran considerados sanos^{1, 17, 21}.

La propagación mundial del SIDA está dada, sobre todo, por la promiscuidad sexual; el 50% de las infecciones nuevas se presentan en personas entre 10 y 24 años. A finales de 1988, el Joint United Nations Programme of HIV/AIDS /UNAIDS estimó que más de 33 millones de adultos y niños vivían con HIV/SIDA y que habría unos 47 millones de personas infectadas^{8, 13, 17}. Más del 90% de estas residen en países en vías de desarrollo y el 70% de ellos radican en África. En este continente, se calcula que cada día se infectan, con el virus del VIH-1, 16 mil personas y se estima que para el año 2010 habrán 86 millones de infectados: una persona infectada por familia⁸.

En América Latina y el Caribe, la propagación del VIH es probable que comenzara al mismo tiempo que en los EEUU. En 1997 se registraron, en aquella región, 630 mil casos de SIDA y 1.7 millones de los adultos estaban infectados por VIH. En Brasil, la propagación de casos de SIDA, atribuibles a transmisión homosexual o bisexual, disminuyó desde el 79% reportado en 1980-1986 hasta el 35%, en 1992. En 1986 por cada

17 varones diagnosticados de SIDA había 1 mujer y en 1997 la relación cambió a una mujer por cada cuatro varones. Actualmente existe 1 millón de afectados. En varios países de América Latina, el comportamiento bisexual de los varones es una fuente importante de infección con VIH para las mujeres^{2,8}.

En el Ecuador, durante los años 2001-2003 se creó el Programa Nacional del Control del VIH/SIDA, que responde al Plan Estratégico Nacional, conformado por instituciones públicas, privadas y pacientes que viven con el VIH²². El 31 de diciembre del 2000 se detectaron 663 casos, de los cuales 350 fueron portadores asintomáticos del VIH y 313 diagnosticados de SIDA. La incidencia de infección con VIH fue del 2.8 por 100.000 y para el SIDA del 2.5 por 100.000 habitantes. En ese tiempo, en la mayoría de las provincias de nuestro país, sobre todo en el Guayas, El Oro, Pichincha y Manabí, se reportaron casos nuevos de infección con VIH y SIDA^{8,22}. La mayoría, el 65.5%, de los reportados como infectados con VIH y con SIDA fueron hombres, en comparación con el 34.5% que correspondió a mujeres^{14,15}.

En el 2006, en la provincia del Azuay, se reportó la existencia de 110 pacientes, asintomáticos, infectados con el virus de VIH y 90 enfermos de SIDA que recibieron tratamiento antirretroviral²².

El estudio del Síndrome de Inmunodeficiencia Humana es un tema de salud pública preocupante para las autoridades de salud a nivel mundial, regional y local; aproximadamente, el 80% de los infectados llegan al servicio médico posterior a muchos años del contagio y acuden por presentar, en la mayoría de las veces, manifestaciones clínicas de SIDA. El objetivo fundamental del tratamiento, en estos casos, es prolongar y mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar el fallecimiento por enfermedades infecto-contagiosas.

Justificación

El VIH/SIDA es una enfermedad que pone en peligro la vida de los pacientes. El presente estudio, sobre efectos colaterales de los fármacos antirretrovirales, determinó la alta prevalencia de estos y la peligrosidad que supone la administración de cualquier fármaco, y de manera particular los antirretrovirales, sobre todo, cuando no existe control médico adecuado^{15,18}.

Los fármacos antirretrovirales administrados solos o en combinación, en su mayoría, produjeron efectos colaterales que agravaron las molestias preexistentes y fue factor determinante en la aparición de nuevas complicaciones -elevación de transaminasas, lípidos, urea, creatina^{4,5,12,26,27}... El conocimiento teórico y ratificados en la práctica -pacientes de la localidad- sobre estos efectos colaterales permitirá, además de conocer la realidad local, realizar programas de concienciación sobre el beneficio de tomar la medicación bajo estricto control médico y bioquímico periódico^{20,29}.

El desconocimiento en nuestro medio sobre los efectos colaterales de los fármacos antirretrovirales fue factor determinante en la elección del tema de estudio y sus resultados serán reflexionados, conjuntamente con los directivos del hospital Vicente Corral Moscoso, con el coordinador del Programa Nacional de VIH/SIDA del mencionado hospital, con los ex compañeros del Postgrado de Medicina Interna, con las autoridades provinciales de salud, con los pacientes y familiares de los mismos, sobre la importancia de conocer los efectos colaterales de todos y cada uno de los fármacos que a diario y por tiempo prolongado utilizan y de esta manera disminuir las preocupaciones que implica el desconocimiento de estos efectos.

Los resultados de este estudio serán el insumo necesario para realizar programas de promoción y prevención sobre adherencia a los fármacos antirretrovirales; a pesar, de los

potenciales efectos colaterales de estos, se debe recordarles que es la única manera de prolongar la vida y mejorar su calidad en los pacientes que sufren de SIDA.

Marco teórico

La terapia antirretroviral para el tratamiento del Virus tipo 1 de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) ha mejorado ampliamente desde el año 1996, en que se instauró el tratamiento combinado. Es más, recientemente, se han aprobado nuevas drogas que ofrecen mejor conveniencia en la dosificación y en los perfiles de seguridad. La meta de la terapia es la supresión de la viremia o disminuirla a los límites mínimos de detección, menos de 50 copias por mm³ de sangre²⁶; la decisión de iniciar la medicación antirretroviral varía de acuerdo al recuento de linfocitos T CD4 y a la carga viral del paciente; esto ya ha sido normatizado en la Guía para el Uso de Agentes Antirretrovirales en Adultos y Adolescentes infectados con VIH –1, en mayo del 2006^{2,3,8}.

Los efectos adversos han sido reportados con casi todas las drogas antirretrovirales, constituyendo una de las causas más comunes para el cambio y la no adherencia a la misma. En una revisión de una cohorte de más de 1.000 pacientes en Suecia, con terapia antirretroviral combinada, el 47% y el 27% reportaron la presencia de eventos adversos clínicos y de laboratorio respectivamente^{4,14,20}. Gallart Joel estudió a 517 pacientes, en los que utilizó zidovudina, lamivudina, efavirenz, y describió la presencia de anemia, hipertrigliceridemia, cefalea, vértigo y diarrea.

