
Cambio de la terapia antiretroviral de gran actividad asociada a reacciones adversas medicamentosas en un centro especializado en Venezuela.

José D. Subiela H y Elida Dapena B.

Centro Regional de Inmunología, Barquisimeto, Venezuela

Palabras clave: reacciones adversas medicamentosas; antiretrovirales; VIH; farmacoepidemiología

Resumen. Las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) representan la principal causa de cambio de la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) de primera línea y, por tanto, el principal limitante en el seguimiento a largo plazo de los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en tratamiento. Se realizó un estudio retrospectivo en un Centro Especializado del estado Lara-Venezuela incluyéndose 99 pacientes mayores de 18 años que presentaron cambio de la TARGA de primera línea debido a RAMs en el período 2010-2013. Se describieron variables sociodemográficas y clínicas así como también la frecuencia de RAMs que condicionaron el cambio de la TARGA, la duración del primer régimen, los fármacos asociados y los factores condicionantes. Se encontró que las RAMs representaron el 47,5% de todas las causas de cambio durante este período. La mediana de duración global en TARGA de primera línea fue $1,08 \pm 0,28$ años; las RAMs más frecuentes fueron la anemia en 34,3%, reacciones de hipersensibilidad en 20,2% y la intolerancia gastrointestinal en 13,1%. Los regímenes antirretrovirales más prescritos fueron los basados en inhibidores de proteasas en 59,6%, la zidovudina se utilizó en 41,4% de los casos siendo el fármaco más relacionado con las RAMs. El estudio de regresión permitió determinar aumento del riesgo de RAMs en solteros y estudiantes en el análisis univariante, en heterosexuales y homosexuales en el análisis multivariante, así como reducción del riesgo de RAMs en trabajadores activos. Este estudio permitió evidenciar la alta prevalencia de RAMs en la población evaluada y representa la primera casuística que describe la farmacoepidemiología de un grupo de pacientes VIH positivos tratados en el país.

High activity antiretroviral therapy change associated to adverse drug reactions in a specialized center in Venezuela.

Invest Clin 2016; 57(1): 3-12

Key words: adverse drug reactions; antiretrovirals; HIV; pharmacoepidemiology

Abstract. Adverse drug reactions (ADRs) represent the first cause of change of the first-line highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen, therefore, they constitute the main limiting factor in the long-term follow up of HIV patients in treatment. A retrospective study was carried out in a specialized center in Lara State, Venezuela, including 99 patients over 18 years of age who had change of first-line HAART regimen due to ADRs, between 2010 and 2013. The aims of this research were to describe the sociodemographic and clinical variables, frequency of ADRs related to change of HAART, duration of the first-line HAART regimen, to determine the drugs associated with ARVs and to identify the risk factors. The ADRs constituted 47.5% of all causes of change of first-line HAART regimen, the median duration was 1.08 ± 0.28 years. The most frequent ADRs were anemia (34.3%), hypersensitivity reactions (20.2%) and gastrointestinal intolerance (13.1%). The most frequent ARV regimen type was the protease inhibitors-based regimen (59.6%), but zidovudine was the ARV most linked to ADRs (41.4%). The regression analysis showed increased risk of ADRs in singles and students in the univariate analysis and heterosexuals and homosexuals in multivariate analysis; and decreased risk in active workers. The present work shows the high prevalence of ADRs in the studied population and represents the first case-based study that describes the pharmacoepidemiology of a cohort of HIV-positive patients treated in Venezuela.

Recibido: 14-11-2014. Aceptado: 30-09-2015

INTRODUCCION

La terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA), es el tratamiento estándar para las personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH); esta comprende la combinación de tres o más drogas antiretrovirales (ARV). Desde 1996 la TARGA fue pautaada con dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos (ITIAN) en combinación con un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (ITINN) o un inhibidor de proteasa (IP) (1). Los objetivos de la TARGA son la máxima supresión viral, recuperación del estado inmunológico, reducción de la morbimortalidad y el aumento de la calidad de vida de los pacientes (2).

Se ha estimado que algo más de 35 millones de personas viven con VIH en todo el mundo según estadísticas de la OMS para el año 2013 (3). En Venezuela, según el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida, se consideró que para el 2012 entre 74.000 y 160.000 personas vivían con VIH, la mayor parte de ellos en edades comprendidas entre 15 y 49 años (4).

