



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN - MANAGUA

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua**

**UNAN-Managua**

**Facultad de Ciencias Médicas**

**Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca**

Tesis para optar al título de especialista en medicina interna.

**Tema:**

“Respuesta inmunológica y virológica en pacientes con VIH tratados con esquema de Dolutegravir, tenofovir y lamivudina y esquema Atripla (Efavirenz, tenofovir y Emtricitabina) en la clínica de infectología del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, 2019-2021”

**Autor:**

Dr. Erick Alberto Hernández Rivas

Residente de Medicina Interna

**Asesor Metodológico y Tutor:**

Dra. María Belén Pérez

Especialista en Medicina Interna

Subespecialista en Infectología

Managua, febrero, 2023

## **OPINION DEL TUTOR**

Existe consenso mundial en la actualidad, donde está claro que existen herramientas para poner fin a la epidemia de SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida). Esta certeza se basa en una combinación de importantes avances científicos y el cúmulo de lecciones aprendidas a lo largo de más de dos décadas de ampliarla respuesta al SIDA a escala mundial.

El tratamiento de la infección por VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), prolonga radicalmente la esperanza de vida de las personas y además previene con eficacia la transmisión de este. Es por esto que la búsqueda de nuevos tratamientos antirretrovirales o de la cura del mismo continúan siendo prioridad en la investigación científica. Dentro de los esquemas con mejor barrera genética están los que utilizan inhibidores de integrasa como es el caso del Dolutegravir, que desde el 2016 viene sustituyendo los esquemas previos por tener menores tasas de resistencias y mejor barrera genética.

Es así como en el 2020 en nuestro país se comenzó a implementar Dolutegravir como parte del esquema de primera línea reemplazando al Efavirenz, muy conocido por sus elevadas tasas de resistencia y baja barrera genética. Como podrán ver en las páginas subsecuentes el Dr. Hernández compara ambos esquemas para evaluar si los resultados son equiparables a lo observado en la comunidad internacional.

Felicito al Dr. Erick Hernández porque siempre se ha caracterizado por ser autodidacta, luchador y sobre todo porque en más de una ocasión me ha demostrado que su deseo por estudiar medicina esta priorizado por su amor al prójimo y no por una repercusión económica o peor aún por un estatus. Su templanza y disciplina para alcanzar sus metas y este documento es un ejemplo claro de su empeño por cada día ser un mejor Médico en pro de nuestros pacientes.

Dra. Ma. Belén Pérez Medina

Especialista en Medicina Interna e Infectología

Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca



## Resumen

**Objetivo:** Comparar la respuesta inmunológica y virológica obtenida con el esquema Dolutedravigir, tenofovir y lamivudina versus el esquema Atripla (Efavirenz, tenofovir y Emtricitabina) en pacientes con VIH atendidos en la clínica de infectología Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca (HEALF) entre enero 2019 y diciembre 2021

**Material y métodos:** Estudio cuasiexperimental comparando dos grupos de pacientes con esquemas de antirretrovirales. Se estudió un universo de 240 con una muestra de 220 pacientes. Se realizó un análisis de frecuencias y porcentajes, así como un análisis bivariado con cálculo de valor de p siendo significativo si fuese menor de 0.05.

**Resultados:** Predominó el grupo de 20 a 35 años, el sexo masculino, procedencia urbana, la escolaridad primaria y la ocupación de trabajo informal. La edad promedio fue de 37 años. Al conteo de CD4 en las dos terapias en estudio, se observó un aumento desde el momento inicial hasta al año de los CD4 sobre 500 células, a los 6 meses se observa a 38 pacientes (46%) tratados con DTG versus 30 pacientes (22.4%) con Atripla siendo estadísticamente significativo. Con respecto al conteo de la carga viral plasmática se observó una carga viral indetectable a los 6 meses 49 pacientes (50%) tratados con DTG versus 54 (40%) con Atripla ( $p=0.0005$ ) siendo estadísticamente significativo.

**Conclusión:** Se observó un mayor porcentaje de CD4 mayor de 500 y menor carga viral en pacientes tratados con DTG que en pacientes tratados con ATRIPLA.

**Palabras claves:** Dolutedravigir, tenofovir y lamivudina, Atripla (Efavirenz, tenofovir y Emtricitabina, VIH, CD4, Carga viral, ingresos hospitalarios.

## Abstract

**Aim:** To compare the immunological and virological response obtained with the Dolutegravir, tenofovir and lamivudine scheme versus the Atripla scheme (Efavirenz, tenofovir and Emtricitabine) in patients with HIV treated at the HEALF infectious disease clinic in the period January 2019 to December 2021

**Material and methods:** Quasi-experimental study comparing two groups of patients with antiretroviral regimens. A universe of 240 was studied with a sample of 220 patients. An analysis of frequencies and percentages was carried out, as well as a bivariate analysis with the calculation of the p value, being significant if it was less than 0.05.

**Results:** The group between 20 and 35 years old, the male sex, urban origin, primary schooling and informal work occupation predominated. The mean age was 37 years. The CD4 count in the two therapies under study showed an increase from the initial moment to one year of CD4 over 500 cells, at 6 months 38 patients (46%) treated with DTG were observed versus 30 patients (22.4 %) with Atripla being statistically significant. Regarding the plasma viral load count, an undetectable viral load was demonstrated at 6 months in 49 patients (50%) treated with DTG versus 54 (40%) with Atripla ( $p=0.0005$ ), being statistically significant.