Algunos de los efectos adversos fueron identificados durante los ensayos clínicos realizados previos a la comercialización de los fármacos; otros efectos colaterales menos frecuentes como: acidosis láctica, esteatosis hepática, el síndrome de adormecimiento neuromuscular progresivo ascendente, dislipidemia y lipodistrofia fueron reconocidas después de la comercialización de los mismos^{5,11,13,20}. En algunos casos los efectos colaterales producidos por aquellos fármacos elevaron la morbi-mortalidad de los pacientes con SIDA.

Existen varios factores, individuales en su mayoría, que predisponen a eventos adversos asociados a la administración de ciertos fármacos antirretrovirales. Por ejemplo, se ha visto que las mujeres tienen una alta propensión a desarrollar el Síndrome de Stevens-Johnson y eventos hepáticos sintomáticos o asintomáticos con el uso de nevirapina^{5,6,7} o acidosis láctica con el uso de los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleosídicos. Además, existen otros factores que pueden contribuir al desarrollo de eventos adversos, tales como, el uso de medicación concomitante con toxicidad aditiva (antiinflamatorios no esteroides, rifampicina, amikacina, cloranfencicol, etc.)^{11,13}. También, las condiciones de comorbilidad -alcoholismo, hepatitis viral, tuberculosis, desnutrición, etc.- asociada a los pacientes con SIDA pueden incrementar el riesgo de efectos adversos⁸, sobre todo de hepatotoxicidad^{9,10}. De la misma manera, las interacciones farmacológicas entre drogas pueden llevar a incrementar la toxicidad hepática: se debe tener precaución en el uso de fármacos antirretrovirales con hidroxiurea¹¹ y ribavirin^{12,13}.

El objetivo primordial de la terapia antirretroviral es conseguir y mantener una supresión de la replicación viral; esto mejoraría la función inmune del paciente -elevación de los linfocitos TCD4^{4,8,9,14}. El segundo objetivo sería seleccionar un esquema de tratamiento antirretroviral adecuado en dosis y combinación para mantener una respuesta clínica y bioquímica satisfactoria.

A nivel local, en el hospital Vicente Corral Moscoso, centro de referencia para pacientes con VIH y SIDA, aún no se ha realizado un estudio sobre efectos adversos de la terapia antirretroviral; a pesar de, la existencia de 96 pacientes con SIDA y que se controlan de manera regular-mensualmente-. Por esta razón y por la utilización de fármacos antirretrovirales que en su gran mayoría producen efectos tóxicos (depresión medular, hepatotoxicidad, lipodistrofia, dislipidemia, neuropatía periférica, depresión, etc.) es necesario realizar una investigación, a nivel local, para determinar, a tiempo oportuno, los

efectos adversos de los fármacos antirretrovirales y realizar las rotaciones respectivas de los mismos.

Efectos adversos de las drogas antirretrovirales

Inhibidores de la Transcriptasa reversa análogos nucleosídicos

Zidovudina: Este fármaco, en los años 60, fue desarrollado como anticanceroso, y en 1987, la FDA aprobó como el primer medicamento antirretroviral. La Zidovudina sufre una secuencia de fosforilización, por enzimas celulares, hasta ser activada como trifosfato de ZDV. Esta sustancia actúa como inhibidor competitivo de la transcriptasa reversa viral y, cuando queda integrada a las cadenas de ARN viral en crecimiento, causa la detención de la cadena; no debe ser utilizada como monoterapia^{24, 28}.

Los efectos colaterales, más comunes, que se han descrito con este fármaco son náusea, vómito, anorexia, malestar general, cefalea, miopatía e insomnio; otros efectos menos comunes fueron hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, acidosis láctica y xerostomía, también se han descrito depresión medular, neutropenia severa, macrocitosis, pigmentación de las uñas y piel, elevación moderada de las pruebas hepáticas^{19, 24}...

Didanosina: fue el segundo fármaco que aprobó la FDA para las infecciones por VIH-1, es un análogo de la purina; esta sustancia es degradada rápidamente por los ácidos gástricos y por eso debe formularse con un antiácido; debiendo tomarse con el estómago vacío, es un inhibidor potente de la transcriptasa reversa y en algunos estudios parece superior a la zidovudina.

En cuanto a sus efectos adversos, se ha descrito neuropatía periférica dolorosa - que cede usualmente al suspender el medicamento- pancreatitis, úlceras de la mucosa oral, hipertrigliceridemia y aumento leve de las enzimas hepáticas, náusea, diarrea y acidosis láctica^{21, 23}.

Lamivudina: Es el inhibidor análogo nucleótido de transcriptasa reversa, más recientemente aprobado por la FDA, cuando se la utiliza como monoterapia permite el desarrollo de resistencia antes de un mes. Los efectos adversos descritos son insomnio, náuseas, neuropatía periférica, lipodistrofia, debilidad neuromuscular ascendente rápidamente progresiva, pancreatitis, acidosis láctica, esteatosis hepática^{23, 27}...

Abacavir: Produce reacciones de hipersensibilidad (fiebre, exantema), náusea, vómito, malestar, fatiga, pérdida del apetito, disnea, faringitis, acidosis láctica, hepatomegalia²¹...

Zalcitabina: Tiene buena actividad en laboratorio, pero su situación en vivo no es tan potente. Para ejercer su acción debe ser fosforilada y, tampoco, debe ser indicada como monoterapia. Su efecto es mejor cuando se combina con Zidovudina y se administra a enfermos que, hasta el momento, no habían recibido antirretrovirales. Su principal efecto secundario es la neuropatía periférica que depende de la dosis y es acumulativa; otros efectos incluyen: estomatitis, acidosis láctica, esteatosis hepática, pancreatitis, urticaria, fiebre y artralgias^{17, 23}.

Tenofovir: Provoca náusea, diarrea, vómito, flatulencia, acidosis láctica, hepatomegalia, esteatosis hepática y toxicidad renal²³.

Emtricitabina: Trae como consecuencia cefalea, diarrea, náusea, exantema, acidosis láctica, hepatomegalia y esteatosis hepática^{23, 25}.

Inhibidores de la Transcriptasa inversa no nucleósido

Efavirenz: Provoca exantema, mareo, somnolencia, insomnio, pesadillas, confusión, trastornos en el pensamiento, pérdida de la concentración, amnesia, agitación, despersonalización, alucinaciones, euforia, elevación de las transaminasas^{23, 25, 26}.

Nevirapina: Fue el primer inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido aprobado por la FDA; en condiciones ideales debe ser usado como parte de un tratamiento

triconjugado; el esquema que parece tener efectos sostenidos sobre el recuento de linfocitos TCD4 es la combinación de nevirapina, zidovudina y didanosina. El principal efecto colateral es la urticaria localizada; en muchos de los casos, esta urticaria puede convertirse en un síndrome de Stevens-Johnson, hepatitis y necrosis hepática^{5, 6, 7}.