Diversos estudios han demostrado la efectividad de la TARGA en diferentes cohortes (5,6); sin embargo, sus beneficios se ven afectados por la toxicidad y las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) como resultado del consumo crónico de ARV, siendo estas últimas la causa más frecuente de cambio del régimen de la TARGA de primera línea (7,8). La incidencia de RAMs ha sido reportada hasta en un 90% en un estudio reciente (9); no obstante,

su asociación con cambio de TARGA de primera línea se ha encontrado entre 11% y 79% (10,11). Las RAMs más relacionadas con la TARGA de primera línea son la intolerancia gastrointestinal entre 19 y 44,2% (12,13), reacciones de hipersensibilidad entre 9,3 y 26,7% (14,15) y la anemia entre 5,9 y 14,6% (16,13).

La mediana de duración de la TARGA de primera línea ha sido estimada entre 1,05 y 5,5 años (15,17); sin embargo, se han mostrado diferentes patrones temporales de inicio de RAMs por el uso de drogas ARV; en tal sentido, se ha descrito la existencia de RAMs tempranas como las reacciones de hipersensibilidad y la intolerancia gastrointestinal con una mediana de aparición de 32 días, RAMs intermedias como la neuralgia y el dolor o debilidad muscular proximal con una mediana de inicio alrededor de los 90 días, y RAMs tardías como la lipodistrofia, decoloración de uñas y la hiperpigmentación de las manos con una mediana de inicio mayor de 200 días (18).

Estudios previos han reportado que los fármacos ARV más asociados a la aparición de RAMs son la zidovudina, estavudina, nevirapina y el efavirenz (11,19), de igual manera, otros investigadores han relacionado a la zalcitabina, didanosina y el indinavir con altas tasas de eventos adversos (13,14).

Análisis de regresión han logrado demostrar que existen diferentes factores relacionados con el cambio de la TARGA de primera línea asociado a la aparición de RAMs, entre los que destacan la duración del tratamiento mayor a 6 meses, homosexualidad, bisexualidad, estadio C de la enfermedad según el CDC, coinfección con el virus de la hepatitis B y el desempleo (11,14,19); sin embargo, estos determinantes de toxicidad siguen sin ser bien entendidos.

Hasta la fecha no existen datos acerca de la frecuencia, tiempo de duración y factores relacionados a la aparición de RAMs asociadas a la TARGA de primera línea en la población Venezolana, por lo que el objetivo del presente estudio fue analizar dichos parámetros en los pacientes del Centro Regional de Inmunología del estado Lara; este estudio representa la primera casuística que refleja la farmacoepidemiología de un grupo de pacientes

VIH positivos tratados según pautas existentes en el país

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes VIH positivos, mayores a 18 años, independientemente de la fecha del diagnóstico, que presentaron cambio de tratamiento antirretroviral de primera línea debido a una reacción adversa medicamentosa en el período comprendido entre 2010 y 2013 en el Centro Regional de Inmunología del estado Lara en Venezuela. Los datos fueron obtenidos de la historia clínica informatizada, los registros del cuerpo de enfermería y la base electrónica de datos del centro. Para la recolección de los datos se utilizó una ficha recolectora de datos la cual fue aplicada entre agosto y octubre de 2014 para cada historia clínica.

Se definió RAM como la respuesta a un medicamento la cual es nociva y no intencional, que ocurre a dosis usadas normalmente en humanos. Para su identificación se utilizaron los signos y síntomas descritos en la historia clínica y algunos resultados paraclínicos pertinentes.

Las diferentes combinaciones de fármacos ARV fueron clasificadas en dos grandes grupos. Regímenes basados en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINNs) para aquellos regímenes que incluyeran dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIANs) más un ITINNs y el segundo, regímenes basados en inhibidores de proteasa (IPs), para aquellos regímenes que incluyeran dos ITIANs más un IP. De igual manera los ITIANs usados en los diferentes regímenes fueron clasificados a conveniencia en tres grupos; regímenes basados en ABC/TDF, regímenes basados en AZT y regímenes basados en D4T/DDI según lo descrito previamente por Martín y col. (15).

Las variables sociodemográficas recolectadas fueron la edad, el sexo, categoría de riesgo, situación marital, situación laboral, las variables clínicas consistieron en; niveles basales de linfocitos T CD4, Log_{10} de la carga viral, estadio clínico según CDC,

antecedente de infección oportunista, antecedente de coinfección y tiempo en TARGA.