**Conclusion:** A higher percentage of CD4 counts greater than 500 and a lower viral load were demonstrated in patients treated with DTG than in patients treated with ATRIPLA.

**Keywords:** Dolutegravir, tenofovir and lamivudine, Atripla (Efavirenz, tenofovir and Emtricitabine), HIV, CD4, Viral load, hospital admissions.

## **Dedicatoria**

A Dios por la fuerza y fortaleza para seguir en el camino de la sabiduría.

A mi familia principalmente a mis padres, por acompañarme siempre en mis dificultades y orar siempre por mí.

A Dra. María Belén Pérez por ser un pilar fundamental en toda mi carrera, durante los 3 años, por ser mi maestra y mi madre para poder seguir en este camino de luchas y pruebas.

A mis amigas y compañeras principalmente a Maryen Mcree, que estuvieron siempre acompañándome, en mis dificultades.

**Erick Alberto Hernández Rivas**

## **Agradecimientos**

Mi agradecimiento a DIOS por ser el que me dio la vida y la sabiduría para seguir adelante.

Mi agradecimiento a mi familia por orar siempre por mí, para poder seguir en el camino de dificultades y pruebas.

Mi agradecimiento a Dra. María Belén Pérez, por brindarme su apoyo siempre, dar de su tiempo para poder obtener los conocimientos que he adquirido durante los 3 años de la carrera, su paciencia, los consejos.

Mi agradecimiento a todo el equipo de la clínica de infectología, por estar siempre pendientes de mí, en mis dificultades, luchas e impulsarme a seguir adelante.

Mi agradecimiento a Dra. María Esther Peralta, por instruirme en el camino de la sabiduría, y darme siempre los consejos para formar un mejor carácter.

Mi agradecimiento a los pacientes del programa que visitan nuestra clínica de atención integral, que han confiado en nosotros, que han depositado su salud en nuestras manos, y que han mejorado a pasos agigantados su salud.

**Erick Alberto Hernández Rivas**

## Índice de contenido

<b>I.</b>	<b>Abreviaturas.....</b>	<b>3</b>
<b>II.</b>	<b>Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>III.</b>	<b>Antecedentes .....</b>	<b>3</b>
<b>IV.</b>	<b>Justificación.....</b>	<b>7</b>
<b>V.</b>	<b>Planteamiento del problema .....</b>	<b>8</b>
<b>VI.</b>	<b>Hipótesis de Investigación .....</b>	<b>10</b>
<b>VII.</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>11</b>
<b>VIII.</b>	<b>Marco Teórico.....</b>	<b>12</b>
<b>IX.</b>	<b>Diseño Metodológico .....</b>	<b>27</b>
<b>X.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>35</b>
<b>XI.</b>	<b>Discusión De Resultados.....</b>	<b>46</b>
<b>XII.</b>	<b>Conclusiones .....</b>	<b>50</b>
<b>XIII.</b>	<b>Recomendaciones.....</b>	<b>51</b>
<b>XIV.</b>	<b>Referencias Bibliográficas .....</b>	<b>52</b>
<b>XV.</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>56</b>



## Índice de tablas

Tabla 1 Matriz de Operacionalización de las variables (MOVI) .....	30
Tabla 2 Distribución porcentual de las características sociodemográficas de los pacientes con VIH ingresados a la clínica de infectología del HEALF, 2019-2021 (n=220).....	35
Tabla 3 Tiempo desde el diagnóstico al inicio de terapia en los pacientes en estudio, HEAL, 2019-2021 .....	38
Tabla 4 Medidas de tendencia central y de dispersión del Tiempo de uso de la terapia desde el inicio de terapia al final del estudio, HEAL, 2019-2021 .....	39
Tabla 5 Medidas de tendencia central del conteo de células CD4 al inicio del TAR (DTG+TDF+3TC), a 1 mes, 3 meses, 6 meses y a los 12 meses en pacientes con VIH, HEALF, 2019-2021. ....	39
Tabla 6 Medidas de tendencia central del conteo de CD4 al momento de inicio del TAR (ATRIPLA) al 1 mes, a 3 meses, a 6 meses y a los 12 meses, HEALF, 2019-2021. ....	40
Tabla 7 Medidas de tendencia central del conteo de carga viral plasmática al momento de inicio del TAR (DTG+TDF+3TC) a 1 mes, 3 meses, a 6 meses y a los 12 meses, HEALF, 2019-2021. ....	40
Tabla 8 Medidas de tendencia central del conteo de Carga viral plasmática al momento de inicio del TAR (ATRIPLA) al mes, 3 meses, a 6 meses y a los 12 meses, HEALF, 2019-2021.....	40
Tabla 9 Distribución de los pacientes según conteo de células CD4 al momento de inicio del TAR (DTG+TDF+3TC vs Atripla) al año, a 1 mes, 3 meses, 6 meses y a los 12 meses, HEALF, 2019-2021	41
Tabla 10 Distribución de los pacientes según conteo de carga viral plasmática al momento de inicio del TAR (DTG+TDF+3TC vs Atripla) al año, a 1 mes, 3 meses, 6 meses y a los 12 meses, HEALF, 2019-2021 .....	41
Tabla 11 Relación de las categorías de la clasificación del CDC según terapia recibida y el momento de la terapia en pacientes con VIH atendidos en HEALF, 2019-2021 .....	45