Delavirdina: La administración de este fármaco con rifampicina o rifabutina disminuye marcadamente los niveles de delavirdina. Este medicamento tiene un efecto inductor del sistema citocromo P-450 y por eso disminuye los niveles plasmáticos del indinavir, por lo cual se debe reducir la dosis de este fármaco, si se utiliza los dos medicamentos juntos. El efecto colateral más frecuente es la urticaria, aumento de los niveles de transaminasas y cefalea²³.

Inhibidores de Proteasa

Saquinavir: Fue el primero que obtuvo la aprobación de la FDA en 1995; posee baja biodisponibilidad. Los efectos adversos descritos son intolerancia gastrointestinal, náusea y diarrea, cefalea, elevación de las transaminasas, hiperglucemia, lipodistrofia, hiperlipemia y aumento de los episodios de sangrado en pacientes hemofílicos²³.

Ritonavir: Es considerado uno de los inhibidores de proteasa más potentes del grupo; lo significativo es que en asociación con ZDV y 3TC, se observa una reducción significativa y sostenida de la carga viral y un aumento de las células CD4. Los efectos adversos son frecuentes e incluyen intolerancia gastrointestinal, náusea, vómito y diarrea, parestesias - predominantemente alrededor de la boca y de las extremidades-, hepatitis, pancreatitis, elevación de los triglicéridos, transaminasas, CPK, ácido úrico, glicemia, lipodistrofia... También aumenta los episodios de sangrado en pacientes hemofílicos; este producto es inestable al ambiente y debe conservarse en refrigeración^{2, 3, 10}.

Indinavir: Asociado a otros inhibidores de transcriptasa provoca una reducción muy notoria y sostenida de la carga viral y aumento del recuento de CD4. Los efectos adversos son nefrolitiasis, intolerancia gastrointestinal, náusea, elevación de la bilirrubina, cefalea, astenia, visión borrosa, mareo, exantema, sabor metálico en la boca, trombocitopenia, alopecia, anemia hemolítica, hiperglucemia, lipodistrofia, trastornos de los lípidos²³...

Nelfinavir: Es el último de los inhibidores de proteasa aprobado por la FDA y es el único que tiene indicaciones en pacientes pediátricos; no se utiliza como monoterapia y comúnmente produce diarrea, hiperglucemia, lipodistrofia y trastorno de los lípidos; aumenta los episodios de sangrado en pacientes hemofílicos²⁴.

Amprenavir: Presenta intolerancia gastrointestinal, náusea, vómito y diarrea, exantema, parestesias orales, elevación de las transaminasas, hiperglucemia, lipodistrofia y alteración de los lípidos; también, aumenta los episodios de sangrado en pacientes hemofílicos²³.

Atazanavir: Produce, ictericia, cefalea, fiebre, artralgias, depresión, insomnio, mareo, náusea, vómito, diarrea, prolongación del PR en el EKG^{2, 23}...

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar los efectos adversos del tratamiento antirretroviral en pacientes que acudieron a control en el Programa Nacional de VIH/SIDA del hospital Vicente Corral Moscoso, de la ciudad de Cuenca, durante el 2007-2008.

Objetivos específicos:

- 1.** Determinar los esquemas de tratamiento utilizados en el Programa Nacional de VIH/SIDA del Hospital Vicente Corral Moscoso.
- 2.** Identificar los efectos colaterales de los fármacos antirretrovirales según grupos de edad, sexo, estado civil y ocupación.
- 3.** Valorar la concentración inicial y de control de la hemoglobina, transaminasas, creatinfosfoquinasa, glucosa, colesterol, triglicéridos, carga viral y linfocitos TCD4.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

El presente es un estudio descriptivo; realizado en la Clínica de SIDA del hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca. Se estudio a 96 pacientes diagnosticados de SIDA, con los controles semestrales donde se realizan recuento de linfocitos TCD4 y biometría completa, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Universo y muestra

El trabajo fue realizado con todos los pacientes que integran el Programa Nacional de VIH/SIDA y que asisten de manera regular -mensualmente- a recibir tratamiento antirretroviral en la Clínica de SIDA del Hospital Vicente Corral Moscoso.

Unidad de análisis y observación

La unidad de análisis y observación fue los pacientes que integran la Clínica de SIDA del hospital Vicente Corral Moscoso.

Criterios de inclusión

Pacientes que integran el Programa de VIH/SIDA del hospital Vicente Corral Moscoso y que reciben tratamiento antirretroviral.

Criterios de exclusión

Pacientes que haya o estén recibiendo tratamiento concomitantemente para SIDA y para patologías asociadas (tuberculosis, hipoplasia medular, diabetes mellitus, cáncer)

Métodos, instrumentos y estandarización de datos

Los pacientes elegidos a participar en el estudio, se localizaron a través de la información colectada en las historias clínicas. Los datos demográficos (edad, sexo estado civil, ocupación e instrucción) fueron actualizados mediante entrevista directa con los pacientes y transcritos al formulario de recolección de datos (Anexo 1). Las manifestaciones clínicas o efectos adversos de la medicación antirretroviral fueron colectados y transcritos al formulario por entrevista directa con los pacientes y en algunos casos copiados de las historias clínicas. Los diversos parámetros de laboratorio (hemoglobina, colesterol, transaminasas, carga viral, linfocitos TCD4, etc.) fueron copiados de las historias clínicas y transcritos a los formularios; la valoración inicial fue la realizada en el mes de octubre de 2007 y la de control en marzo de 2008.

Aspectos éticos

Posterior a la aprobación, por el Honorable Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, del Protocolo de Investigación con fecha 4 de agosto de 2007 y número 1252, se procedió a solicitar el permiso respectivo al Director del hospital Vicente Corral Moscoso, Dr. Miguel Peñafiel, y al Coordinador del Programa de VIH/SIDA, Dr. Javier Ochoa Muñoz, para llevar a efecto la investigación. Con la aceptación de los mencionados directivos de la institución se procedió a revisar las historias clínicas de los pacientes con SIDA. Los que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, y los que de forma voluntaria firmaron la hoja de consentimiento informado (Anexo 2) pasaron a formar parte del estudio.

Plan de análisis

Los datos colectados -variables demográficas, efectos adversos de los fármacos tanto clínicos como de laboratorio- fueron analizados con la dirección del Dr. Guido Pinos Abad, Asesor de la investigación, y la ayuda del software Epi-Info 2005. v3.3.2 y Excel.

