



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO
DE BACHILLER EN MEDICINA**

TÍTULO:

Efectos de la carga de medicamentos y factores asociados en la aparición de reacciones adversas medicamentosas (RAM) durante los primeros seis meses de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en un hospital de referencia

ALUMNOS:

Cama Olivares, Augusto Xavier

Huerta Vera, Génesis Sofía

ASESORES:

Dra. González Lagos, Elsa Violeta

Dr. Legua Leiva, Pedro

2018

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT	4
3. INTRODUCCIÓN	5
4. MATERIALES Y MÉTODOS	6
5. RESULTADOS	10
6. DISCUSIÓN	14
7. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS	17
8. DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO	17
9. AGRADECIMIENTOS	17
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18
11. ANEXOS, TABLAS Y GRÁFICOS	22

RESUMEN:

Antecedentes: La adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) es determinante permite suprimir los niveles de carga viral en las personas que viven con el VIH (PVV). Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) afectan la adherencia.

Objetivos: Se evaluó el número de medicamentos no antirretrovirales (carga de medicamentos) como potencial factor de riesgo para la aparición de RAM durante los primeros seis meses en TARGA. Secundariamente, se evaluó el efecto de las RAM sobre la adherencia (inicial, final, en todos los seguimientos) y la supresión viral a los 6 meses.

Materiales y métodos: Estudio observacional analítico de tipo cohorte prospectiva, con seguimiento hasta el sexto mes de tratamiento. Se empleó un modelo de regresión logística, ajustado a covariables de interés clínico, para determinar factores de riesgo de RAM. Se presenta el resultado preliminar del subgrupo que ha completado 6 meses de seguimiento (75% del tamaño muestral calculado)

Resultados: De los 227 participantes, 44.1% usaban al menos un medicamento no antirretroviral. La frecuencia de RAM fue 70%, pero no se asoció con la carga de medicamentos. El 46.1% se mantuvo adherente en todos los seguimientos; en el subgrupo con determinaciones de cargas virales luego de 6 meses de TARGA (80), 71.2% alcanzó supresión viral. La adherencia al final del seguimiento tendió a influir en la supresión viral (RR 1.15 CI 95% [0.99-1.33] p=0.047).

Conclusiones: No identificamos asociación entre carga de medicamentos y RAM; sin embargo, existe una elevada frecuencia de RAM y niveles subóptimos de adherencia al tratamiento y supresión viral.

Palabras clave: Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos, VIH, Polifarmacia, Terapia Antirretroviral Altamente Activa

ABSTRACT

Background: Adherence to antiretroviral therapy (ART) is a major factor of viral suppression in HIV patients; ART adverse events hamper adherence.

Goals: We assessed the effect of non-ART medication (medication burden) and adverse events on the first 6 months of ART, adjusting for covariates of interest. We also assessed the effect of drug adverse reactions on HAART adherence and viral suppression at 6 months.

Design and methods: An analytic, ongoing prospective cohort, with a follow up of 6 months after initiating ART. The multivariate analysis was made with a logistic regression model to determine adverse events risk factors. We present preliminary results corresponding to the subgroup that already completed follow up (75% of the sampling size)

Results: Of the 227 participants, 44.1% used at least one non antiretroviral drug. The prevalence of adverse events was 70%; we found no association between non antiretroviral burden and adverse events. Consistent adherence throughout follow-up was kept by 46.1%; in the subgroup with viral load determinations after 6 months, 71.2% achieved viral suppression. A trend between adherence and viral suppression was found (RR 1.15 CI 95% [0.99-1.33] p=0.047).

Conclusions: Medication burden was not associated with drug adverse event; nonetheless there is a high frequency of drug adverse events and suboptimal levels of adherence and viral suppression.

Key words: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, HIV, Polypharmacy, Antiretroviral Therapy

INTRODUCCIÓN:

Asegurar que la mayoría de personas que viven con el VIH (PVV) alcancen y se mantengan en supresión viral es fundamental para mitigar la morbimortalidad asociada a dicha condición (1–3). Ello requiere la adherencia continua y estricta al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA); niveles por debajo del 90-95%, conlleva al desarrollo de resistencia y a la falla terapéutica (4–6).

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM), definidas como cualquier reacción nociva indeseable que se presenta con las dosis normalmente utilizadas (7), afectan la adherencia (8,9). En pacientes en TARGA, las RAM más frecuentes incluyen a los problemas gastrointestinales, anemia y erupción cutánea (10–12); la incidencia reportada varía entre 30-80%, en función de los esquemas de primera línea y de los patrones de identificación de RAM (11–13).

En la aparición de RAM se reconocen como factores las principales familias de medicamentos (14,15), la susceptibilidad individual y la presencia de comorbilidades u otras condiciones predisponentes, tales como enfermedad renal, hepatopatías como hepatitis B o C, alcoholismo, el consumo de sustancias ilícitas, depresión (16,17) y la coinfección VIH – tuberculosis (TBC) (18). Estas condiciones afectan la farmacocinética de los medicamentos o incrementan la complejidad del tratamiento (16,19), con efectos indeseables potencialmente acentuados por la cantidad de medicamentos no antirretrovirales usados (carga de medicamentos) (16,20).

En un contexto mundial de envejecimiento progresivo de la población PVV (20,21), particularmente susceptible a mayor carga de medicamentos (22), en este estudio evaluar a

la carga de medicamentos como factor de riesgo para la aparición de RAM durante los primeros 6 meses de TARGA, con la identificación de coinfección VIH-TB, depresión, alcoholismo, uso de drogas, hepatitis B y C, y enfermedad renal crónica como co-variables; y el efecto de las RAM sobre la adherencia al TARGA y supresión viral a los 6 meses.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio: estudio observacional analítico de tipo cohorte prospectiva. La exposición principal fue la carga de medicamentos (número de medicamentos usados además del TARGA) y el evento de interés principal la aparición de RAM en los seis primeros meses de TARGA. Exploratoriamente se evaluó el efecto de las RAM iniciales sobre la adherencia y la supresión viral a partir del tercer mes en TARGA. Se presentan los resultados preliminares del subgrupo que completo el seguimiento de 6 meses, este corresponde al 75% del tamaño muestral (Anexo 1)

Escenario de estudio: el estudio se realizó en el Hospital Cayetano Heredia en Lima-Perú en colaboración con la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH/SIDA y Hepatitis B (ESNITSS). Este es un centro de referencia a nivel nacional.

El inicio de TARGA se recomienda a todo PVV y los esquemas prescritos al inicio son: a) Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Efavirenz (EFV), b) Tenofovir (TNF) + Lamivudina (3TC) + Efavirenz (EFV) y c) en el caso de embarazadas con más de 30 semanas de gestación esquemas que contengan Raltegravir (RAL).

Población de estudio: en el periodo noviembre 2016 – junio 2017, incluimos PVV mayores de 18 años que iniciaron o reiniciaron TARGA como mínimo tras tres meses de

abandono de tratamiento y que consintieron en participar. En el análisis final, se excluyeron a los participantes sin visitas de seguimiento.

Procedimientos del estudio

Identificación de pacientes elegibles: para preservar la confidencialidad, el personal de la ESNITSS informaba a los potenciales participantes sobre el estudio y se informaba al personal de este estudio sobre potenciales participantes interesados en participar. El personal de investigación amplió la información necesaria y procedió con el consentimiento informado cuando hubo aceptación de participar. El muestreo de participantes ocurrió por conveniencia al darse fundamentalmente en horarios de mayor flujo de pacientes en el consultorio externo del servicio de infectología.