El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia y los tipos de RAMs que condicionaron el cambio de la TARGA de primera línea en la población estudiada, mediante la identificación de los regímenes ARV mas asociados a RAMs, la estimación de la mediana de duración global de la TARGA de primera línea en la población y la identificación de posibles factores de riesgo relacionados con el cambio de la TARGA de primera línea debido a RAMs. El estudio fue aprobado por el comité de bioética del Hospital Central Universitario Antonio María Pineda de Barquisimeto, estado Lara-Venezuela.

El análisis estadístico consistió en un análisis descriptivo de los datos obtenidos de los pacientes en estudio y la frecuencia de cada tipo de RAM documentada. Para estimar el tiempo de seguimiento de los pacientes con cada régimen, la mediana de duración de cada grupo de ITIAN usado, así como la mediana de aparición de las RAMs se utilizó el método de Kaplan-Meier cuyos resultados fueron expresados en medianas $\pm 0,24$ intervalo intercuartil. Para evaluar si existía influencia de las variables estudiadas sobre los cambios de la TARGA de primera línea debido a una RAM se utilizó el modelo de regresión de Cox univariante y multivariante. Los datos fueron procesados utilizando el paquete

estadístico SPSS versión 19 y expresados en valores absolutos y porcentajes. La significancia estadística fue considerada cuando la $p < 0,05$.

RESULTADOS

El Centro Regional de Inmunología del estado Lara en Venezuela, atiende un total de 1545 pacientes en TARGA, de los cuales 208 presentaron al menos una causa de cambio del tratamiento antirretroviral de primera línea entre los años 2010 y 2013; en 99 de ellos la causa que condicionó el cambio de régimen fueron las RAMs, representando el 47,5% del total de las razones de cambio de esquema ARV en este centro especializado, mientras que en el 52,5% (109 casos), los cambios se debieron en su mayoría a simplificación de la terapia o a falla clínica, virológica o inmunológica. El estudio de las variables demográficas reveló que la mediana de edad de la población estudiada fue $39 \pm 14,2$ años, la mayor parte de ellos en el rango comprendido entre 18 y 45 años (63,6%); de los cuales 63,6% fueron masculinos y 36,4% femeninos. Con respecto a la categoría de riesgo 54,5% fueron heterosexuales, 27,3% homosexuales y 9,1% bisexuales. Se observó también que 73,7% eran solteros, 57,8% habían recibido una educación secundaria o universitaria y 58,2% eran trabajadores activos (Tabla I).

TABLA I
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

		Media	Frecuencia	n	%
Edad		41			
Sexo	Masculino		63	99	63,6
	Femenino		36	99	36,4
Categoría de riesgo	Heterosexual		54	99	54,5
	Homosexual		27	99	27,3
	Bisexual		9	99	9,1
	Transmisión vertical		3	99	3,0
	Otros*		6	99	6,1
Estado marital	Soltero		73	99	73,7
	Casado		13	99	14,0
	Divorciado		7	99	7,5
Situación laboral	Trabajador activo		58	99	58,2
	Trabajador del hogar		17	99	17,1
	Estudiante		13	99	13,1
	Desempleado		7	99	7,07
	Jubilado		1	99	1,01

n: número total de casos

*Otros: Transfusión sanguínea, usuario de droga por vía parenteral y formas no habituales de infección

Con relación a los parámetros clínicos, la mediana de los valores basales de linfocitos T CD4 fue de $182 \pm 32,4$ células/mm³, la mayoría de los pacientes con valores >300 células/mm³ (33,3%), mientras que el nivel basal de Log₁₀ de la carga viral fue $3,8 \pm 0,1$, encontrándose valores de Log₁₀ de la carga viral >4 en la mayoría de los pacientes (60,7%). Del total de pacientes 57,6% se encontraron en estadio A o B según la clasificación del CDC, mientras que 42,4% se encontraban en estadio C. El antecedente de infección oportunista se evidenció en 40,4% mientras que el antecedente de coinfección fue encontrado en 23,2% de los pacientes (Tabla II).

El régimen antiretroviral más usado fue el que consistía en dos ITIANs y un IP en 59,6% de los

pacientes. Las triples combinaciones más prescritas como TARGA de primera línea fueron AZT/3TC/EFV, AZT/3TC/IDV, AZT/3TC/LPVr, ABC/3TC/EFV, AZT/3TC/NFV en 23,2%, 15,2%, 11,1%, 9,1%, 9,1% de los pacientes, respectivamente. Con respecto a los ITIANs más utilizado se encontró que los regímenes basados en AZT fueron los más frecuentes con 67,7%, seguidos por los regímenes basados en ABC o TDF con 21,2%, estos ITIANs fueron combinados más frecuentemente con 3TC (91,9%). El único ITINN usado fue el EFV. Los IPs más indicados fueron IDV y LPVr con 24,6% cada uno, seguido de ATVr y NFV con 21,1% y 19,3%, respectivamente (Tabla III).