Resultados

1. Características generales del grupo de estudio

En este trabajo se incluyó a 96 pacientes; de los cuales 65 (67.7%) fueron hombres y 31 (32.3%) mujeres. La diferencia fue significativa ($p= 0.001$) (Tabla 1).

Tabla 1. Pacientes con VIH/SIDA según sexo

Hospital Vicente Corral Moscoso

Cuenca, 2007-2008.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	65	67.7
Femenino	31	32.3
Total	96	100.0

Fuente: Formularios de recolección de datos.

Elaborado por la autora.

La edad mínima fue de 19, la máxima de 78 y el rango de 59 años. El 25% de los integrantes del grupo de estudio tenían edad menor a 29 años, el 50% menor o superior a 35, y el 75%, menor a 44.

En el grupo de edad menor a 45 años se encontró a, la mayoría, 73 pacientes que corresponden al 76%; entre los 45 y 64 a 22, el 22.9% y con edad igual o mayor a 65 años a 1 (1%). La diferencia de proporciones, entre los grupos de edad, fue significativa ($p= 0.000$) (Tabla 2).

Tabla 2. Pacientes con VIH/SIDA según grupos de edad

Hospital Vicente Corral Moscoso

Cuenca, 2007-2008.

Edad (años)	Frecuencia	Porcentaje
< 45	73	76.0
45-64	22	22.9
≥ 65 años	1	1.0
Total	96	100.0

Fuente: Formularios de recolección de datos.

Elaborado por la autora.

Los pacientes casados y solteros conformaron la mayoría con 71 (74%); unión libre, divorciados y viudos fueron 25 (26%). La diferencia de proporciones según el estado civil fue significativa ($p= 0.000$) (Tabla 3).

Tabla 3. Pacientes con VIH/SIDA según estado civil

**Hospital Vicente Corral Moscoso
Cuenca, 2007-2008.**

Estado Civil	Frecuencia	Porcentaje
Casado	40	41.7
Soltero	31	32.3
Unión Libre	15	15.6
Divorciado	6	6.3
Viudo	4	4.2
Total	96	100.0

**Fuente: Formularios de recolección de datos.
Elaborado por la autora.**

La mayoría de pacientes, 81, que corresponde al 83%, tenían instrucción entre primaria y secundaria e instrucción superior tenían 16, el 16.7%. La diferencia de proporciones según los niveles de instrucción fue significativa ($p=0.001$) (Tabla 4).

**Tabla 4. Pacientes con VIH/SIDA según instrucción
Hospital Vicente Corral Moscoso
Cuenca, 2007-2008.**

Instrucción	Frecuencia	Porcentaje
Primaria	34	35.4
Secundaria	46	47.9
Superior	16	16.7
Total	96	100.0

**Fuente: Formularios de recolección de datos.
Elaborado por la autora.**

El 41.7% correspondientes a 40 pacientes trabajan como obreros, en quehaceres domésticos (QQDD) 27 (28.1%), como empleados públicos o privados 25 (26%) y 4 (4.2%) fueron estudiantes. La diferencia de proporciones entre los porcentajes de las diversas ocupaciones fue significativa ($p=0.000$) (Tabla 5).

**Tabla 5. Pacientes con VIH/SIDA según ocupación
Hospital Vicente Corral Moscoso
Cuenca, 2007-2008.**

Ocupación	Frecuencia	Porcentaje
Obreros	40	41.7
QQDD	27	28.1
Empleados	25	26.0

Estudiantes	4	4.2
Total	96	100.0

**Fuente: Formularios de recolección de datos.
Elaborado por la autora.**

2. Esquemas de tratamiento utilizados

Los esquemas de tratamiento administrados a los pacientes con VIH/ SIDA fueron: Esquema 1: (zidovudina, lamivudina, efavirenz) este se administró a, la mayoría, 70 pacientes (72.9%).

Esquema 2: (didanosina, estavudina, efavirenz) se administró a 12 (12.5%).

Esquema 3: (ritonavir, lopinavir, zidovudina) se administró a 10 (10.4%).

Esquema 4: (ritonavir, lopinavir, zidovudina y lamivudina) se administró a 4 pacientes (4.2%). La diferencia de proporciones según los esquemas de tratamiento fue significativa ($p= 0.000$) (Tabla 6).

**Tabla 6. Pacientes con VIH/SIDA según esquema de tratamiento
Hospital Vicente Corral Moscoso
Cuenca, 2007-2008.**

Esquema de tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Esquema 1	70	72.9
Esquema 2	12	12.5
Esquema 3	10	10.4
Esquema 4	4	4.2
Total	96	100.0

**Fuente: Formularios de recolección de datos.
Elaborado por la autora.**

3. Efectos adversos de acuerdo al tipo de fármaco y su posible efecto colateral

Los fármacos utilizados, para el tratamiento del VIH/SIDA, en los diferentes esquemas fueron zidovudina, lamivudina, efavirenz, didanosina, estavudina y ritonavir. Estos produjeron los siguientes efectos colaterales:

La zidovudina provocó anemia en 13 pacientes que constituye el 13.5% y depresión medular en dos (2.1%).

La lamivudina produjo miositis en 23 pacientes (24%), neuropatía periférica en 3 (3.1%) y otros efectos colaterales (astenia, hiporexia) en 1 (1%).

El efavirenz elevó las enzimas hepáticas (TGO, TGP) en 42 pacientes (43.8%), produjo somnolencia en 2 (2.1%) y confusión mental en 2 (2.1%).

La didanosina produjo astenia e hiporexia en 3 pacientes (3.1%).

La estavudina produjo miositis en 2 pacientes (2.1%).

El ritonavir causó hepatitis en 2 pacientes (2.1%) pacientes y anorexia y náusea en 1 (1%) (Tabla 7).

**Tabla 7. Efectos colaterales atribuidos a los fármacos
Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 200—2008.
(96 pacientes)**

Tipo de fármaco y posible efecto adverso	Número (n)	Porcentaje
Zidovudina		
Anemia	13 (84)	15.5
Depresión medular	2 (84)	2.4
Lamivudina		
Miositis	23 (74)	31.0
Neuropatía periférica	3 (74)	4.0
Náusea	1 (74)	1.4
Efavirenz		
Elevación de las enzimas hepáticas	42 (82)	51.2
Somnolencia	2 (82)	2.4
Confusión	2 (82)	2.4
Didanosina		
Diarrea	3 (12)	25.0
Estavudina		
Miositis	2 (12)	16.7
Ritonavir		
Hepatitis	2 (14)	14.3
(anorexia, náusea)	1 (14)	7.1

**Fuente: Formularios de recolección de datos.
Elaborado por la autora.
(n) número de usuarios del fármaco**

4. Valoración bioquímica de los pacientes con VIH/SIDA al inicio del tratamiento y al primer control

En la valoración inicial de los pacientes tratados por VIH/SIDA, se encontró elevada (> 20 ui) la transaminasa glutamo-oxalacética en 72 pacientes, el 75% y en la valoración de control en 78, el 75%. La diferencia no fue significativa (tabla 8).