Inclusión al estudio y primera visita: en la primera visita, el personal administró un cuestionario (Anexo 1) que recogía información basal de características demográficas, información de contacto, datos clínicos como carga de medicamentos, coinfección VIH-TBC, depresión (a través del cuestionario CES D) (23), alcoholismo (a través del cuestionario AUDIT) (24) y uso de sustancias ilícitas (a través del cuestionario DAST-10) (25).

Visitas de seguimiento: se programaron a las 2, 4, 8, 16 y 24 semanas en forma coincidente con los días de recojo rutinario de medicamentos o citas médicas programadas, o por vía telefónica, de acuerdo a preferencias establecidas por los participantes en la primera visita. En cada una de las visitas se recogió información (Anexo 1) sobre la carga de medicamentos, la aparición de RAM y la adherencia al TARGA.

Revisión de historias clínicas y fichas de la ESNITSS: este procedimiento permitió obtener la información laboratorial (hemograma, función renal, transaminasas, RPR/VDRL y otros) y verificar los esquemas de tratamiento, otros medicamentos y los valores de carga viral y conteo de células CD4.

Piloto: en agosto-octubre 2016 se realizó un piloto con 7 participantes, en el cual se evaluó los procedimientos, así como la aceptabilidad de los cuestionarios.

Definición de variables

- Carga de medicamentos: número total de medicamentos usados por más de 7 días, excluyendo los medicamentos antirretrovirales, incluyendo suplementos nutricionales o anticonceptivos orales.
- RAM: respuesta nociva a un antirretroviral, identificadas por autorreporte y por valores laboratoriales. A partir de la información de la división de SIDA del instituto de salud de los estados unidos (siglas en inglés “DAIDS”), se desarrollaron preguntas de opción múltiple para identificar las más frecuentes y evaluar su gravedad. Para la evaluación de causalidad (categorizada como definitiva, probable o posible) se empleó el algoritmo de Naranjo (26).
- Depresión: se identificó la presencia de síntomas depresivos por un puntaje igual o mayor a 16 en el cuestionario CES-D (23); depresión mayor por un puntaje igual o mayor a 24.
- Alcoholismo: se identificó a los participantes con trastorno de consumo de alcohol al obtener un puntaje mayor a 8 en el cuestionario AUDIT (24).

- Abuso de drogas: definido por el puntaje del cuestionario DAST-10 (25) clasificando a los participantes en cinco categorías (ninguno, leve, moderado, sustancial, severo).
- Hepatitis B: presencia de serológicos positivos del antígeno australiano (HBsAg) y anticuerpos contra el núcleo de hepatitis B (anti-HBc).
- Hepatitis C: presencia de anticuerpo anti hepatitis C.
- Enfermedad renal crónica: tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 90 min/mL calculada con la fórmula Cockcroft-Gault $[(140-\text{Edad}) * (\text{Peso en kg}) * (0.85 \text{ si es de sexo femenino}) / 72 * (\text{Creatinina en plasma en mg/dl})]$ y con la creatinina basal (27).
- Supresión viral: presencia de una carga viral menor de 40 copias/mL en dos subgrupos según el rango de tiempo luego de inicio de TARGA: a) 3 a 9 meses y b) 6-9 meses.
- Adherencia: se evaluó con el cuestionario SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire) (28). Este cuestionario considera valoración cualitativa de adherencia, cuando todas las preguntas obtienen respuesta positiva, y semi-cuantitativa según la respuesta en la pregunta 6 del cuestionario. A partir de la valoración cualitativa, se consideraron tres mediciones de adherencia: la reportada en el primer seguimiento (adherencia inicial); la reportada en el último seguimiento (adherencia final) y una que resumía la observada en todos los seguimientos (adherencia constante). Para esta última, la adherencia constante implicaba adherencia en todos los seguimientos.

Manejo y análisis de datos

Se ingresaron los datos a una base de datos en Access bajo identificadores únicos que mantenían anónima la identidad de los participantes. Se realizó un control de calidad de la información, con revisión de documentos fuente para rectificación de errores y doble ingreso de datos. Se reporta los datos no encontrados cuando exceden al 5%.

En el análisis descriptivo, se emplearon medias y desviaciones estándar, o medianas y rangos intercuartiles, para las variables de intervalo en función de la distribución observada. Para las variables categóricas se emplearon frecuencias y porcentajes.

En el análisis inferencial, se determinó la incidencia acumulada de RAM durante el seguimiento expresado en personas-año; también se determinaron los tipos de medicamentos no TARGA y frecuencia de uso, comparándose las proporciones de acuerdo a la presencia de RAM y los esquemas de TARGA.

Finalmente se trabajó con un modelo de análisis multivariado (regresión logística) y se reportó riesgos relativos ajustados con 95% de intervalo de confianza, para la variable resultado (RAM) y las principales covariables de interés como carga de medicamentos y otras variables de interés ya señaladas. El modelo se desarrolló incluyendo todas las variables de interés clínico y la remoción consecutiva (29).

Consideraciones éticas

El protocolo e instrumentos de estudio fueron aprobados por los Comités de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia. Los investigadores completaron la certificación del Collaborative Institutional Training Initiative (CITI), lo que aseguró el cumplimiento de buenas prácticas clínicas y éticas durante todo el estudio.

RESULTADOS

Descripción de población al ingreso

Durante el periodo de estudio, de los 488 pacientes que iniciaron TARGA en el lugar de estudio, 435 fueron elegibles de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Se enrolaron 227 participantes. (Gráfico 1). La comparación de características basales entre participantes del programa VIH del centro de estudio de acuerdo a la categoría de inclusión se muestra en la Tabla 1.

La edad media de los participantes fue 32 años [\pm 10.1 DE]; de los cuales 199 (84.7%) eran de sexo masculino y 35 (15.4%) mujeres, 125/199 (59.7%) tenían estudios secundarios y 180 (77.3%) eran estudiantes en el momento de enrolamiento. En el grupo de mujeres, 12 (35%) fueron gestantes. Diez participantes fueron incluidos estando hospitalizados.

Al ingreso al estudio, 20 (8.8 %) participantes estaban en tratamiento para TBC, 16 por formas pulmonares, 2 pleurales y 2 meníngeas. En cuanto a los esquemas de tratamiento, 16 recibían el esquema I de tratamiento, 2 esquemas para TB MDR y 2 esquemas especiales (retos o desensibilización). Otros 17 participantes (7.5%) habían recibido tratamiento completo para TBC previo al inicio de TARGA.

De acuerdo a los instrumentos de estudio, 60 (26.4%) tenían síntomas depresivos, mientras que 55 (24.2%) fueron catalogados como con depresión severa; 50 (22.0%) participantes calificaron para trastorno de alcoholismo y 28 (12.3%) tenían abuso de drogas (Tabla 2).

Los resultado de RPR/VDRL positivos correspondieron a 37/172 (21.5%) participantes; 55/184 (26.3%) tuvieron una TFG con valores por debajo de 90 mL/min. Los demás hallazgos laboratoriales se presentan en la Tabla 2.

Entre los participantes 113 (49.8%) reportaron el uso de uno o más medicamentos aparte de TARGA incluidos los suplementos nutricionales y 100 (44.1%) sin incluirlos. La mediana

de medicamentos y suplemento nutricionales reportados por los participantes fue 0 (Rango intercuartil [RIC] 0, 1). En el grupo de participantes con TBC, el promedio de medicamentos usados fue 6 (± 2) incluyendo los medicamentos anti-TBC. Entre todos los participantes, el fármaco más frecuente fue cotrimoxazol (27.3%). El Gráfico 2 muestra la distribución de medicamentos según grupos: medicamentos anti-TBC (32.6%), seguido por los medicamentos profilácticos para infecciones oportunistas (26.9%), medicamentos para infecciones (12.8%) y suplementos nutricionales (7.9%).