## Índice de figuras

Figura 1: Frecuencia del manejo terapéutico de los pacientes con VIH según la terapia antirretroviral utilizadas, HEALF, 2019-2021. (n=220) .....	36
Figura 2: Fallecimientos según el tipo de esquema terapéutico de pacientes con VIH, HEALF, 2019-2021. (n=220).....	40
Figura 3: Ingresos hospitalarios según el tipo de esquema terapéutico de pacientes con VIH, HEALF, 2019-2021. (n=220).....	41
Figura 4: Infecciones oportunistas según el tipo de esquema terapéutico de pacientes con VIH, HEALF, 2019-2021. (n=220) .....	42
Figura 5: Infecciones oportunistas en pacientes con VIH, HEALF, 2019-2021. (n=220) .....	43
Figura 6: Reacciones adversas según el tipo de esquema terapéutico de pacientes con VIH, HEALF, 2019-2021. (n=220) .....	44
Figura 7: Estado nutricional en pacientes con VIH, HEALF, 2019-2021. (n=220) .....	44
Figura 8: Comorbilidades en pacientes con VIH, HEALF, 2019-2021. (n=220) .....	45
Figura 9: Hábitos tóxicos en pacientes con VIH, HEALF, 2019-2021. (n=220) .....	45

## I. Abreviaturas

3TC: Lamivudina.

ABC: abacavir

ACEI: Análisis de costo efectividad Incremental.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ANOVA: Análisis de varianza.

ARN: Ácido ribonucleico.

AZT: Zidovudina. CF: Coste fijo.

CVP: Carga Viral Plasmática.

D4T: Estavudina.

EFV: Efavirenz.

FAR: Fármacos Antirretrovirales.

FTC: Emtricitabina.

ITRN o INSTI: Inhibidores Análogos Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa.

ITRNN o NNRTI: Inhibidores Análogos No-Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa.

NVP: Nevirapina.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ONUSIDA: Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/sida.

PVVIH: Personas viviendo con VIH.

RAM: Reacción Adversa a un Medicamento.

Sida: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad.

TDF: Tenofovir.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia humana.

## II. Introducción

El VIH continúa propagándose rápidamente, con más de 2,5 millones de nuevas infecciones cada año. Durante más de una década, la terapia antirretroviral altamente activa (HAART, por sus siglas en inglés) cada vez es mejor tolerada, e incorpora 3 o más medicamentos que han cambiado drásticamente la morbilidad y mortalidad, así como ha mejorado la calidad de vida de las personas con VIH. (UNAIDS, 2018)

El advenimiento de la terapia antirretroviral (TAR) ha hecho que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sea manejado similar a una enfermedad crónica controlable en muchos pacientes. Los pacientes que toman antirretrovirales (ART) tienen ahora una amplia gama de opciones terapéuticas y buenas perspectivas de supervivencia a largo plazo (Boffito, 2020).

El estándar de atención actual para el tratamiento del VIH es un régimen de tres medicamentos que contiene un no nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa (NNRTI), un inhibidor de la proteasa (PI) o un inhibidor de la transferencia de cadena de la integrasa (INSTI) más dos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI) nucleósidos, por lo general abacavir/lamivudina (ABC/3TC) o tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC) o fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF/FTC) (Boffito, 2020).

A pesar del innegable éxito de los antirretrovirales como tratamiento, aún persisten las limitaciones de seguridad y eficacia. Además, en pacientes con cargas virales de más de 100,000 copias/mL se ha observado una tasa más lenta de lograr la supresión viral observado. Debido a su favorable perfil de efectos secundarios, limitadas interacciones farmacológicas y virología potencia, los regímenes basados en INSTI se encuentran ahora entre los tratamientos de primera línea recomendados y preferidos (Mayer, 2010; OMS, 2020).

Dolutegravir (DTG) es un INSTI de nueva generación con claras ventajas en comparación con otros agentes antirretrovirales disponibles (OMS, 2020). Este fármaco ha demostrado una alta barrera a la resistencia, incluso cuando se usa en un régimen de dos o tres medicamentos.

En Nicaragua, en la clínica del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca se ha implementado en pacientes con VIH la terapia con Dolutegravir en combinación con tenofovir y lamivudina como primera línea en los últimos años aproximadamente. En este trabajo se muestran los resultados inmunológicos y víricos que se han obtenido con dicha terapia, dando un aporte científico al abordaje terapéutico y preventivo en los pacientes portadores de VIH.

### III. Antecedentes

Zoufaly et al, analizó datos de una gran cohorte multicéntrica que incorporó a 14,433 pacientes infectados por el VIH-1 en Alemania. Pacientes sin tratamiento previo que comienzan la terapia antirretroviral (TAR) con recuentos de células CD4, 200 células/l que lograron una supresión viral completa y sostenida  $\geq 50$  copias/mL (n 51,318) se estratificaron según la duración de la discordancia inmunoviológica. Los grupos eran comparados por estadística descriptiva y de Poisson. Durante un total de 5038 años-persona de seguimiento, ocurrieron 42 nuevos eventos de SIDA. La tasa de incidencia de nuevos eventos de SIDA fue más alto en los primeros 6 meses de supresión viral completa, el esquema utilizado fue combinación de al menos 3 medicamentos antirretrovirales (un inhibidor de la proteasa [IP] o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido [NNRTI] o un triple régimen de inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos [INTI] (Zoufaly et al, 2011).