**Tabla 8. Pacientes con VIH/SIDA según valoración inicial y de control de la transaminasa glutamo-oxalacética (TGO)
Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2007-2008.**

TGO, valoración de

		control				Valor p
		Elevada		Normal		
TGO, valoración inicial	Elevada	63	(a)	9	(b)	0.307
	Normal	15	(c)	9	(d)	
Total		78		18		

**Fuente: Formularios de recolección de datos.
Elaborado por la autora.**

En la evaluación inicial, la transaminasa glutamo-pirúvica (TGP) se encontró elevada en 66 pacientes (68.8%) y en la de control en 65 (67.7%). La diferencia no fue significativa (Tabla 9).

Tabla 9. Pacientes con VIH/SIDA según valoración inicial y de control de la transaminasa glutamo-pirúvica (TGP) Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2007-2008.

		TGP, valoración de control				Valor p
		Elevada		Normal		
TGP valoración inicial	Elevada	53	(a)	13	(b)	1.000
	Normal	12	(c)	18	(d)	
Total		65		31		

**Fuente: Formularios de recolección de datos.
Elaborado por la autora.**

En la valoración inicial de la concentración sérica de la creatinfosfoquinasa (CPK), se encontró elevada en 55 pacientes (57.3%) y en la de control en similar número y frecuencia. La diferencia no fue significativa ($p=1.000$) (Tabla 10).

Tabla 10. Pacientes con VIH/SIDA según valoración inicial y de control de la creatinfosfoquinasa (CPK) Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2007-2008.

		CPK, valoración de control				Valor p
		Elevada		Normal		
CPK, valoración inicial	Elevada	41	(a)	14	(b)	1.000
	Normal	14	(c)	27	(d)	
Total		55		41		

**Fuente: Formularios de recolección de datos.
Elaborado por la autora.**

En el primer control, la concentración sérica de creatinina se encontró elevada en 5 pacientes (5.2%) y en la de control en 2 (2.1%). La diferencia no fue significativa (Tabla 11).

Tabla 11. Pacientes con VIH/SIDA según valoración inicial y de control de la creatinina sérica Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2007-2008.

		Creatinina, valoración de control				Valor p
		Elevada		Normal		
Creatinina valoración inicial	Elevada	1	(a)	4	(b)	0.375
	Normal	1	(c)	90	(d)	
Total		2		94		

Fuente: Formularios de recolección de datos. Elaborado por la autora.

La concentración de la hemoglobina baja, en la valoración inicial, se encontró en 27 pacientes, que correspondió al 28.1% y en la de control en 26, el 27.1%. La diferencia no fue significativa ($p=1.000$) (Tabla 12).

Tabla 12. Pacientes con VIH/SIDA según valoración inicial y de control de la hemoglobina Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 200-2008.

		Hemoglobina baja, valoración de control				Valor p
		Baja		Normal		
Hemoglobina valoración inicial	Baja,	14	(a)	13	(b)	1.000
	Normal	12	(c)	57	(d)	
Total		26		70		

Fuente: Formularios de recolección de datos. Elaborado por la autora. Elaborado por la autora.

En la valoración inicial, la concentración de glicemia elevada se encontró en 63 pacientes (65.6%) y en la de control en 67 (69.8%). La diferencia no fue significativa ($p=0.572$) (Tabla 13)

Tabla 13. Pacientes con VIH/SIDA según valoración inicial y de control de la glucosa

Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2007-2008

		Glucosa, valoración de control				Valor p
		Elevada		Normal		
Glucosa, valoración inicial	Elevada	51	(a)	12	(b)	0.572
	Normal	16	(c)	17	(d)	
Total		67		29		

**Fuente: Formularios de recolección de datos.
Elaborado por la autora.**

En la valoración inicial, la concentración de colesterol elevada se encontró en 17 pacientes (17.7%) y en la de control en 21 (17.8%). La diferencia no fue significativa ($p=0.452$) (Tabla 14).

**Tabla 14. Pacientes con VIH/SIDA según valoración inicial y de control del colesterol
Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2007-2008.**

		Colesterol, valoración de control				Valor p
		Elevada		Normal		
Colesterol, valoración inicial	Elevada	11	(a)	6	(b)	0.454
	Normal	10	(c)	69	(d)	
Total		21		75		

**Fuente: Formularios de recolección de datos
Elaborado por la autora**

Por último, en la valoración inicial, la concentración de triglicéridos elevados se encontró en 46 pacientes (47.9%) y en la de control en 45 (46.9%). La diferencia no fue significativa ($p=1.000$) (Tabla 15).

**Tabla 15. Pacientes con VIH/SIDA según valoración inicial y de control de triglicéridos
Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2007-2008.**

		Triglicéridos, valoración de control				Valor p
		Elevada		Normal		
Triglicéridos, valoración inicial	Elevada	29	(a)	17	(b)	1.000
	Normal	16	(c)	34	(d)	
Total		45		51		

**Fuente: Formularios de recolección de datos.
Elaborado por la autora.**

5. Valoración inicial y al primer control de la carga viral y de los linfocitos CD4

En la valoración inicial, la concentración de carga viral elevada se encontró en 13 pacientes de un total de 81, que corresponde al 16.0% y, en la de control, en 11, que constituye, el 13.6%. La diferencia no fue significativa ($p=0.754$) (Tabla 16).

**Tabla 16. Pacientes con VIH/SIDA según valoración inicial y de control de carga viral
Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2007-2008.**

		Carga viral de control		Valor p
		Elevada	Normal	
Carga viral inicial	Elevada	7 (a)	6 (b)	0.754
	Normal	4 (c)	65 (d)	
Total		11	71	

**Fuente: Formularios de recolección de datos.
Elaborado por la autora.**

En la valoración inicial la concentración de CD4 elevada se encontró en 51 pacientes de un total de 81, que corresponde 65.4% y, en la de control, en 60, que constituye, el 74.1%. La diferencia no fue significativa ($p=0.065$) (Tabla 17).