La mediana de CD4+ fue de 242 cel/mm³ (RIC 78, 425), estando 81 (40.3%) participantes por debajo de 200 cel/mm³, 212 (39.4%) no reportaban haber recibido esquema antirretroviral previo. Los esquemas de TARGA más usados fueron TNF+3TC+EFV 89 (39.2%) y AZT+3TC+EFV 78 (34.4%). Datos adicionales sobre las características basales se encuentran en la Tabla 2.

Seguimientos

De los 227 participantes, 217 fueron incluidos al análisis final con al menos 1 seguimiento, 206 (90.7%) tuvieron más de 2 seguimientos, y 88 (40.5%) completaron sus 5 seguimientos (Gráfico 1).

Sobre las reacciones adversas, 154 (71%) participantes reportaron al menos una reacción adversa, la mayoría de participantes tuvieron 2 (RIC 1,4). Las RAM reportadas con mayor frecuencia fueron las molestias gastrointestinales (32.5%), principalmente náuseas (15.9%); los problemas de sueño (16.4%), lesiones dérmicas (10.5%), y cefalea (10.2%) (Gráfico 3). La mayoría de RAM eran de gravedad 1 ó 2, 80.5% y 16.2% respectivamente, sólo 3.3% de

gravedad 3 ó 4; no hubo ninguna RAM de gravedad 5. La mayoría de RAM 80.2% se dio en los primeros dos seguimientos (primer mes), principalmente en las primeras dos semanas luego de inicio de TARGA. En total se encontraron 24 cambios de esquema por una RAM: 9 por lesiones de piel (32.1%) y 6 por anemia (21.4%); en el grupo con cambio de esquema 35% volvieron a presentar RAM. De los esquemas TARGA que se registraron, la combinación AZT + 3TC +EFV fue la que más frecuentemente presentó RAM.

En el grupo de participantes con TBC, 15/19 (73%) presentó alguna RAM, siendo las más frecuentes: trastornos de sueño 6/19 (31%) y náuseas 5/19 (26%).

Se realizó el análisis bivariado entre presencia de RAM y las variables de interés. No hubo asociación estadística entre carga de medicamentos y presencia de RAM (incluyendo suplementos nutricionales $p=0.62$ y sin suplementos nutricionales $p=0.79$). Tampoco se encontró asociación depresión, alcoholismo, abuso de drogas, ERC, coinfección VIH-TBC, esquema de tratamiento y demás covariables. Sin embargo el ser nuevo en TARGA tenía efecto en la aparición de RAM ($p=0.022$) (Tabla 3). En el análisis de regresión logística el único factor asociado la presencia de RAM fue ser nuevos en TARGA (Tabla 4)

En el seguimiento, 164 (75.6%) participantes fueron adherentes en primer seguimiento y 170 (78.3%) en el último seguimiento, sin embargo, solo 100 (46.1%) se mantuvieron adherentes en todos sus seguimientos. El 75.6% (164/217) tenía información de carga viral entre 3-9 meses del inicio de TARGA: de estos, 51.3% se encontraba en supresión viral y el 36.9% (80/217) tenía información de la misma entre 6-9 meses del inicio de TARGA, de los cuales el 71.2% se encontraba en supresión viral.

En el análisis de asociación entre RAM y adherencia, el 80.9% de los participantes que no presentaron RAM se mantuvieron adherentes en el último seguimiento, similar al 77.3% de los participantes sin RAM que se mantuvieron adherentes ($p=0.55$). La presencia de RAM mostraba una tendencia en su asociación con la adherencia en el primer seguimiento ($P=0.061$). No se encontró asociación de RAM con supresión viral en ninguno de los dos subgrupos ($p=0.29$ de 3-9 meses y 0.14 de 6-9 meses). Por otra parte, se encontró ligera asociación entre la adherencia final y la supresión viral solo en la medida entre 3-9 meses (RR 1.15 CI 95% [0.99-1.33] $p=0.047$), no se encontró ninguna asociación para la supresión viral medida entre 6-9 meses. En el subanálisis entre esquemas de TARGA y supresión viral, tampoco se encontró asociación con la presencia de RAM (Tabla 5).

DISCUSIÓN

En los hallazgos iniciales de este estudio, todavía en curso, la presentación de RAM fue elevada en los primeros seis meses de TARGA, aunque no estuvo asociada con la carga de medicamentos; de acuerdo a las determinaciones secuenciales de adherencia, menos de la mitad se mantuvo adherente desde el inicio hasta al final de los seguimientos.

La interpretación de estos resultados debe considerar aspectos específicos de la población de estudio. Se trató de una población relativamente joven en comparación con la de otros estudios de RAM y carga de medicamentos (20,30,31), donde el inicio de TARGA se dio usualmente con conteo de CD4 menor a 200 cel/mm^3 , siendo los esquemas de inicio más empleados TNF+3TC+EFV y AZT+3TC+EFV. Tal vez por ello, la carga de medicamentos en nuestro estudio estuvo fundamentalmente constituida por antimicrobianos

para el tratamiento o profilaxis de infecciones oportunistas y no por medicamentos cardiovasculares o para afecciones del sistema nervioso central (22,32).

En este estudio prestamos particular atención a la presencia de depresión, alcoholismo y consumo de drogas por corresponder a comorbilidades que, además de influir en el riesgo de adquirir la infección por VIH, pueden agravarse ante el diagnóstico y afectar la complejidad de tratamiento y la adherencia (33,34). A partir de instrumentos validados, encontramos frecuencias superiores al 10% para cada una de ellas (34,35). Depresión y trastorno de consumo de alcohol fueron particularmente elevadas, si bien coincidentes o cercanas con lo descrito (36,37). En condiciones de rutina, las opciones de tratamiento para estas comorbilidades han venido mejorando: desde el 2016, el equipo multidisciplinario de la ESNITSS del HCH cuenta con un psiquiatra, aunque las cifras reportadas parecen requerir una mayor oferta de tales servicios médicos.

En cuanto a las características de las RAM, en general nuestros hallazgos fueron coincidentes con la literatura dado que las más frecuentes correspondieron a problemas gastrointestinales y de baja severidad (11–13). Sin desconocer que el carácter prospectivo facilita la identificación de RAM, la coincidencia de nuestra cifra con la reportada por otro estudio local de hace más de 10 años (11) reafirma la necesidad de mejorar el criterio de tolerabilidad en la selección de los esquemas de TARGA de primera línea. Las diferencias en cuanto a la frecuencia de anemia (11,38), atribuibles a un menor porcentaje de participantes cuyos esquemas incluían Zidovudina, ilustran algunos avances como los impulsados más recientemente con la introducción del coformulado en dosis única diaria de TNF+FTC+EFV, incluido entre los esquemas del programa nacional VIH en el 2016. Sin

embargo, este fue indicado sólo a 1 participante como esquema de inicio y a 7 participantes por un cambio de esquema.

Enfatizamos como resultados preocupantes los problemas de adherencia y supresión de carga viral: sólo el 46.1% se mantuvo adherente a lo largo de todo el periodo de seguimiento y el 51.2% alcanzó supresión viral al final del seguimiento. La adherencia al final del seguimiento de 78.3% alerta sobre su potencial impacto sobre la falla virológica a corto y largo plazo (39,40). En nuestro estudio se encontró que la falta de adherencia al final del seguimiento se encontraba ligeramente asociada a menor supresión viral.