TABLA II
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

		Mediana	Frecuencia	n	%
Contaje de linfocitos T CD4 Basal		182			
Log Carga Viral Basal		4,35			
Estado clínico según el CDC	A		29	99	29,3
	B		28	99	28,3
	C		42	99	42,4
Antecedente de infección Oportunista	Si		40	99	40,4
	No		59	99	59,6
Presencia de coinfección	Si		23	99	23,2
	No		76	99	76,8
Tipo de coinfección	VHB		5	23	21,7
	VHC		-	-	-
	Otra		19	23	82,6

n: número total de casos

TABLA III
ESQUEMAS DE ANTIRRETROVIRALES PRESCRITOS COMO RÉGIMEN DE INICIO

		Frecuencia	%
Régimen según familia de fármacos	PIs	59	59,6
	NNRTIs	39	39,4
	NARTIs	1	1
Régimen de 1era línea	AZT/3TC/EFV	23	23,2
	AZT/3TC/IDV	15	15,2
	AZT/3TC/LPVr	11	11,1
	ABC/3TC/EFV	9	9,1
	AZT/3TC/NFVr	9	9,1
	AZT/3TC/ATVr	6	6,1
	AZT/3TC/SQVr	5	5,1
	ABC/3TC/ATVr	3	3
	FTC/TDF/ATVr	3	3
	Otros esquemas	15	15,2
	TOTAL	99	100,0

NARTIs: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos.

NNRTIs: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

PIs: inhibidor de proteasa. **ABC:** abacavir. **TDF:** tenofovir. **FTC:** emtricitabina. **AZT:** zidovudina. **3TC:** lamivudina. **EFV:** efavirenz. **IDV:** indinavir. **LPVr:** lopinavir/ritonavir. **NFV:** nelfinavir. **ATVr:** atazanavir/ritonavir. **SQVr:** saquinavir/ritonavir.

Un análisis de Kaplan-Meier permitió estimar que la mediana de duración global en TARGA de primera línea fue $1,08 \pm 0,28$ años en la población estudiada. La probabilidad de que se presentara cambio de TARGA de primera línea debido a una RAM fue de 25% a los $0,25 \pm 0,03$ años y 75% a los $4,50 \pm 0,89$ años (Fig. 1). Al comparar las medianas de duración de acuerdo a los tipos de regímenes de ARV no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los regímenes consistentes en dos ITIANs y un IP, y dos ITIANs y un ITINN (Log

Rank $>0,05$). Sin embargo, cuando se compararon los tiempos en TARGA de primera línea según los ITIANs prescritos a través de una curva de Kaplan-Meier se observó una mediana de duración de $1,25 \pm 1,49$ años en los pacientes con regímenes basados en ABC/TDF, $1,08 \pm 0,24$ años en los regímenes basados en AZT y $1,16 \pm 1,05$ en los regímenes basados en D4T/DDI, mostrándose una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Log-Rank $<0,05$) (Fig. 2).