**Tabla 17. Pacientes con VIH/SIDA según valoración inicial y de control de linfocitos CD4
Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2007-2008.**

		CD4 de control		Valor p
		Elevada	Normal	
CD4 inicial	Elevada	51 (a)	2 (b)	0.065
	Normal	9 (c)	19 (d)	
Total		25	71	

**Fuente: Formularios de recolección de datos.
Elaborado por la autora.**

DISCUSIÓN

El VIH/SIDA es una enfermedad infecto-contagiosa producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este altera el sistema inmune y lo hace susceptible a las personas que lo padecen, de sufrir enfermedades oportunistas y algunos tipos de cáncer. En éste estudio que incluyó 96 pacientes, se encontró un predominio del sexo masculino (67.7 %, $p=0.001$); probablemente este relacionado con la mayor probabilidad de contagio (promiscuidad sexual, prácticas homosexuales, drogadicción, etc.) que manifestaron durante la entrevista. El grupo de edad menor a 45 años resultó el más afectado (76%, $p=0.000$), coincidiendo con la posibilidad de tener prácticas consideradas como de riesgo para contraer la enfermedad y que son más frecuentes en los hombres. Probablemente los casados y solteros fueron los más expuestos y por ende resultaron los más afectados (74%, $p=0.000$).

Todo lo mencionado es facilitado por el grado de instrucción primaria y secundaria (menor conocimiento sobre prevención) que resultaron los más contagiados (83.3%, $p=0.001$) por ende los obreros y las personas que trabajan en QQDD – que coinciden tener un nivel de educación bajo, primaria y ó máximo secundaria, fueron las ocupaciones más afectadas (69.8%, $p=0.000$).

El esquema de tratamiento más utilizado en este trabajo fue con la zidovudina, lamivudina y efavirenz (72.9%, $p=0.000$); por tanto, la descripción de los efectos adversos en su mayoría serán producidos por esos fármacos. Es menester aclarar que la valoración de los efectos adversos producidos son las valoraciones en el transcurso de la administración de la medicación (generalmente posterior a un mínimo de seis meses posterior al inicio de la administración de los fármacos antirretrovirales).

La zidovudina, en nuestro medio utilizaron 84 pacientes y produjo anemia en el 15.5%, con una variación al 95% de confianza entre 7.8 y 23.2% (IC 95%) y depresión medular en el 2.4% (IC95% 0-5.7). Estos resultados se contrastaron con los encontrados por Gallant, et al. (2006); él realizó un estudio experimental y en los 254 pacientes que utilizaron zidovudina halló a un 5% con anemia (IC 95% 2.3-7.7). las diferencias fueron significativas; es decir se halló mayor porcentaje de anemia, como efecto adverso de la zidovudina, en este estudio.

Además, de la anemia, Gallant encontró triglicéridos elevados en 34 de 251 (n) pacientes (14%), elevación de TGO en 18 (251), el 7%, cefalea en 10 (254), el 4%, vértigo el 7% y diarrea en el 4%. Estas últimas manifestaciones no se encontraron en nuestro estudio, excepto la elevación de TGO que fue valorado como efecto adverso producido por otra droga.

Saravolat, et al. (1996) realizó un estudio experimental y en el grupo de 254 pacientes que utilizaron zidovudina, encontró el 6% con anemia (IC 95% 3.1-8.9); contrastando estos resultados con el encontrado en el presente estudio, las diferencias no fueron significativas. Además; Saravolat halló neutropenia en el 1% de los pacientes; efecto adverso que no se encontró en nuestro estudio.

El efavirenz en nuestro estudio utilizaron 82 pacientes y produjo elevación de las enzimas hepáticas (TGO – TGP) en el 51.2% (IC 95% 40.4-62). Este resultado fue significativo si se contrasta con el 0% reportado por Batlet, et al. (2006); en cambio este autor encontró diarrea en 13 (94), el 14%; elevación de los triglicéridos en el 13%, náusea en el 7% y rash cutáneo en el 5%; efectos que no fueron reportados en nuestro estudio.

La didanosina en nuestro estudio utilizaron 12 pacientes y se reportó que produjo náusea y vómito en el 25% (IC95% 0.5-49.5). los valores del intervalo de confianza son grandes debido a que la muestra de nuestro estudio es muy pequeña (12 pacientes); por tal razón no es posible realizar comparaciones con los efectos adversos producidos por éste fármaco en otros estudios; debido a que la mayoría tienen muestras que superan los cincuenta

pacientes. Efectos similares sucede con los efectos adversos producidos por la estavudina y ritonavir que en nuestro estudio utilizaron 12 y 14 pacientes respectivamente.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El universo del presente estudio es pequeña 96 pacientes razón por la que nos es difícil compararlo con otros estudios, ya que las muestras superan los trecientos pacientes.

El tiempo de seguimiento es corto de un año.

La adherencia al tratamiento no es buena en los pacientes, por la misma enfermedad las connotaciones sociales que conlleva.

La residencia de los pacientes dificulta el seguimiento de los mismos, tomando en cuenta que el hospital es de referencia y acuden de todo el Austro, provincia del Oro, Morona Santiago entre otros lugares.

Y por último las mismas características del estudio que es Descriptivo-Prospectivo.

CONCLUSIONES

- El grupo de estudio fue los pacientes del Programa Nacional de VIH/SIDA del hospital Vicente Corral Moscoso, conformado de 96 pacientes la mayoría fueron hombres, con una edad menor de 45 años, casados, solteros y con una ocupación de obreros y quehaceres domésticos.
- El esquema más utilizado fue zidovudina, lamivudina y efavirenz en un 72%.
- Los efectos adversos encontrados con zidovudina fue anemia en el 15.5% de los casos y depresión medular en el 2.4%; lamivudina provocó miosis en el 31%, neuropatía periférica en el 4% e efavirenz ocasionó elevación de las transaminasas (glutámico-oxalacético y glutámico-pirúvico-transaminasa) en el 51.2%.
- No hubo cambios significativos en la valoración inicial y de control de hemoglobina, hematocrito, glucosa, colesterol y triglicéridos.

RECOMENDACIONES.