Relacionado con los hallazgos de adherencia y supresión viral, otros resultados apuntan a brechas en la cascada de cuidado (3): el promedio de tiempo a partir del diagnóstico fue 3 meses, en tanto que la recomendación impulsada por la Organización Mundial de la Salud es hacerlo en siete días (41). De hecho, la interacción constante con los participantes nos alertó sobre situaciones subyacentes, incluyendo la multiplicidad de requerimientos para poder iniciar TARGA y, con frecuencia, incertidumbre y preguntas constantes sobre la enfermedad y tratamiento.

Es necesario reconocer las limitaciones de nuestro estudio: el porcentaje de participantes no contactado fue mayor al esperado y el muestro no puede considerarse probabilístico; sin embargo, los procedimientos respondieron a un esfuerzo por respetar la confidencialidad y en la mayoría de casos hubo similitudes al comparar las características basales con la población de la ESNITSS no incluida. Decidimos obtener de la historia clínica datos de exámenes considerados por la Norma Técnica vigente (42). Es importante reconocer que el sesgo de información puede estar presente, sin embargo, se homogeneizó

la metodología para recoger la información y se usaron cuestionarios ya validados para las variables de interés. Dado que presentamos resultados de un estudio que continúa y cuyo tamaño muestral original estimado fue 300, podríamos no tener poder suficiente para ciertas asociaciones. En cuanto a las fortalezas principales subrayamos la metodología prospectiva y la utilización de cuestionarios validados.

En conclusión, los resultados preliminares indican una elevada frecuencia de RAM en una muestra de pacientes PVV con reciente inicio de TARGA; las RAM iniciales no se asociarían a la carga de medicamentos basal ni a la supresión viral evaluada a partir del tercer mes de TARGA. Los niveles de adherencia y supresión viral son subóptimos en ambos sub grupos analizados, por lo que recomendamos intervenir en las brechas que percibidas que antagonizan la meta 90-90-90.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores y los asesores no reportan ningún conflicto de intereses

DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO

El proyecto fue financiado por fondos de la Unidad de Investigación de VIH del Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt a través de los proyectos PARACAS (PROGRAM FOR ADVANCED RESEARCH CAPACITIES FOR AIDS IN PERU) y CCASANET (CARIBBEAN, CENTRAL AND SOUTH AMERICA NETWORK FOR HIV EPIDEMIOLOGY) – Grants NIH 5D43TW009763 y 5U01AI069923

AGRADECIMIENTO

A los participantes del proyecto quienes nos dieron su tiempo y confianza.

Al equipo de COVIHS por todo su apoyo y dedicación con los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumarasamy N, Solomon S, Chaguturu SK, Cecelia AJ, Vallabhaneni S, Flanigan TP, et al. The Changing Natural History of HIV Disease: Before and After the Introduction of Generic Antiretroviral Therapy in Southern India. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(10):1525-8.
2. Jensen-Fangel S. The effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Dan Med Bull*. 2004; 51(4):371-92.
3. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014
4. Moralejo L, Inés S, Marcos M, Fuertes A, Luna G. Factors influencing adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain. *Curr HIV Res*. 2006; 4(2):221-7.
5. Ortego C, Huedo-Medina TB, Vejo J, Llorca FJ. Adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain. A meta-analysis. *Gac Sanit*. 2011; 25(4):282-9.
6. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med*. 2007; 146(8):564-73.
7. Dinesh K. Metha, Rachel S. M. Ryan, Hans V. Hogerzeil. Formulario Modelo de la OMS 2004. Pharma Editores en nombre de la Organización Mundial de la Salud; 2004.
8. Teklay G, Legesse B, Legesse M. Adverse Effects and Regimen Switch among Patients on Antiretroviral Treatment in a Resource Limited Setting in Ethiopia. *J Pharmacovigil*. 2013;1(4).
9. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trearichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med*. 2010;11(2):104-13.
10. Keiser O, Fellay J, Opravil M, Hirsch HH, Hirschel B, Bernasconi E, et al. Adverse events to antiretrovirals in the Swiss HIV Cohort Study: effect on mortality and treatment modification. *Antivir Ther*. 2007; 12(8):1157-64.
11. Astuvilca J, Arce-Villavicencio 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 Peru Med Exp Salud Pública*. 2007; 24(3):218-24.
12. Menezes de Pádua CA, César CC, Bonolo PF, Acurcio FA, Guimarães MDC. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(4):495-505.

13. Keiser O, Fellay J, Opravil M, Hirsch HH, Hirschel B, Bernasconi E, et al. Adverse events to antiretrovirals in the Swiss HIV Cohort Study: effect on mortality and treatment modification. *Antivir Ther.* 2007; 12(8):1157-64.
14. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis.* 2005; 191(6):825-9.
15. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J-M, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008; 358(6):568-79.
16. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J.* 2014; 22(2):83-94.
17. Kindie E, Alamrew Anteneh Z, Worku E. Time to development of adverse drug reactions and associated factors among adult HIV positive patients on antiretroviral treatment in Bahir Dar City, Northwest Ethiopia. *PLoS ONE.* 2017; 12(12).
18. Breen R a. M, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Schwenk A, Holmes W, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax.* 2006;61(9):791-4.
19. Nachega JB, Parienti J-J, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(9):1297-307.
20. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Chmiel JS, Buchacz K, Wood K, et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. *J Gen Intern Med.* 2013; 28(10):1302-10.
21. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The Next Therapeutic Challenge in HIV: Polypharmacy. *Drugs Aging.* 2013; 30(8):613-28.
22. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, Weber R, Fux C, Furrer H, et al. Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 2010; 15(3):413-23.
23. Ruiz-Grosso P, Mola CL de, Vega-Dienstmaier JM, Arevalo JM, Chavez K, Vilela A, et al. Validation of the Spanish Center for Epidemiological Studies Depression and Zung Self-Rating Depression Scales: A Comparative Validation Study. *PLoS ONE.* 8 de octubre de 2012;7(10):e45413.
24. Contel Guillamon, M, Gual Sole, A, Colom Farran, J. Test para la identificación de trastornos por uso de alcohol (AUDIT): traducción y validación del AUDIT al catalán y castellano. *Adicciones.* 1999; 11:337-47.

25. Gálvez BP, Fernández LG, Manzanero MP de V, Valenzuela MAO, Lafuente ML. Validación española del Drug Abuse Screening Test (DAST-20 y DAST-10). *Health Addict Salud Drog.* 2010; 10(1):35-50.
26. Savelli A, Schwarz H, Zagorski A, Bykov A. Manual for the development and maintenance of hospital drug formularies. Russia Rational Pharmaceutical Management Project. Rational Pharmaceutical Management Project-Russia; 1996.
27. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16(1):31-41.
28. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS Lond Engl.* 2002;16(4):605-13.
29. Mitchell H. Katz. *Multivariable Analysis: A Practical Guide for Clinicians.* Cambridge University Press; 2006.
30. Clay PG. Actual Medication Pill Burden and Dosing Frequency in HIV-infected Patients with Undetectable Viral Loads. *J Int Assoc Physicians AIDS Care.* 2004; 3(2):49-55.
31. Siefried KJ, Mao L, Cysique LA, Rule J, Giles ML, Smith DE, et al. Concomitant medication polypharmacy, interactions and imperfect adherence are common in Australian adults on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 2018; 32(1):35-48.
32. Acquah R, Graham H, Winter A. Quantifying polypharmacy in a large HIV-infected cohort. *HIV Med.* 2015;16(9):583-4.
33. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2011;58(2):181-7.
34. Nolan S, Walley AY, Heeren TC, Patts GJ, Ventura AS, Sullivan MM, et al. HIV-infected individuals who use alcohol and other drugs, and virologic suppression. *AIDS Care.* 2017; 29(9):1129-36.
35. Maldonado Ruiz H, Olano P, F R, Torvisco T, David J. Frecuencia de episodio depresivo mayor y factores relacionados en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en un hospital público de Lima. *Rev Neuro-Psiquiatr.* 2015;78(1):3-13.
36. Cichowitz C, Maraba N, Hamilton R, Charalambous S, Hoffmann CJ. Depression and alcohol use disorder at antiretroviral therapy initiation led to disengagement from care in South Africa. *PLoS ONE.* 2017;12(12).