Cruciani y Parisi, 2019. Compararon una combinación de antirretrovirales incluyendo al Dolutegravir en un grupo y a otro grupo compuesto donde entre los antirretrovirales no se encontraba el dolutegravir. Entre los resultados Las tasas de pacientes con CV  $<50$  copias/ml fueron más altas en los receptores de dolutegravir en comparación con los controles a las 48 semanas (DR, 0,05; IC del 95 %, 0,03/0,08,  $p = 0,0002$ ) y a las 96 semanas (DR, 0,06; IC del 95 %, 0,03/0,10,  $p < 0,0001$ ); el beneficio promedio de usar dolutegravir fue particularmente evidente a las 48 semanas en el subgrupo de pacientes con carga viral inicial alta (DR, 0,10; IC del 95 %, 0,05/0,15;  $p < 0,0001$ ; evaluación GRADE: "certeza de evidencia alta"). La tasa general de interrupción fue más baja en dolutegravir en comparación con los controles (DR, -0,03, IC del 95 %: -0,05/-0,01;  $p = 0,007$ ). No se observaron diferencias significativas en las tasas de interrupción debido a eventos adversos (RD, -0,02; IC del 95 %, -0,05/0,00), fracaso virológico (RD, -0,01; IC del 95 %, -0,02/0,01) y los más comunes eventos adversos. Se concluyó que comenzar el tratamiento en pacientes sin tratamiento previo con TAR que contiene dolutegravir tiene una mayor probabilidad de lograr la supresión viral en comparación con TAR que no contiene Dolutegravir (Cruciani y Parisi, 2019).

(Cahn et al, 2020), estudiaron a dos grupos de pacientes con VIH llamados GEMINI-1 y GEMINI-2 de hospitales de diferentes países (México, Argentina, España y otros países

Europeos). Los participantes con detección de ARN del VIH-1  $\leq 500\,000$  copias/mL se aleatorizaron 1:1 a dolutegravir + lamivudina o dolutegravir + tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina una vez al día. Como resultados, en la semana 96, dolutegravir + lamivudina (N = 716) no fue inferior a dolutegravir + tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (N = 717) en el logro de ARN del VIH-1  $< 50$  copias/mL. De acuerdo con los datos de 48 semanas, dolutegravir + lamivudina demostró una eficacia no inferior a largo plazo frente a dolutegravir + tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina sin un mayor riesgo de resistencia emergente del tratamiento, lo que respalda su uso en personas infectadas por el VIH-1 sin tratamiento previo (Cahn et al, 2020).

(Van Wyk et al, 2020) realizaron el estudio TANGO, el cual fue un estudio abierto, multicéntrico, de fase 3 que asignó al azar a adultos (1:1, estratificados por clase de tercer agente inicial) con ARN del VIH-1  $< 50$  copias/mL para cambiar a DTG/dosis fija una vez al día. 3TC o permanecer en un régimen basado en tenofovir alafenamida (TAF). Se inscribieron 743 adultos; 741 recibieron  $\geq 1$  dosis del fármaco del estudio (DTG/3TC, N = 369; régimen basado en TAF, N = 372). En la semana 48, la proporción de participantes con ARN del VIH-1  $\geq 50$  copias/ml que recibieron DTG/3TC fue del 0,3 % (1/369) frente al 0,5 % (2/372) con un régimen basado en TAF (diferencia de tratamiento ajustada [95 % intervalo de confianza], -0,3 [-1,2 a 0,7]), cumpliendo los criterios de no inferioridad. Se produjeron eventos adversos de grado  $\geq 2$  relacionados con el fármaco y retiros debido a eventos adversos en 17 (4,6 %) y 13 (3,5 %) participantes con DTG/3TC y 3 (0,8 %) y 2 (0,5 %) con un régimen basado en TAF, respectivamente (Van Wyk et al, 2020).

(Paige Rolle et al, 2021). Evaluaron en un estudio llamado STAT a la combinación de DTG/3TC en EE. UU. Los adultos elegibles iniciaron DTG/3TC 14 días o menos después del diagnóstico de VIH-1 sin disponibilidad de resultados de laboratorio de referencia. s: De 131 participantes inscritos, el 8 % eran mujeres y el 50 % no eran blancos. Hasta la semana 24, se modificó el tratamiento en ocho participantes. En la semana 24, el 78 % (102/131) de todos los participantes y el 92 % (102/111) de los que tenían datos disponibles lograron menos de 50 copias/ml de ARN del VIH-1. La incidencia de eventos adversos relacionados con el fármaco fue baja (7 %); no se produjeron eventos adversos graves relacionados con el fármaco. Estos datos demostraron la viabilidad, eficacia y seguridad de usar DTG/3TC como

régimen de primera línea en un entorno de prueba y tratamiento, con ajustes de la terapia para la resistencia inicial o la coinfección (Paige Rolle et al, 2021).

Robles evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento antirretroviral que incluía el Dolutegravir en las combinaciones implementadas enfocándose según la respuesta clínica e inmunoviroológica de los pacientes VIH/SIDA en el municipio Rafael Freyre en el período de enero del 2020 a julio del 2021. Fue un estudio cuasiexperimental en el municipio Rafael Freyre, donde encontró que el 76,92% fueron hombres y el grupo de edad de 29 a 37 años constituyó el 38,46 % del estudio. La condición clínica de seropositividad estuvo en el 92,30 % de los pacientes. Las infecciones oportunistas menores predominaron en el 100% de los pacientes luego de instaurado el tratamiento antirretroviral. A los 18 meses de tratamiento el 84.61 % tenían un conteo de células CD4 superior a 500 (cel/ml) y 76,92 % una carga viral indetectable (Robles, 2021).