- Realizar un anexo en la historia clínica enumerando los posibles efectos adversos de los antirretrovirales y las interacciones farmacológicas.
- Valoración semestral de carga viral y linfocitos TCD4.
- Valoración trimestral de hemoglobina, hematocrito, perfil lipídico, glucosa y creatin-fosfo-quinasa.
- Efectuar evaluación psicológica inicial y semestral de los pacientes y familiares.
- Concienciar al paciente y los familiares sobre la importancia de los controles mensuales.
- Seguimiento para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral.
- Informar a los pacientes de los efectos adversos de los antirretrovirales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Remeter L. Detección de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: en enfermedades infecciosas, principios y prácticas. 5 ed. Nueva York; 2002. p.167- 75.
2. Iribarren J, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró J, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por VIH. *Enferm. Infecc. Microbiol Clin* 2004; 22:564-642.
3. Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Lawrence A, Kinsley J, Margolick J, et al. Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV – 1 – Infected Adults And Adolescents, 2006; 1 - 112.
4. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment [Swiss HIV Cohort Study]. *Lancet* 2001; 358:1322-7.
5. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:538-9.
6. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck J-N. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis AIDS [for the EuroSCAR study group]. 2001; 15:1843-8.
7. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA. Sex difference in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001; 32:124-9.
8. El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), Organización Mundial de la salud (OMS). Situación de la epidemia de SIDA 2005; 45:1-98.
9. Dieterich DT, Robinson PA, Love J, Stern JO. Drug-induced liver injury associated with the use of no nucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004. 38(Supl 2):80-9.
10. DenBrinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14:2895-902.
11. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* [and the APROCO Study Group] 2000; 44:3451-5.
12. Moore RD, Wong WM, Keruly JC, McArthur JC. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS* 2000; 14:273-8.
13. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; 357:280-1.
14. Fauci Anthony. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents [text] 2002.

15. Gir E, Vaichulonis C, Oliveira G, Díaz M. Adhesion to antiretroviral therapy by with HIV/AIDS attended at institution in the interior of São Paulo latino-Am. enfermagem 2005;13(Pt 5):634-641.
16. Darbyshire J, Foulkes M, Peto R, Duncan W, Babiker A, Collins R, et al. The Cochrane Library 2006; 2: 41-2.
17. Santamaría J, Barros C, Dronda F, Labarga P, Podzamczek d, Rubio R. Tratamiento antirretroviral inicial 2002; 20 Supl 2:3-9.
18. Public health service recommendations for the use of the use antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing peerinatal HIV1 transmission in the United States[editorial].New York 2004; 47:15
19. Santos E, Fuertes A. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales. Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. An Intern Med 2006;23(Pt 7):338-344.
20. Blamey R. Experiencia y manejo de las toxicidades en esquemas con Inhibidores de transcryptasa reversa análogos de nucleósidos alternativos. Unidad de Infectología 2004; 21: 299 - 306.
21. Blake M, Sherer R. Management of the Adverse Effects of the Antiretroviral Therapy and Medication Adherence. Clinical Infections Diseases 2000;30 Supl 2: 96-116.
22. Gobierno Provincial del Azuay, Municipalidad de Cuenca, Consejo Cantonal de Salud, REDSIDAZUAY, Dirección Provincial de Salud del Azuay. Diagnóstico sobre la realidad del SIDA en Cuenca 2007; 1(1 Supl 1): 1-18.
23. Hoffmann C, Rockstroh J, Kamys B, editores. HIV Medicine.3ed. Paris; 2005. p. 85-305.
24. Miró J, Sued O, Plana M, Pumarola T, Gallart T. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección aguda por el VIH-1 2004; 22:643-59.
25. Scout M, Hammer M. Management of Newly, Diagnóstico y Tratamiento HIV Infections. N. Engl. J Med 2005; p. 353-502.
26. Cooper D, Gatell J, Kroon S, Clumeck N, Millard J, Goebel D, et al. Zidovudine in persons asymptomatic HIV infection and CD4+ Cell Counts greater than 400 per cubic millimeter 1993;33 (Pt 5): 297-303.
27. Gallant J, Dejesus E, Arribas J, Ponzniak A, Gazzard B, Campo R, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. Zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engled J Med 2006;354: 251-60.
28. Shafer R, Smeaton L, Robbins G, Gruttola V, Snyder S, D'Aquila R, et al. Comparison of four-drug regimens and Paris of sequential there-drug regimens as initial therapy for HIV – 1 infection. N Eglan J Med 2003; 349:2304-15.
29. Saravolatz L, Winslow D, Collins G, Hodges J, Pettinelli C, Stein D, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired Immunodeficiency Syndrome or fever than 200 CD4 cells per cubic millimeter 1996;335(Pt 15):1099-1106.

ANEXOS

ANEXO 1

FORMULARIO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

EFFECTOS ADVERSOS PRODUCIDOS POR LA ADMINISTRACIÓN DE LOS ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES QUE SE ENCUENTRAN EN EL PROGRAMA DE VIH /SIDA EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO 2007-2008

Identificación	Nº
----------------	----

1. Nombres y apellidos completos -----	
2. Fecha de nacimiento Día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Mes <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Año <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Edad <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Años cumplidos
3. Sexo	1. Hombre <input type="checkbox"/> 2. Mujer <input type="checkbox"/>
4. Estado civil	1. Soltero. <input type="checkbox"/> 2. Viudo <input type="checkbox"/> 3. Unión libre <input type="checkbox"/> 4. Casado. <input type="checkbox"/> 5. Divorciado. <input type="checkbox"/> 6. Separado <input type="checkbox"/>
6. Instrucción. (años de estudio terminado)	Años -----

8. Carga Viral copias/ml.

9. CD4..... Cel/m3 .

10. Esquema de medicación antirretroviral : detalle las drogas.

- a. _____
b. _____
c. _____
d. _____
e. _____

.EFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES

a. **Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleosídicos.**

1. Zidovudina: Depresión medular 1. Sí ___ 2. No ___ anemia 1. Sí ___ 2. No ___
macrocitosis 1. Sí ___ 2. No ___ miositis 1. Sí ___ 2. No ___

2. Didanosina: pancreatitis 1. Sí ___ 2. No ___ neuropatía periférica 1. Sí ___ 2. No ___
intolerancia gastrointestinal (náusea, vómito, diarrea) 1. Sí ___ 2. No ___

3. Lamivudina: Neuropatía periférica 1. Sí ___ 2. No ___ miositis 1. Sí ___ 2. No ___
pancreatitis 1. Sí ___ 2. No ___

b. **Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido**

1. Efavirenz: exantema 1. Sí ___ 2. No ___ somnolencia 1. Sí ___ 2. No ___ insomnio
1. Sí ___ 2. No ___ pesadillas 1. Sí ___ 2. No ___ confusión