37. Algoodkar S, Kidangazhiathmana A, Rejani PP, Shaji KS. Prevalence and Factors associated with Depression among Clinically Stable People Living with HIV/AIDS on Antiretroviral Therapy. *Indian J Psychol Med.* 2017; 39(6):789-93.
38. Shet A, Antony J, Arumugam K, Kumar Dodderi S, Rodrigues R, DeCosta A. Influence of Adverse Drug Reactions on Treatment Success: Prospective Cohort Analysis of HIV-Infected Individuals Initiating First-Line Antiretroviral Therapy in India. *PLoS ONE.* 2014; 9(3).
39. Protopopescu C, Carrieri MP, Raffi F, Picard O, Hardel L, Piroth L, et al. Brief Report: Prolonged Viral Suppression Over a 12-Year Follow-up of. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017; 74(3):293-7.
40. Ford N, Darder M, Spelman T, Maclean E, Mills E, Boule A. Early Adherence to Antiretroviral Medication as a Predictor of Long-Term HIV Virological Suppression: Five-Year Follow Up of an Observational Cohort. Ndhlovu LC, editor. *PLoS ONE.* 2010; 5(5).
41. World Health Organization. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. 2017. 56 p.
42. Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Perú; 2014. 68 p. (N° 097).

TABLAS GRÁFICOS Y FIGURAS

ANEXO 1: Cálculo muestral

Se estimó que 300 pacientes pueden iniciar TARGA en un semestre. Asumiendo un 80% de aceptación, un 30% de frecuencia de RAMs, el poder del estudio sería 80% para detectar una diferencia de 10% en la frecuencia de RAMs entre los grupos con y sin carga de medicamentos.

ANEXO 2 Fichas de registro y seguimiento

CÓDIGO:

FECHA:

FICHA DE REGISTRO DE RAM EN PACIENTES QUE INICIAN TARGA EN HCH

I. Datos Generales:

- Nombre: _____
 - Sexo: Masculino Femenino
 - Edad: _____ años. Fecha de nacimiento: _____
 - DNI: _____
 - Domicilio: _____
 - Teléfono fijo: _____ Celular: _____
 - Historia Clínica: _____
 - Peso: _____
 - Talla: _____
 - Acepta comunicación telefónica: Si No
 - Acepta visita domiciliaria: Si No
 - ¿Familiares en casa conocen diagnóstico? : Si No
- Especificar quienes: Padres : _____ Hermanos: _____ Pareja: _____
Otros: _____

II. Enfermedades o condiciones patológicas concomitantes:

- Diabetes
- Gastritis
- Hepatitis C
- Epilepsia

Medicamentos de uso frecuente:

Nombre	Motivo	Dosis	Tiempo de uso	Molestias

III. Información sobre enfermedad

III.1 VIH

- Fecha exacta de diagnóstico: _____
- ¿Es la primera vez que recibe TARGA?: Si No
- Fecha de inicio de tratamiento actual: _____

CÓDIGO:

FECHA:

▪ **Esquema de tratamiento:**

▪ **CD4+ de inicio:** _____

▪ **Carga viral de inicio:** _____

▪ **Hospitalizaciones previas por diagnóstico VIH :** (Fecha, diagnóstico)

▪ **Información sobre RAM:**

- Nunca
- Solo al inicio del tratamiento por la enfermera y el médico
- Solo al inicio del tratamiento por la enfermera
- Solo al inicio del tratamiento por el médico.
- Más de una vez por la enfermera y el médico.
- Más de una vez por la enfermera.
- Más de una vez por el médico.

III.2 TBC (Sobre su último/episodio actual de TBC):

- **Fecha de diagnóstico:** _____
- **Fecha de inicio de tratamiento:** _____
- **Esquema de tratamiento:** Primera línea
 MDR o XMDR
- **TBC:** Pulmonar
 Extrapulmonar (Especificar): _____
- **Tiempo de duración I fase de tratamiento:** _____ *semanas*
- **Tiempo de duración II fase de tratamiento:** _____ *semanas*

III.3 Alcoholismo, abuso de drogas y depresión:

- Puntaje de Test Audit:
- Puntaje DAST-10:
- Puntaje de Test CesD:

III.4 Exámenes auxiliares:

Hemograma:

- Leucocitos:
 - Bastones
 - Neutrófilos:
 - Monocitos:
 - Eosinófilos:
 - Basófilos:
 - Linfocitos:
- Plaquetas:

Hemoglobina:

Hematocrito:

Urea:

- Creatinina:
- Tasa de filtración glomerular (Fórmula Cockcroft-Gault):
- TGO:
- TGP:
- HBsAg (Australiano):
- Anti-HBc:
- Anti-HBs:
- Anti HCV:
- HTLV-1:
- RPR/VDRL:

CÓDIGO:

FECHA:

ANEXO 1

AUDIT: Test de Identificación de Trastornos por consumo de alcohol: versión de entrevista.

Lea las preguntas tal como están escritas. Registre las respuestas cuidadosamente. Empiece el AUDIT diciendo «Ahora voy a hacerle algunas preguntas sobre su consumo de bebidas alcohólicas **durante el último año**». Explique qué entiende por «bebidas alcohólicas» utilizando ejemplos típicos como cerveza, vino, vodka, etc. Codifique las respuestas en términos de consumiciones («bebidas estándar»). Marque la cifra de la respuesta adecuada en el recuadro de la derecha.

1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?

- (0) Nunca (Pase a las preguntas 9-10)
(1) Una o menos veces al mes
(2) De 2 a 4 veces al mes
(3) De 2 a 3 veces a la semana
(4) 4 o más veces a la semana

2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?

- (0) 1 o 2
(1) 3 o 4
(2) 5 o 6
(3) 7, 8, o 9
(4) 10 o más

3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?

- (0) Nunca
(1) Menos de una vez al mes
(2) Mensualmente
(3) Semanalmente
(4) A diario o casi a diario

Pase a las preguntas 9 y 10 si la suma total de las preguntas 2 y 3 = 0

4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?

- (0) Nunca
(1) Menos de una vez al mes
(2) Mensualmente
(3) Semanalmente
(4) A diario o casi a diario

5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?

- (0) Nunca
(1) Menos de una vez al mes
(2) Mensualmente
(3) Semanalmente
(4) A diario o casi a diario

6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?

- (0) Nunca
(1) Menos de una vez al mes
(2) Mensualmente
(3) Semanalmente
(4) A diario o casi a diario

7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?

- (0) Nunca
(1) Menos de una vez al mes
(2) Mensualmente
(3) Semanalmente
(4) A diario o casi a diario

8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?

- (0) Nunca
(1) Menos de una vez al mes
(2) Mensualmente
(3) Semanalmente
(4) A diario o casi a diario

9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido?