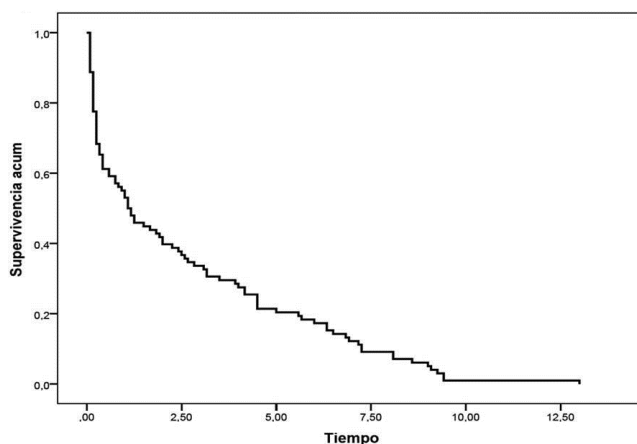


Fig. 1. Duración global del primer régimen de TARGA en la población estudiada

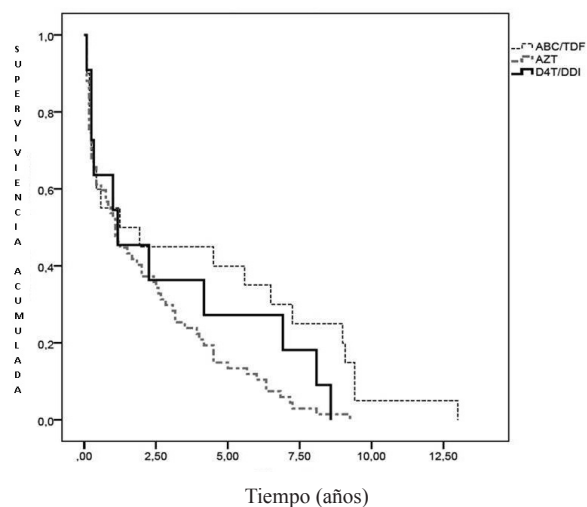


Fig. 2. Duración del primer régimen de TARGA según nartis usado
ABC: Abacavir **TDF:** Tenofovir **DDI:** Didanosina **D4T:** Estavudina **AZT:** Zidovudina

La AZT fue el ARV más asociado con la aparición de RAMs registrándose en 41,4% de los pacientes, seguido por los IPs y el EFV con 25,3% y 21,2% de los pacientes, respectivamente. Con relación a las RAMs asociadas a cambio de la TARGA de primera línea, se encontró que la anemia fue la más frecuente 34,3% de los casos, seguida por las reacciones de hipersensibilidad en 20,2% y la intolerancia gastrointestinal en 13,1%. En la Tabla IV se pueden apreciar el resto de las RAMs encontradas. La mediana de ocurrencia de cada RAM fue obtenida a través de una curva de Kaplan-Meier, evidenciándose variabilidad en los tiempos de aparición (Tabla IV), mostrando diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Log-Rank <0,0005).

El resultado del análisis de riesgo proporcional de Cox (Tabla V) con modelo univariante mostró

que las condiciones de mantenerse soltero y ser estudiante presentaron un leve aumento del riesgo de cambio de la TARGA debido a una RAM cuando los datos fueron ajustados según valores de linfocitos T CD4 basales (RR: 1,002; IC95%: 1,001-1,004; p=0,002 y RR: 1,001; IC95%: 1,001-1,003; p=0,01, respectivamente). El modelo multivariante, por su parte, mostró que las categorías de riesgo heterosexual y homosexual aumentaron el riesgo de presentar un cambio de la TARGA debido a una RAM (RR: 1,005; IC95%: 1,001-1,009; p=0,03 y RR: 1,005; IC95%: 1,001-1,010; p=0,01, respectivamente). En el mismo orden de ideas, el hecho de ser un trabajador activo disminuyó el riesgo de presentar un cambio de TARGA por RAMs (RR: 0,97; IC95%: 0,94-0,999; p=0,002).

TABLA IV
FRECUENCIA Y MEDIANA DE APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS
MEDICAMENTOSAS RESPONSABLES DE CAMBIO DE LA TARGA DE PRIMERA LÍNEA

Reacción adversa	Frecuencia	%	Mediana de aparición (años)
Anemia	34	34,3	0,83 ± 0,38
Reacción de hipersensibilidad	20	20,2	0,16 ± 0,03
Intolerancia gastrointestinal	13	13,1	1,91 ± 1,34
Lipodistrofia	8	8,1	3,16 ± 3,12
Nefrotoxicidad	7	7,1	6,91 ± 0,76
Hepatotoxicidad	6	6,1	3,91 ± 1,39
Neurotoxicidad del SNC	5	5,1	0,58 ± 0,22
Dislipidemia	4	4	4,16 ± 0,91
Neuropatía periférica	2	2	6,83
Total	99	100,0	-

TABLA V
ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX DE LOS PREDICTORES DE REACCIONES ADVERSAS
MEDICAMENTOSAS

ANÁLISIS UNIVARIANTE				
VARIABLE	RR (sin ajustar)	p	RR (ajustado)	p
Estado marital: Soltero	0,59 (0,27 – 1,31)	0,20	1,002 (1,001-1,004)	0,002
Situación laboral: Estudiante	0,84 (0,40 – 1,75)	0,64	1,001 (1,001-1,003)	0,01
ANÁLISIS MULTIVARIANTE				
Categoría de riesgo: Heterosexual	0,57 (0,15-2,06)	0,39	1,005 (1,001-1,009)	0,03
Categoría de riesgo: Homosexual	0,54 (0,14-2,23)	0,42	1,005 (1,001-1,010)	0,01
Situación laboral: Trabajador activo	0,93 (0,23-1,50)	0,85	0,97 (0,94-0,99)	0,009