1. Sí ___ 2. No ___ alucinación 1. Sí ___ 2. No ___ elevación de las transaminasas 1. Sí ___ 2.
No ___

2.- Nevirapina: exantema 1. Sí ___ 2. No ___ Stevens Jonson 1. Sí ___ 2. No ___ hepatitis 1.
Sí ___ 2. No ___

c. **Inhibidores de la proteasa**

1. Saquinavir: intolerancia gastrointestinal 1. Sí ___ 2.No ___ elevación de
transaminasa 1. Sí ___ 2. No ___ hiperglucemia 1. Sí ___ 2. No ___ hiperlipemia 1.
Sí ___ 2. No ___

2.- Ritonavir: intolerancia gastrointestinal 1. Sí ___ 2. No ___ parestesia 1. Sí ___ 2. No ___
hepatitis 1. Sí ___ 2. No ___ pancreatitis 1. Sí ___ 2. No ___ hiperglucemia 1. Sí ___ 2.
No ___ elevación de transaminasa 1. Sí ___ 2. No ___

3.- Nelfinavir: intolerancia gastrointestinal 1. Sí ___ 2. No ___ hiperglucemia 1. Sí ___ 2. No ___ hiperlipemia 1. Sí ___ 2. No ___

Fecha:

Firma del encuestador:

ANEXO 2

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

EFFECTOS ADVERSOS PRODUCIDOS POR LA ADMINISTRACIÓN DE LOS ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES QUE SE ENCUENTRAN EN EL PROGRAMA DE VIH/SIDA EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO.

Estimado paciente le invitamos a formar parte del estudio: "Efectos adversos producidos por la administración de los antirretrovirales en pacientes que se encuentran en el programa de VIH/SIDA en el Hospital Vicente Corral Moscoso" el que tiene gran importancia, tanto para usted, como para las personas que trabajamos en el área de salud, debido a que con esta investigación podremos conocer la evolución y el control de su enfermedad, con lo que se podrá tomar medidas a tiempo, ya sea para cambiar el esquema de antirretrovirales o lo que su médico tratante disponga, por tal razón, solicitamos a usted participar en el estudio, en la visita mensual a la que acude normalmente a la consulta externa de Infectología; se le realizará un examen físico que conste de: una revisión de cavidad oral, pulmones y piel; en una ocasión, se le realizará un examen de laboratorio con colesterol, triglicéridos, azúcar en la sangre, pruebas para ver el funcionamiento de su hígado, riñón; también, para saber si tiene anemia, valoración de las defensas de su cuerpo (LTCD4) y recuento de la cantidad de virus del "SIDA", por lo que tendremos que hacerle un pinchazo en la vena de uno de los brazos donde se le sacará 5cc de sangre. Dichos procedimientos serán realizados por personal Médico calificado, dentro de nuestra Institución, los mismos que no tendrán ningún costo para usted; ya que como se conoce según el Registro Oficial (RO 729) todos los exámenes del Programa Nacional de VIH/SIDA son totalmente gratuitos.

La información que se obtenga es absolutamente confidencial, todos los registros y datos de los pacientes se colocarán en las Historias Clínicas, las mismas que se encuentran en un lugar seguro y al que tiene acceso solo el personal del Programa Nacional de VIH/SIDA y la investigadora.

Su participación es voluntaria; si acepta participar, le solicitamos que firme la declaración de consentimiento.

Yo _____ he leído atentamente el documento y he tenido la posibilidad de hacer preguntas sobre el estudio y estas preguntas fueron contestadas y estoy de acuerdo con lo propuesto. Voluntariamente, acepto mi participación en este estudio y entiendo que tengo el derecho de retirarme en cualquier momento, sin que esto signifique ningún perjuicio para mi persona.

Fecha:

Firma.....
 CI.....

ANEXO 3
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Años cumplidos al momento de la encuesta y cédula de identidad.	20 – 39 años 40 – 59 años > 60 años
Sexo	Diferencia física constitutiva del ser humano	Caracteres físicos al momento de la encuesta.	1. Masculino. 2. Femenino.
Estado civil	Clase o condición a la cual está sujeta la vida de cada persona	Información directa y mediante la cédula de identidad.	1. Soltero. 2. Casado. 3. Viudo. 4. Divorciado. 5. Unión libre.
Ocupación	Actividad que desempeña.	Información del entrevistado y de la oficina de personal.	Quehaceres domésticos. Obrero. Empleados. Estudiantes.
Transaminasas: 1. Glutámico-oxalacético-transaminasa. 2. Glutámico-pirúvico-transaminasa.	Son enzimas hepáticas, o llamadas también pruebas de funcionalidad hepática.	Información del examen de sangre.	Normal: 8 a 40 U.

Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la creatina-nutriente útil para los músculos	Información del examen de sangre.	Varón: Normal 0.5 a 1.3 mg. Mujer: Normal 0.4 a 1.1 mg.
Condición de la creatinina plasmática en mujeres	Producto final del metabolismo de la creatina muscular; cuya concentración por encima de los límites considerados como normal nos indica fallo en la función renal	En mg/dl. Normal 0.4-1.1	Normal (0.4-1.1) Elevada ≥ 1.2
Creatin-fosfoquinasa (CPK)	Enzima hepática	Información del examen de sangre.	Normal: 50mU/ml
Hemoglobina	Concentración normal en sangre oscila alrededor de 115 g/ml.	Información del examen de sangre	Varón: Normal 13.5 a 18 g/ml Mujer: Normal 11.5 a 16.4 g/ml.
Glucosa	Azúcar de seis átomos presente en todos los seres vivos, componente energético.	Información del examen de sangre.	Normal: 70 a 100 mg/100 ml .
Colesterol	Molécula grasa que se produce en el hígado y los intestinos	Información del examen de sangre.	Normal: 150 y 250 mg/100ml.

Triglicéridos	Éster de la glicerina o de los ácidos grasos.	Información del examen de sangre.	Normal: 40 a 170 mg/100ml.
Carga Viral	Medición de la cantidad de un virus presente en la sangre u otros elementos del cuerpo humano.	Detección del virus en sangre mediante un examen.	Indetectable: menos de 400 copias/mm ³ . Elevado: más de 400 copias/mm ³ .
Linfocitos. TCD4.	Linfocitos CD4 , facilitadores encargados de poner en marcha la respuesta inmune.	Información mediante el examen de sangre.	Inicio de tratamiento: menos de 200 células/ mm ³ .
Efectos adversos.	Condición desfavorable no deseada.	Información de los exámenes de sangre y las manifestaciones clínicas.	Hipoplasia medular. Anemia. Dislipidemia. Pancreatitis. Esteatosis hepática. Tromcitopenia. Hiperglicemia. Miositis. Depresión.