(Patón et al, 2022) en un estudio conocido como NADIA, se reclutaron participantes con fracaso confirmado del tratamiento de primera línea del VIH (ARN del VIH-1  $\geq 1000$  copias por ml) en siete centros clínicos en Kenia, Uganda y Zimbabue. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1:1) para recibir un régimen de 96 semanas que contenía Dolutegravir (50 mg una vez al día) o ritonavir -darunavir potenciado (800 mg de darunavir más 100 mg de ritonavir una vez al día) en combinación con tenofovir (300 mg una vez al día) más lamivudina (300 mg una vez al día) o zidovudina (300 mg dos veces al día) más lamivudina (150 mg dos veces al día), El resultado primario informado anteriormente fue la proporción de participantes con una concentración de ARN del VIH-1 en plasma de menos de 400 copias por ml a las 48 semanas. En la semana 96, 211 (90 %) de 235 participantes en el grupo de Dolutegravir y 199 (87 %) de 229 participantes en el grupo de darunavir tenían menos de 400 copias por ml de ARN del VIH-1 indicando no inferioridad. No hubo muertes relacionadas con la medicación del estudio (Patón et al, 2022).

A nivel Nacional, no se han encontrado estudios que valoren la respuesta inmunológica y virológica ante la implementación nuevas combinaciones con antirretrovirales. Los estudios encontrados abordan terapias previas al año 2018 donde las combinaciones no incluían el Dolutegravir, entre estos se encontramos:



En el 2016, en el HELALF, Tercero evaluó el impacto clínico y virológico que existe entre el inicio de terapia antirretroviral de manera rápida en personas con diagnóstico reciente de VIH, se llevó a cabo un estudio analítico, observacional, diseño longitudinal de evolución de grupo, el cual cuenta con una cohorte prospectiva (n=58). Se encontró que los pacientes que se incluyeron en la cohorte inicio rápido se vincularon más rápido a la CAI con un inicio de ARV promedio de 2.44 días, comparado con inicio universal en 65.78 días, en la evaluación de seis meses los que iniciaron rápido tienen 4.8 veces más de probabilidades de lograr una supresión virológica en un período de tiempo más corto, que aquellos con TAR universal, y se mostró superior en cuanto al número de pacientes que lograron una reconstitución inmune en un menor período de tiempo. El inicio rápido de ARV en pacientes con recién diagnóstico de VIH demostró un mayor porcentaje de asistencia a la CAI y menor incidencia en cuanto al abandono del tratamiento en comparación con aquellos que inician el tratamiento de manera universal sin eventos de reconstitución inmune o muerte relacionada a ARV en ninguno de los dos grupos, identificándose un impacto directo sobre la evolución clínica y virológica al momento de iniciar ARV de manera temprana en los pacientes con diagnóstico reciente de VIH

En el 2017, en el Hospital Roberto Calderón, Rivas, se evaluó la respuesta clínica e inmunovirológica a un año de iniciada la terapia antirretroviral. Fue un estudio observacional, descriptivo, de una cohorte retrospectiva en el que se evaluó a un total de 81 pacientes con diagnóstico de VIH e inicio de TARC a los que durante un año de seguimiento se valoró la respuesta clínica e inmunovirológica. Se encontró una edad media al inicio de la TARC fue de  $33 \pm 11.3$  años. Se encontró que el sexo predominante es el masculino en un 70(86.4%). Un 23 % de los pacientes iniciaron la TARC con categoría C3 al final de la TARC un total de 8.64% pertenecían a este grupo. En 31(38.5%) de los pacientes se encontró al menos una infección oportunista al año del seguimiento y un 100% de los fallecidos lo hace por causa de estas, siendo la más frecuente la Tuberculosis en un 9.9%, seis pacientes presentaron más de una infección oportunista durante el periodo de estudio. El porcentaje de fallecidos fue del 8(9.8%).

## IV. Justificación

**Originalidad:** Se ha realizado una búsqueda exhaustiva de estudios con respecto al tema, en varios repositorios a nivel nacional, en el cual se ha encontrado estudios similares pero que no han abordado al Dolutegravir en el esquema terapéutico.

**Conveniencia institucional:** Desde la formulación conjunta de la terapia antirretroviral combinada (cART) en regímenes de una sola tableta hasta el desarrollo de formulaciones de medicamentos antirretrovirales (ARV) de acción prolongada, el tratamiento del VIH se ha vuelto mucho más tolerable y menos complicado para pacientes (Zamora et al, 2019).

**Relevancia social:** El régimen de 3 medicamentos aprobado para el tratamiento de la infección por VIH-1 para personas que viven con el VIH, que consiste en el inhibidor de la integrasa Dolutegravir (DTG) y 2 inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido (NRTI) lamivudina (3TC) y Tenofovir (TDF)-

**Valor teórico** Se documenta en nuestra institución la importancia de la inclusión del Dolutegravir en la terapia antirretroviral de los pacientes con diagnóstico de VIH positivo., demostrando de manera académica, estadística, analítica, el fortalecimiento del sector salud.