DISCUSIÓN

Para evaluar el cambio de la TARGA asociada a reacciones adversas medicamentosas en un grupo de pacientes de un centro especializado en Venezuela, se realizó un estudio retrospectivo, en el cual las RAMs representaron el 47,5% de todas las causas de cambio registradas, indicando su alta prevalencia como causa de cambio de la TARGA de primera línea en esos pacientes. Estos resultados son similares a los encontrados en un estudio en el cual se analizó el período 1998-2000; en el mismo, las RAMs representaron casi el 50% de todas las causas de cambio de TARGA de primera línea (20); sin embargo, contrastan con lo encontrado en los periodos 2003-2005 y 2007-2010, donde los cambios debido a RAMs constituyeron solo el 30% y el 20,5% respectivamente de todas las causas estudiadas (15,21). No obstante, las mismas continuaron siendo la primera causa de cambio de TARGA de primera línea en estas publicaciones, lo que demuestra que las RAMs siguen siendo una limitante en la continuidad a largo plazo de los pacientes en TARGA. Las diferencias en los resultados encontrados en la presente investigación con relación a las antes citadas pueden deberse a que estos últimos abordaron las causas de cambio en el lapso estudiado sin tomar en cuenta la fecha de diagnóstico ni de inicio de la TARGA; es decir, no consideraron en el análisis retrospectivo períodos concretos desde el inicio de la TARGA. Asimismo, en los estudios referidos hubo una exclusión significativa de la población debido a la frecuente incorporación de los pacientes a ensayos clínicos con terapias experimentales en sus respectivos países.

Por otro lado, en este estudio el tipo de régimen más frecuentemente usado fue el basado en IPs (59,6%), lo que concuerda con otro estudio latinoamericano (13), a pesar de ser fármacos poco tolerados (22). Con respecto a los ITIANs, el más usado fue la AZT cuya toxicidad sobre la médula ósea ha quedado bien establecida (23). Con relación al ITINN prescrito, EFV se encontró en el 39,4% de los esquemas de tratamiento; no obstante,

se han descrito reacciones de hipersensibilidad y efectos sobre el sistema nervioso central derivados de su uso (24,25). Con respecto a la triple terapia, el esquema más prescrito fue AZT/3TC/EFV y, por tanto, resultó ser el más asociado a RAMs, lo que difiere con lo descrito por otros investigadores que encontraron que dicho esquema se asoció a un menor riesgo de discontinuidad de la TARGA de primera línea (13,26).

Analizando la duración global de la TARGA de primera línea en el presente estudio los resultados coinciden con los obtenidos por diferentes investigadores; en tal sentido, Martín y col. (15) en un análisis retrospectivo observaron una mediana de duración global de 384 días (1,05 años), con una diferencia estadísticamente significativa en la duración cuando los regímenes eran basados en ITINNs (501 días) en relación con los basados en ITIANs o IPs (137 y 286 días, respectivamente). En este estudio se encontró una mediana de duración global de $1,08 \pm 0,28$ años; sin embargo, no hubo diferencias significativas en la duración con respecto al tipo de régimen de TARGA utilizado; asimismo, es importante señalar que hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los ITIANs usados, similar a lo reportado por Martín y col. (15). En este sentido, otros autores han identificado medianas de duración similares; así, Ribeiro y col. (13) estimaron 14,7 meses (1,22 años). Por su parte, un estudio más reciente estimó una mediana de duración de 2,5 años (21). Estas diferencias en los tiempos globales de duración pueden ser explicadas por la menor toxicidad de las drogas usadas en la actualidad y la incorporación de fármacos coformulados.

Las RAMs causantes de cambio de la TARGA en este estudio coinciden con lo reportado por otros investigadores (13,15); sin embargo, es importante señalar que la prevalencia de anemia (34,3%) fue superior a la reportada con anterioridad (13,15,27) y está relacionada con la alta tasa de prescripción de AZT en la población estudiada (41,4%), tendencia que ha venido en descenso en este centro especializado con la introducción de drogas como el TDF y el ABC que tienen un perfil más

inocuo en cuanto a toxicidad. En relación con las otras RAMs, las reacciones de hipersensibilidad representaron la segunda en frecuencia con 20,2%, comparable a lo reportado por otros estudios (15,21), pero superior al porcentaje encontrado en una cohorte latinoamericana (13) y la intolerancia gastrointestinal representó la tercera RAM en frecuencia con 13,1%, siendo en estudios recientes la RAM más frecuente (14,21).