- (0) No
(2) Sí, pero no en el curso del último año
(4) Sí, el último año

10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber?

- (0) No
(2) Sí, pero no en el curso del último año
(4) Sí, el último año

Registre la puntuación total aquí:

3

CÓDIGO:

ANEXO 2

DAST-10: Drug Abuse Screening Test

	NO	SI
(1) ¿Alguna vez ha experimentado síntomas de abstinencia por dejar de usar drogas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(2) ¿Se ha involucrado en actividades ilícitas para así conseguir drogas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(3) ¿Alguna vez el uso o abuso de drogas le ha creado problemas con tu familia o pareja?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(4) ¿Alguna vez su pareja o tus padres se han quejado por su uso de drogas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(5) ¿Ha tenido problemas médicos como consecuencia de su uso de drogas? (p. ej. pérdida de memoria, hepatitis, convulsiones, sangrado, etcétera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(6) ¿Alguna vez se ha sentido mal por utilizar o abusar de las drogas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(7) ¿Ha tenido desmayos, pérdida del conocimiento, lagunas mentales, "ausencias" o "flashbacks" como resultado de usar drogas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(8) ¿Puede dejar de utilizar drogas o medicamentos cuando tú así lo desees?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(9) ¿Ha abusado de más de una droga o medicamento a la vez?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(10) ¿Alguna vez ha utilizado drogas o medicamentos por razones que no sean médicas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Total de preguntas con respuesta afirmativa:

COMENTARIOS:

Próxima cita:

Razón de diagnóstico:

Comunicación telefónica:

Apreciación:

Dudas:

CÓDIGO:

ANEXO 3
CES D

Instrucciones. Le voy a leer unas frases que describen como usted se podría haber sentido. Por favor dígame con qué frecuencia se ha sentido de **esta manera durante la semana pasada**: Raramente o ninguna vez; alguna o pocas veces; ocasionalmente o una buena parte del tiempo; o la mayor parte o todo el tiempo.

	Raramente o ninguna vez (Menos de un día)	Alguna o poca vez (1-2 días)	Ocasionalmente o una buena parte del tiempo (3-4 días)	La mayor parte o todo el tiempo (5-7 días)
1. Le molestaron cosas que usualmente no le molestan.	0	1	2	3
2. No se sentía con ganas de comer; tenía mal apetito.	0	1	2	3
3. Sentía que no podía quitarse de encima la tristeza aun con la ayuda de su familia o amigos.	0	1	2	3
4. Sentía que Ud. era tan buena como cualquier otra persona.	3	2	1	0
5. Tenía dificultad en mantener su mente en lo que estaba haciendo.	0	1	2	3
6. Se sentía deprimido (a)	0	1	2	3
7. Sentía que todo lo que hacía era un esfuerzo.	0	1	2	3
8. Se sentía optimista sobre el futuro.	3	2	1	0
9. Pensó que su vida había sido un fracaso.	0	1	2	3
10. Se sentía con miedo.	0	1	2	3
11. Su sueño era inquieto.	0	1	2	3
12. Estaba contenta.	3	2	1	0
13. Habló menos de lo usual.	0	1	2	3
14. Se sintió solo (a)	0	1	2	3
15. La gente no era amistosa.	0	1	2	3
16. Disfrutó de la vida.	3	2	1	0
17. Pasó ratos llorando.	0	1	2	3
18. Se sintió triste.	0	1	2	3
19. Sentía que no le caía bien a la gente.	0	1	2	3
20. No tenía ganas de hacer nada.	0	1	2	3
Total				

CÓDIGO:

FECHA:

FICHA DE SEGUIMIENTO DE RAM EN PACIENTES QUE INICIARON TARGA
EN HCH

I. Datos Generales

Nombre: _____

DNI: _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____

Historia Clínica*: _____

Esquema TARGA actual: _____

II. Adherencia al tratamiento:

1. ¿Alguna vez olvida tomar la medicación? Si No
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada? Si No
3. ¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal? Si No
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana? Si No
5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?
 ninguna
 1-2
 3-5
 6-10
 más de 10.
6. Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?
Días: _____

III. TBC (Sobre su último/episodio actual de TBC):

- Fecha de diagnóstico: _____
- Fecha de inicio de tratamiento: _____
- Esquema de tratamiento: Primera línea
 MDR o XMDR
- TBC: Pulmonar ()
 Extrapulmonar (Especificar): _____
- Tiempo de duración I fase de tratamiento: _____ *semanas*
- Tiempo de duración II fase de tratamiento: _____ *semanas*

IV. Medicamentos de uso frecuente:

Nombre	Motivo	Dosis	Tiempo de uso	Molestias

CÓDIGO:

FECHA:

IV. Reacción adversa medicamentosa (RAM)

- **Desde la última vez que el paciente fue encuestado, ¿Ha presentado alguna de las siguientes molestias?:**

- Fiebre (cuantificado por termómetro, no asociado a alguna infección)
[Solo si es positivo] ¿Asocia la molestia a uso de medicamentos de TARGA? SI () No ()
- Fatiga
[Solo si es positivo] ¿Asocia la molestia a uso de medicamentos de TARGA? SI () No ()
- Dolor de cabeza
¿Asocia la molestia a uso de medicamentos de TARGA? SI () No ()
- Lesiones en la piel ('ronchas' en la piel no relacionadas a la mordedura de insectos)
¿Asocia la molestia a uso de medicamentos de TARGA? SI () No ()
- Miositis (dolor muscular, no relacionado a ejercicio intenso)
¿Asocia la molestia a uso de medicamentos de TARGA? SI () No ()
- Nauseas
¿Asocia la molestia a uso de medicamentos de TARGA? SI () No ()
- Vómitos
¿Asocia la molestia a uso de medicamentos de TARGA? SI () No ()
- Diarrea
¿Asocia la molestia a uso de medicamentos de TARGA? SI () No ()
- Parestesia (disminución de sensibilidad, 'siente menos' en alguna zona del cuerpo)
¿Asocia la molestia a uso de medicamentos de TARGA? SI () No ()
- Desordenes neuro-motores (disminución de fuerza en alguna extremidad, no incluye disminución de fuerza generalizada)
¿Asocia la molestia a uso de medicamentos de TARGA? SI () No ()
- Desorden de humor (cambios de humor)
¿Asocia la molestia a uso de medicamentos de TARGA? SI () No ()
- Desordenes de sueño (insomnio, pesadillas, se despierta durante la noche sin razón, no se siente descansado al despertar)
¿Asocia la molestia a uso de medicamentos de TARGA? SI () No ()
- Otros: Especificar:
¿Asocia la molestia a uso de medicamentos de TARGA? SI () No ()

CÓDIGO:

FECHA:

- **TIPO DE RAM:** _____
- **Tiempo de aparición de RAM:** _____
- **Gravedad:** *Revisar anexo 3 para clasificar por grado.*
 - Grado 1 ()
 - Grado 2 ()
 - Grado 3 ()
 - Grado 4 ()
 - Grado 5* () *Muerte*
- **Causalidad**
 - Definitivo ()
 - Probable ()
 - Posible ()
 - Poco probable ()
- **Medicamento sospechoso:** _____
- **Duración de RAM:** _____
- **¿RAM presente actualmente?** Si () No ()
- **¿Tiempo de duración?** Menos de 24 horas () 1-7 Días () Más de una semana ()
- **Manejo de la reacción adversa:**
 - () Suspendió todos los fármacos
 - () Suspendió medicamento sospechoso sin indicación medica
 - () Suspendió medicamento con indicación medica
 - () Disminuyó o fraccionó dosis
 - () Se realizó RETO y/o Desensibilización
 - () Cambio de esquema de tratamiento por: _____
 - () Recibió tratamiento para la RAM: _____
 - () Ninguno
- **¿Usted sintió mejoría en los síntomas al realizar alguna de las acciones anteriores?:** Si No
- **¿Las molestias reaparecieron?** Si No
- **La reacción adversa produjo:**
 - () Muerte (Fecha):
 - () Hospitalización (Fecha):
 - () Puso en riesgo la vida del paciente:
 - () Discapacidad:
 - () Abandono de TARGA:
 - () No se produjeron complicaciones mayores