**Valor metodológico:** Se realizará un estudio de tipo cuasiexperimental, longitudinal y retrospectivo, ampliando y mejorando la calidad de investigación de nuestra institución.

**Implicaciones prácticas:** El interés de este estudio parte de la necesidad de describir la respuesta inmunológica y virológica de los pacientes atendidos en la unidad hospitalaria para conocer el punto de partida al momento del diagnóstico de VIH en los pacientes atendidos, así como valorar la evolución clínica al incorporar TARV determinando la mejoría clínica en el manejo de la enfermedad y por ende en la calidad de vida del paciente. Este trabajo será a futuro un insumo para nuevas investigaciones y para demostrar que la unidad cumple con los regímenes actuales.

## V. Planteamiento del problema

**Caracterización:** La OMS junto con ONUSIDA, 2021, establecieron las metas en cuanto al VIH, se determinó que entre el 2025 y el 2030 se debe cumplir la meta 95-95-95, que exige que el 95% de todas las personas que viven con el VIH conozcan su estado serológico, que el 95% de las personas que conocen su estado serológico inicie el tratamiento y el 95% de los que reciben tratamiento logre una supresión de la carga viral.

**Delimitación:** Existe evidencia actualizada de que todo paciente con VIH debe iniciar TAR de manera temprana, sin embargo, no todos tienen acceso inmediato a estos, aumentando barreras y disminuyendo la retención de los pacientes a los cuidados de la salud y aumentando el tiempo en el cual los pacientes logran supresión virológica. En el 2016, la OMS publicó nuevas Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH, las cuales se han actualizado en el 2021. Estas directrices proporcionan orientación sobre el diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el uso de fármacos antirretrovirales (ARV) para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH y la atención de las personas que viven con el VIH. Se estructuran de acuerdo con una perspectiva de servicios integrales de tamizaje, prevención, atención y tratamiento del VIH (OMS, 2021). La OMS recomienda el inicio de la TAR en todas las personas que viven con el VIH, independientemente del estadio clínico y con cualquier recuento de células CD4, y recomiendan el uso de esquemas que incluyan al Dolutegravir (DTG) para el tratamiento de primera línea.

**Formulación:** Ante esto, es necesario conocer sobre los resultados favorables que se obtendrían con esta terapia en pacientes con VIH atendidos en nuestra unidad hospitalaria, por eso se plantea: ¿Cuál sería la respuesta inmunológica y virológica con el uso del esquema antirretroviral con Dolutegravir, tenofovir y lamivudina comparada con el esquema Atripla en pacientes con VIH atendidos en la clínica de infectología del HEALF?

**Sistematización:**

1. ¿Cuáles fueron las características sociodemográficas de la población en estudio?
2. ¿Cuáles fueron los principales parámetros de las terapias antirretrovirales combinada a un año en la población de estudio?
3. ¿Como se estableció la relación entre el tipo de terapia antirretroviral y los niveles de niveles de CD4 inicial y carga viral?
4. ¿Como fue la modificación en la carga viral de los pacientes en estudio al año de iniciar la terapia antirretroviral combinada?
5. ¿Cómo se comparan para los niveles de CD4 y carga viral de estos grupos de tratamiento (DTG vs atripla)?

## **VI. Hipótesis de Investigación**

### **Alternativa:**

Los pacientes tratados con el esquema antirretroviral que incluye Dolutegravir, tenofovir y lamivudina podrían obtener mejores resultados inmunológicos y virológicos que aquellos pacientes tratados con el esquema Atripla (Efavirenz, tenofovir y Emtricitabina) en la clínica de infectología del Hospital Escuelas Antonio Lenin Fonseca.

### **Nula:**

Los pacientes tratados con el esquema antirretroviral que incluye Dolutegravir, tenofovir y lamivudina podrían obtener los mismos resultados inmunológicos y virológicos que aquellos pacientes tratados con el esquema Atripla (Efavirenz, tenofovir y Emtricitabina) en la clínica de infectología del Hospital Escuelas Antonio Lenin Fonseca.

## **VII. Objetivos**

### **Objetivo general**

Comparar la respuesta inmunológica y virológica obtenida con el esquema Dolutegravir, tenofovir y lamivudina versus el esquema Atripla (Efavirenz, tenofovir y Emtricitabina) en pacientes con VIH atendidos en la clínica de infectología HEALF en el periodo enero 2019 a diciembre 2021.

### **Objetivos específicos**

1. Caracterizar las principales variables sociodemográficas de la población en estudio.
2. Describir los principales características clínicas y parámetros de las terapias antirretrovirales combinada a un año en la población de estudio.
3. Establecer las relaciones de asociación entre el tipo de terapia antirretroviral y los niveles de niveles de CD4 inicial y carga viral.
4. Determinar la modificación en la carga viral de los pacientes en estudio al año de iniciar la terapia antirretroviral combinada.
5. Comparar los niveles de CD4 y carga viral de estos grupos de tratamiento (DTG vs Atripla)

## **VIII. Marco Teórico**

### **I. La terapia antirretroviral (TAR)**

Es el tratamiento de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con fármacos anti-VIH. El tratamiento consiste en una combinación de fármacos (comúnmente llamada "terapia antirretroviral de gran actividad" o TARGA) que suprime la replicación del VIH. Se utiliza una combinación de fármacos para aumentar la potencia y reducir la probabilidad de desarrollar resistencia. La TAR reduce la mortalidad y morbilidad entre las personas infectadas por el VIH, y mejora su calidad de vida. Los beneficios de la TAR también incluyen la prevención de la transmisión del VIH mediante la supresión de la replicación del virus en personas que viven con el VIH (OMS, 2020).