En el estudio de riesgo proporcional de Cox se pudo evidenciar que en el análisis univariante las variables demográficas que denotan soltería y grado de instrucción estudiante parecen ser factores que aumentan ligeramente el riesgo de presentar un cambio de la TARGA debido a una RAM; sin embargo, la relación de estas variables con la aparición de RAMs debido al consumo de ARV ha sido poco estudiada. Por su parte, el análisis multivariante reveló que las categorías de riesgo heterosexual y homosexual representan un aumento del riesgo para producir un cambio de la TARGA de primera línea debido a RAMs, lo cual ha sido descrito por otros autores (14). En el mismo análisis se evidenció que ser un trabajador activo disminuye el riesgo de cambio de TARGA debido a RAMs, lo cual probablemente guarde relación con una menor exposición a problemas psicosociales concernientes al desempleo, como fue reportado previamente por Tadesse y col. (11).

En conclusión, se realizó un estudio retrospectivo para evaluar el cambio de la TARGA asociada a reacciones adversas medicamentosas en un centro especializado en Venezuela. Aun cuando este tipo de estudio supone una limitación, por el sesgo que pudiera presentarse en la información, permitió evidenciar la alta prevalencia de RAMs que resultaron en cambio de la TARGA de primera línea. Tales resultados promueven la apertura de estudios prospectivos para evaluar el impacto del uso de nuevos fármacos antirretrovirales y presentaciones farmacológicas con mejor tolerancia y menos toxicidad.

AGRADECIMIENTOS

A la Licenciada Soraya Mendoza debido a su valiosa asistencia técnica en la elaboración de este trabajo.

REFERENCIAS

1. **Diaz-A MA.** Beneficios y ventajas de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART): Otras alternativas. *Vitae* 2004; 19. [Citado: 20/08/2014] disponible en: URL <https://www.caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeDiecinueve/Articulos/Inmunologia/terapiaantirretroviral.pdf>
2. **Kumarasamy N, Patel A, Pujari S.** Antiretroviral therapy in Indian setting: When & what to start with, when & what to switch to?. *Indian J Med Res* 2011; 134(6): 787-800.
3. **World Health Organization** [home page on internet] 2014. [Cited: 2014/08/25]. Available from: URL <http://www.who.int/campaigns/aids-day/2013/en/>
4. **Informe mundial: ONUSIDA,** informe sobre la epidemia mundial de sida 2013. [citado: 13/07/2014] disponible en: URL http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_es_1.pdf
5. **Cardoso S, Luz P, Velasque L, Torres T, Coelho L, Freedberg K, Veloso V, Walensky R, Grinsztejn B.** Effectiveness of first-line antiretroviral therapy in the IPEC cohort, Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Ther* 2014; 11: 29. [Cited: 2014/09/01]. Available from: URL <http://www.aidsrestherapy.com/content/11/1/29>
6. **Torres G, Moreno A, Moreno D, Berrocal L, Ramos E.** Efectividad de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes VIH positivos ingresados al programa de tratamiento de la IPS atención integral en la ciudad de Cartagena, Colombia. *Rev Cienc Biomed* 2011; 2(1): 44-53.
7. **Vera-Méndez F, Trujillo-Santos A, Cano-Sánchez A, Delgado-Romero B.** Toxicidad y causas de cambio del régimen antirretroviral en pacientes inmigrantes con infección por el VIH. *Rev Clin Esp* 2011; 211(1): 66-67.
8. **Bernal F, Vásquez P, Giadalah C, Rodríguez L, Villagrà A.** Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cambian terapia anti-retroviral. *Rev Chil Infectol* 2013;