CÓDIGO:

FECHA:

VI. Exámenes auxiliares

3 meses:

- CD4+:
- Carga viral:
- TGO:

- TGP:
- Hto:
- Creatinina:

6 meses:

- CD4+:
- Carga vira

Gráfico 1 Esquema de población



De una población de 435 pacientes incluíbles

Tabla 1: Comparación de características basales de población elegible de acuerdo a la inclusión en el estudio

Variable	Incluidos	No incluidos	p
Edad	32.0 (± 10.1)	33.5 (± 11.5)	0.09
Sexo masculino	199 (84.7%)	430 (79.8%)	0.1
Grado de instrucción			0.72
Desconocido y analfabeto	1 (0.4%)	2 (0.4%)	
Primaria	10 (4.4%)	22 (4.2%)	
Secundaria	125 (54.6%)	261 (50.3%)	
Superior	93 (40.6%)	234 (45.1%)	
Estado civil			0.03
Soltero	180 (77.3%)	379 (70.8%)	
Casado/conviviente	40 (17.1%)	127 (23.7%)	
Divorciado/separado	6 (2.6%)	23 (4.3%)	
Viudo	7 (3.0%)	6 (1.1%)	
Lugar de diagnóstico			0.18
Hospital Cayetano Heredia	47 (20.2%)	87 (16.2%)	
Otro	186 (79.8%)	450 (83.8%)	
CD4 basal	247 (109,422)	254 (89,469.5)	0.29
CD4 <200	81 (40.3%)	187 (41%)	0.86
Carga viral (Log₁₀)	5.1 (4.5, 6.6)	5 (3.9, 5.6)	0.03
Supresión viral al inicio/reinicio de TARGA	3 (1.8%)	33 (8.8%)	0.002
Reinicios	7 (4.3%)	40 (14.4%)	0.009
Tiempo entre seroconversión e inicio de tratamiento(semanas)	9.6 (4,63.3)	4.1 (0.9,47.3)	0.000

Tabla 2: Características basales de la población de estudio

Característica (N)	N(%); o Media ± DE; o Mediana (Rangos intercuartiles)
Depresión mayor (CES-D) (227)	55 (24.2%)
Síntomas depresivos (CES-D) (227)	115 (50.7%)
Alcoholismo (AUDIT) (227)	50 (22.0%)
Consumo de drogas (DAST-10) (227)	28 (12.3%)
Co-infección con Tuberculosis (227)	20 (8.8%)
Hospitalizados (227)	10 (4.4%)
Gestantes (35)	12 (34.3%)
Tiempo entre inicio de tratamiento y enrolamiento (227)	0 (-1, 0)
Diagnostico conocido en casa (227)	180 (79.3%)
Carga de medicamentos basal*(227)	0 (0, 1)
Esquema de tratamiento†(227)	
TNF-3TC-EFV	89 (39.2%)
AZT-3TC-EFV	78 (34.4%)
TNF-3TC-LOP/R	16 (7.1%)
ABC-3TC-EFV	11 (4.9%)
Otros‡	33 (14.5%)
Leucocitos (x10³ mm³) (181)	6.4 ± 2.4
Plaquetas (x10⁵ mm³) (145)	282.6 ± 93.4
Hemoglobina (g/dl) (161)	12.5 ± 2.2
Hematocrito (%) (161)	38.0 ± 6.1
Urea (mg/dl) (109)	23.5 (17.1, 29.5)
Creatinina (mg/dl) (188)	0.8 (0.7, 0.9)
TFG <90 ml/min§ (184)	55 (26.3%)
TGO (U/L) (165)	30.5 (24, 5%)
TGP (U/L) (188)	38 (25, 6%)
RPR/VDRL positivo (172)	37 (21.5%)
Hepatitis C (127)	3 (2.4%)
Hepatitis B (84)	5 (6 %)
HTLV-1 (113)	3 (2.7%)

* Numero de medicamentos diferentes al TARGA que toma el participante.

† TNF: Tenofovir, 3TC: Lamivudina, EFV: Efavirenz, AZT: Zidovudina, ABC: Abacavir, RAL: Raltegravir, FTC: Emtricitabina y LOP/R: Lopinavir y Ritonavir.

‡ Se encuentran incluidos los siguientes esquemas: AZT-3TC-LOP/R, TNF-3TC-RAL y TNF-FTC-EFV.

§ TFG: Tasa de filtración glomerular medida a través de la fórmula de Cockcroft Gault

Tabla 3: Comparación de población según presencia de RAM

Variable	Presento RAM	No presento RAM	p
Edad	31.6 (± 10.2)	32.2 (± 10.7)	0.7
Sexo masculino	133/154 (72.3%)	51/63 (81%)	0.31
Carga de medicamentos basal	0 (0, 1)	0 (0, 1)	1
Utilización de >1 medicamento	69/154 (44.8%)	27/63 (42.9%)	0.79
Utilización de >1 medicamento (Incluyendo suplementos nutricionales)	75/154 (48.7%)	33/63 (52.4%)	0.62
Gestantes	6/21 (28.6%)	4/12 (33.3%)	0.54
Síntomas depresivos (CES-D)	78/154 (50.7%)	31/63 (49.2%)	0.85
Depresión mayor (CES-D)	41/154 (26.6%)	13/63 (20.6%)	0.35
Alcoholismo (AUDIT)	31/154 (20.1%)	15/63 (23.8%)	0.55
Consumo de drogas (DAST-10)	20/154 (13%)	8/63 (12.7%)	0.95
Consumo de alcohol y drogas	10/154 (6.5%)	4/63 (6.4%)	1
Consumo de alcohol o drogas	31/154 (20.1%)	15/63 (23.8%)	0.55
Coinfección con Tuberculosis	14/154 (9.1%)	5/63 (7.9%)	0.79
Tuberculosis tratada	13/154 (8.4%)	4/63 (6.4%)	0.78
TFG <90*	33/142 (23.2%)	18/57 (31.6%)	0.22
RPR/VDRL positivo	26/116 (22.4%)	10/48 (20.8%)	0.82
Hospitalizados	5/154 (3.3%)	5/63 (7.9%)	0.16
Nuevo en TARGA	143/154 (92.9%)	52/63 (82.5%)	0.02
Tiempo entre seroconversión y enrolamiento (semanas)	9.5 (4, 52.1)	12 (4.1, 132.5)	0.01
Diagnostico conocido en casa	118/153 (77.1%)	54/63 (85.7%)	0.15
CD4 basal	264 (83, 450)	207.5 (72, 310)	0.05
CD4 <200	62/154 (40.3%)	30/62 (48.4%)	0.27
Carga viral (log₁₀)	5.1 (4.6, 5.6)	5.2 (4.6, 5.6)	0.60
Supresión viral al inicio/reinicio de TARGA	0/151	2/61 (0.9%)	0.08
Esquema de tratamiento†			0.86
AZT-3TC-EFV	56/78 (71.8%)	22/78 (28.2%)	
TNF-3TC-EFV	59/89 (66.3%)	30/89 (33.7%)	
ABC-3TC-EFV	12/16 (75.0%)	4/16 (25.0%)	
TNF-3TC-LOP/R	8/11 (69.6%)	3/11 (30.4%)	

* TFG: Tasa de filtración glomerular medida a través de la fórmula de Cockcroft Gault.