El propósito del TAR es reducir el nivel plasmático de RNA de HIV hasta hacerlo indetectable ( $< 20$  a  $50$  copias/mL) y restaurar el recuento de CD4 a un nivel normal (restauración o reconstitución inmunitaria)

La TAR generalmente puede alcanzar sus objetivos si los pacientes cumplen con  $> 95\%$  del tratamiento farmacológico.

Si el tratamiento fracasa, los ensayos que definen la susceptibilidad (o la resistencia) farmacológica pueden determinar la susceptibilidad de la cepa de HIV predominante a todos los fármacos disponibles. Los ensayos genéticos también pueden ser útiles. Muchos pacientes que viven con la infección por HIV están tomando regímenes complejos que involucran múltiples píldoras. Con la disponibilidad de nuevos medicamentos contra el HIV reformulados, muchos pacientes podrían beneficiarse con la simplificación de su régimen de TAR (Cachay, 2021).

### **II. Clases de antirretrovirales**

Dos clases inhiben la entrada del HIV, y las otras inhiben una de las 3 enzimas del HIV necesarias para replicarse dentro de las células humanas; 3 clases inhiben la transcriptasa inversa mediante el bloqueo de su actividad de DNA polimerasa dependiente de RNA y de DNA (Antiviral agents, 2022; Scarsi, 2020).

1. Los principales antirretrovirales son:

- Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa se fosforilan para convertirse en metabolitos activos que compiten para incorporarse en el DNA viral. Estos fármacos inhiben a la enzima transcriptasa reversa del HIV en forma competitiva y detienen la síntesis de las cadenas de DNA.
- Los inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa inhiben a la enzima transcriptasa reversa del HIV en forma competitiva igual que los inhibidores nucleósidos, pero no requieren fosforilación inicial.
- Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa se unen en forma directa a la enzima transcriptasa reversa.
- Los inhibidores de la proteasa inhiben a la enzima proteasa viral, que es crucial para la maduración de los viriones inmaduros del HIV tras su desprendimiento de las células huésped.
- Los inhibidores de la entrada, a veces denominados inhibidores de la fusión interfieren sobre la unión del HIV a los receptores CD4+ y a los correceptores de quimiocinas, lo que resulta necesario para que el HIV ingrese en las células. Por ejemplo, los inhibidores de CCR-5 bloquean al receptor de CCR-5.
- Los inhibidores posadherencia se unen al receptor CD4 y evitan que el HIV ingrese a la célula.
- Los inhibidores de la integrasa evitan la integración del DNA de HIV en el DNA humano.
- Los inhibidores de la unión se fijan directamente a la glucoproteína 120 de la envoltura viral (gp120), cerca del sitio de unión a CD4+, lo que bloquea el cambio conformacional necesario para la interacción inicial entre el virus y los receptores de superficie en las células CD4 y, por lo tanto, impide la unión y la entrada en las células T del huésped y en otras células inmunitarias.

## 2. Regímenes antirretrovirales



A menudo se requieren combinaciones de 2, 3, o 4 fármacos de diferentes clases para suprimir completamente la replicación del HIV silvestre (Scarsi, 2020). Los fármacos específicos se eligen basándose en lo siguiente: efectos adversos anticipados, simplicidad del régimen, condiciones concomitantes (p. ej., disfunción hepática o renal) y otros medicamentos que se toman (para evitar interacciones con otros medicamentos).

Con el fin de lograr un máximo cumplimiento, los médicos deben elegir un régimen accesible tanto desde el punto de vista económico como de la tolerancia, con dosis 1 vez al día (preferible) o 2 veces al día. Las guías de los grupos de expertos para iniciar, seleccionar, cambiar, y suspender el tratamiento y los problemas especiales en relación con el tratamiento de las mujeres y los niños cambian con regularidad y se actualizan (Scarsi, 2020; Cachay, 2021).

En la actualidad se utilizan ampliamente comprimidos que contienen combinaciones fijas de  $\geq 2$  fármacos, para simplificar los regímenes y mejorar su cumplimiento. Los comprimidos combinados habituales incluyen:

Stribild: 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina, y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, por vía oral, 1 vez al día con alimentos

Atripla: 600 mg de efavirenz, 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, y 200 mg de emtricitabina, por vía oral 1 vez al día con el estómago vacío, preferiblemente antes de acostarse

Complera: 25 mg de rilpivirina, 200 mg de emtricitabina, y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, por vía oral, 1 vez al día con la comida

Truvada: 200 mg de emtricitabina más 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, 1 vez al día por vía oral, con o sin alimentos

Triumeq: 50 mg de dolutegavir más 300 mg de lamivudina y 600 mg de abacavir por vía oral 1 vez al día, con o sin alimentos

Descovy: 200 mg de emtricitabina más 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, por vía oral 1 vez al día, con o sin alimentos

Genvoya: 150 mg de evitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina, y 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, por vía oral, 1 vez al día con alimentos

Odefsey: 200 mg de emtricitabina, 25 mg de rilpivirina y 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, por vía oral, 1 vez al día con los alimentos.