- 30(5): 507-512.
9. **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): e91028.
 10. **Perovic Mihanovic M, Haque NS, Rutherford GW, Zekan S, Begovac J.** Toxicity-related antiretroviral drug treatment modifications in individuals starting therapy: a cohort analysis of time patterns, sex, and other risk factors. *Med Sci Monit* 2013; 19: 483-492.
 11. **Tadesse W, Mekonnen A, Tesfaye W, Tadesse Y.** Self-reported adverse drug reactions and their influence on highly active antiretroviral therapy in HIV infected patients: a cross sectional study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15: 32
 12. **Cantudo MR, Cantudo M, Gomez C, Blanquez D, Damas R, Monje P, Calvo E, Borrego Y, Robustillo MA, Morillo R.** Analysis of antiretroviral treatment changes in HIV-infected patients. *Eur J Hosp Pharm* 2014; 21: A12
 13. **Ribeiro FA, Tupinambás U, Fonseca MO, Greco DB.** Durability of the first combined antiretroviral regimen in patients with AIDS at a reference center in Belo Horizonte, Brazil, from 1996 to 2005. *Braz J Infect Dis* 2012; 16(1): 27-33.
 14. **Prosperi M, Fabbiani M, Fanti I, Zaccarelli M, Colafigli M, Mondì A, D'Avino A, Borghetti A, Cauda R, Di Giambenedetto S.** Predictors of first-line antiretroviral therapy discontinuation due to drug-related adverse events in HIV-infected patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 296 [cited: 2014/09/21]. Available from: URL 10.1186/1471-2334-12-296
 15. **Martín MT, Rovira M, Massanes M, del Cacho E, Carcelero E, Tuset M, Codina C, Miro JM, Gatell JM, Ribas J.** Análisis de la duración y los motivos de cambio de la primera combinación de tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp* 2010; 34(5): 224-230.
 16. **Wube M, Tesfaye A, Hawaze S.** Antiretroviral therapy regimen change among HIV/AIDS patients in Nekemt Hospital: A primary care Hospital in Oromia Regional State, Ethiopia. *J App Pharm Sci* 2013; 3(8): 36-40.
 17. **Tanaka H, Wada T, Takayama Y, Matsumoto K, Atsuda K, Satoh M.** Evaluation of the efficacy and safety of changes in antiretroviral regimens for HIV-infected patients. *J Pharm Pharm Sci* 2014; 17(3): 316-323.
 18. **Reginald O, Haruna M, Sanil G, Eric TA, Adebola O, Mathew I, Chigozie I, Bilkis**
U, Ibrahim AA. Adverse reactions associated with antiretroviral regimens in adult patients of a university teaching hospital HIV Program in Zaria, Northern Nigeria: An observational cohort study. *Antivir Antiretrovir* 2012; 4(1): 6-13.
 19. **Eluwa G, Badru T, Akpoigbe K.** Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ARVs): incidence, type and risk factors in Nigeria. *BMC Clin Pharmacol* 2012; 12: 7 [cited: 2014/08/21]. Available from: URL <http://www.biomedcentral.com/1472-6904/12/7>
 20. **Gratacòs L, Tuset M, Codina C, Miró JM, Mallolas J, Miserachs N, Martín-Conde MT, del Cacho E, Lazzari Ed, Ribas J, Gatell JM.** Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 241-245.
 21. **De La Torre-Lima J, Aguilar A, Santos J, Jiménez-Oñate F, Marcos M, Núñez V, Olalla J, Del Arco A, Prada JL.** Durability of the first antiretroviral treatment regimen and reasons for change in patients with HIV infection. *HIV Clin Trials* 2014; 15(1): 27-35.
 22. **Yuan CS, Wang CZ, Mehendale S, Aung H, Foo A, Israel R.** Protease inhibitor-induced nausea and vomiting is attenuated by a peripherally acting, opioid-receptor antagonist in a rat model. *AIDS Res Ther* 2009; 6: 19 [cited: 2014/09/22]. Available from: URL <http://www.aidsrestherapy.com/content/pdf/1742-6405-6-19.pdf>
 23. **Agarwal D, Chakravarty J, Chaube L, Rai M, Agrawal N, Sundar S.** High incidence of zidovudine induced anemia in HIV infected patients in eastern India. *Indian J Med Res* 2010; 132: 386-389.
 24. **Kenedi CA, Goforth HW.** A systematic review of the psychiatric side-effects of efavirenz. *AIDS Behav* 2011; 15(8): 1803-1818.
 25. **Isaacs T, Ngwanya MR, Dlamini S, Lehloenyá RJ.** Annular eritema and photosensitivity as manifestations of efavirenz-induced cutaneous reactions: a review of five consecutive cases. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(12): 2871-2874.
 26. **Machado J, Guitart X.** Evaluación de la respuesta y seguridad a diferentes esquemas de tratamiento antirretroviral en Colombia. *Invest Andina* 2013; 15(27): 771-783.
 27. **Teklay G, Legesse B, Legesse M.** Adverse effects and regimen switch among patients on antiretroviral treatment in a resource limited setting in Ethiopia. *J Pharmacovigilance* 2013, 1: 4. [Cited: 2014/09/22]. Available from: URL <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6887.1000115>