† TNF: Tenofovir, 3TC: Lamivudina, EFV: Efavirenz, AZT: Zidovudina, ABC: Abacavir, RAL: Raltegravir, FTC: Emtricitabina y LOP/R: Lopinavir y Ritonavir.

Gráfico 2 Frecuencia de fármacos por categoría

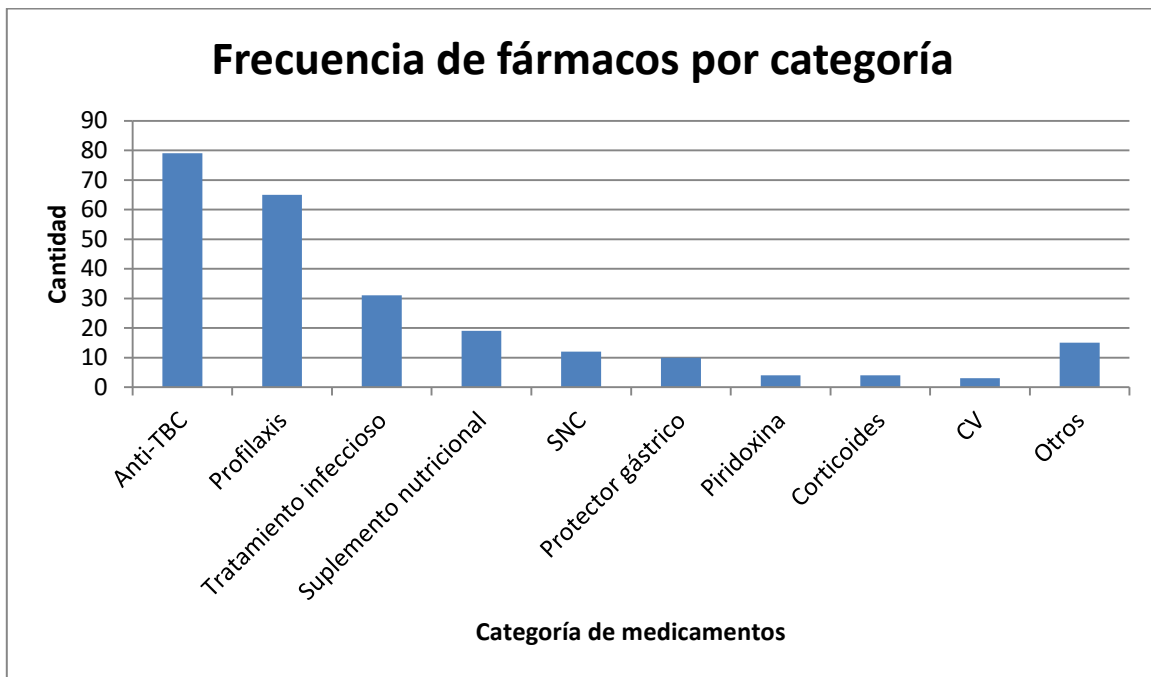


Gráfico 3 Frecuencia de RAM por categoría

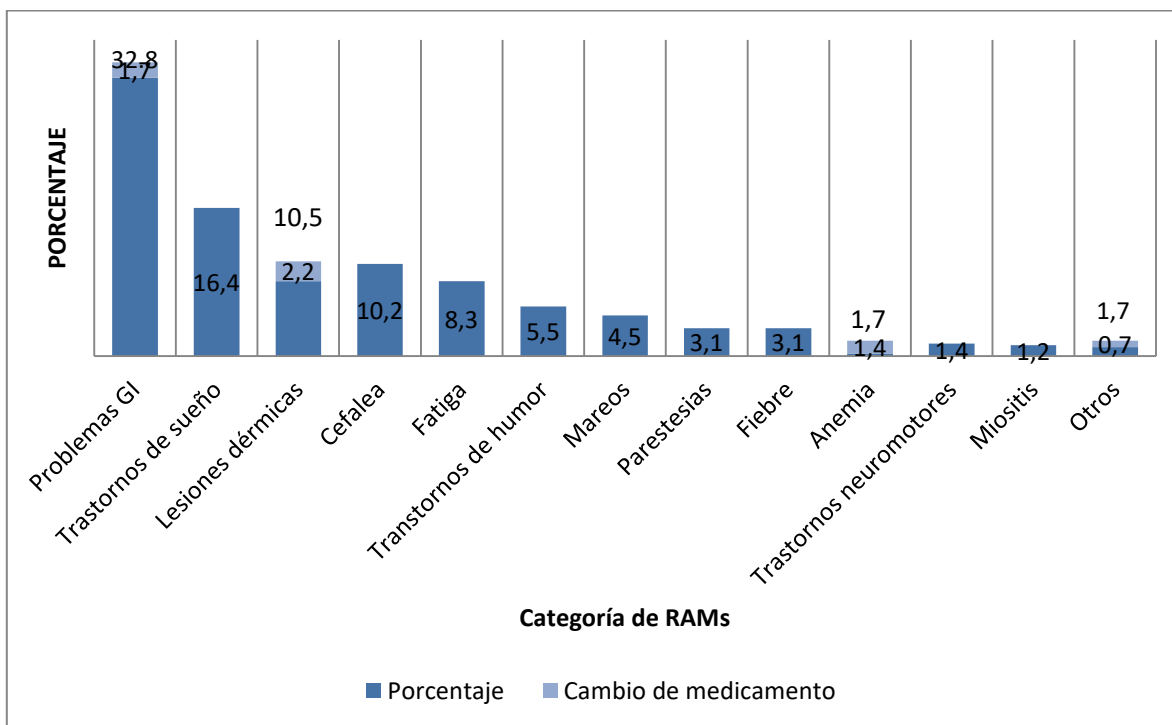


Tabla 4: Análisis de regresión logística para factores asociados a presentar RAM

Variable	OR (IC 95%)	p
Edad	1.0 (0.97-1.03)	0.91
Sexo	0.78 (0.34-1.78)	0.55
Carga de medicamentos	0.94 (0.71-1.25)	0.68
Paciente nuevos en TARGA	0.30 (0.11-0.8)	0.02
Tuberculosis actual	0.54 (0.09-2.94)	0.48
Diagnóstico conocido en casa	1.92 (0.82-4.54)	0.13
Conteo CD4 <200 células	0.80 (0.40-1.59)	0.52
Esquema: AZT+3TC+EFV	0.7 (0.29-1.69)	0.43
Esquema: TNF+3TC+EFV	0.50 (0.21-1.2)	0.12

Tabla 5: Supresión viral según esquema de tratamiento en pacientes con RAM o sin RAM

Esquema de tratamiento	RAM		No RAM	
	SV Si	SV No	SV Si	SV No
AZT 3TC EFV	19/38 (50%)	19/38 (50%)	8/18 (44.4%)	10/18 (55.6%)
TNF 3TC EFV	25/47 (53.2%)	22/47 (46.8%)	10/24 (41.7%)	14/24 (58.3%)

* El análisis de Fisher no encontró diferencia significativa para supresión viral por esquema en participantes que presentaron RAM (p: 0.73) y en participantes que no presentaron RAM (p:0.09)