Symtuza: darunavir 800 mg de evitegravir, cobicistat 150 mg, emtricitabina 200 mg, y de tenofovir alafenamida fumarato 10 mg, por vía oral, 1 vez al día con alimentos

Delstrigo: doravirina 100 mg, lamivudina 300 mg, y tenofovir disoproxil fumarato 300 mg, por vía oral 1 vez al día con o sin alimentos

Juluca: rilpivirina 25 mg más dolutegravir 50 mg, por vía oral 1 vez al día (para pacientes que han recibido un régimen antirretroviral estable durante  $\geq 6$  meses) (Scarsi, 2020; Cachay, 2021).

Se pueden emplear comprimidos que contengan combinaciones fijas de un fármaco con cobicistat, que es un potenciador farmacocinético desprovisto de actividad anti-HIV para aumentar la cantidad de medicamento con actividad contra HIV en la sangre (Scarsi, 2020; Cachay, 2021). Estas combinaciones incluyen

Evotaz: atazanavir 300 mg más cobicistat 150 mg, administrado por vía oral 1 vez al día, con alimentos

Prezcobix: darunavir 800 mg más cobicistat 150 mg, por vía oral, 1 vez al día con la comida

Los efectos adversos de los comprimidos combinados son los mismos que los de los fármacos individuales que incluyen.

### **3. Esquema de Atripla**

Este esquema contiene tres principios activos que se utilizan para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Efavirenz es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN)

Emtricitabina es un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa (ITIAN)

Tenofovir es un nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa

Cada uno de estos principios activos se conoce también como medicamentos antirretrovirales, actúan interfiriendo con el trabajo normal de una enzima (transcriptasa inversa) que es esencial para que el virus se multiplique.

Atripla es un tratamiento para la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos de 18 años o mayores que han sido tratados anteriormente con otros medicamentos antirretrovirales y tienen una infección por el VIH-1 bajo control durante al menos tres meses. Los pacientes no deben haber sufrido el fracaso de un tratamiento anterior de la infección por el VIH (Lockman et al, 2021).

#### **a. Indicaciones terapéuticas**

Atripla es una combinación a dosis fija de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato. Está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos de 18 años de edad o mayores con supresión virológica a niveles de ARN del VIH-1 de < 50 copias/ml en su terapia antirretroviral combinada actual durante más de tres meses. Los pacientes no deben haber sufrido un fallo virológico en ninguna terapia antirretroviral previa y debe haberse comprobado que no han albergado cepas del virus con mutaciones que confieran una resistencia significativa a ninguno de los tres componentes que contiene Atripla antes del inicio de su primera pauta de tratamiento antirretroviral.

La demostración del beneficio de Atripla se basa principalmente en los datos de 48 semanas de un estudio clínico en los que los pacientes con supresión virológica estable en terapia antirretroviral combinada cambiaron a Atripla.

#### **b. Posología y forma de administración**

Para adultos, la dosis recomendada de Atripla es de un comprimido, tomado por vía oral, una vez al día.

Se recomienda la administración de Atripla con el estómago vacío, puesto que los alimentos pueden aumentar la exposición a efavirenz, lo que puede producir un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas el objeto de mejorar la tolerancia a efavirenz con respecto a las reacciones adversas en el sistema nervioso, se recomienda tomar la dosis al acostarse. Se prevé que la exposición (AUC) a tenofovir será aproximadamente un 30%

inferior después de la administración de Atripla con el estómago vacío, en comparación con el componente individual tenofovir disoproxilo si se toma con alimentos. No se dispone de datos sobre la traducción clínica de la disminución de la exposición farmacocinética. En pacientes virológicamente suprimidos, puede esperarse que la relevancia clínica de esta reducción sea limitada (Lockman et al, 2020).

En caso de que esté indicada la suspensión del tratamiento con uno de los componentes de Atripla, o cuando sea necesario modificar la dosis, están disponibles preparaciones separadas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxilo.

*Ajuste de la dosis:* si se administra Atripla concomitantemente con rifampicina a pacientes con un peso igual o superior a 50 kg, se puede considerar la administración adicional de 200 mg/día (800 mg total) de efavirenz (Lockman et al, 2020).

### **c. Complicaciones**

*Insuficiencia renal:* Atripla no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) < 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste del intervalo de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxilo que no puede conseguirse con el comprimido de combinación (OMS, 2020).

*Insuficiencia hepática:* No se ha estudiado la farmacocinética de Atripla en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con enfermedad hepática leve pueden tratarse con la dosis de Atripla normalmente recomendada. Los pacientes se deben monitorizar cuidadosamente por si ocurriesen reacciones adversas, especialmente síntomas del sistema nervioso relacionados con efavirenz.

Si se interrumpe el tratamiento de Atripla en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB, estos pacientes se deben monitorizar estrechamente por si aparecen evidencias de agudización de la hepatitis (OMS, 2020).

*Población pediátrica:* No se ha establecido la seguridad y eficacia de Atripla en niños menores de 18 años.

#### **d. Forma de administración**

Los comprimidos de Atripla deben tragarse enteros, con agua, una vez al día (OMS, 2020; Lockman et al, 2020).

#### **e. Interacciones medicamentosas**

Las interacciones entre antirretrovirales pueden aumentar o disminuir la eficacia. Por ejemplo, se puede aumentar la eficacia mediante la combinación de una dosis subterapéutica de ritonavir (100 mg 1 vez al día) con otro inhibidor de la proteasa (p. ej., darunavir, atazanavir). El ritonavir inhibe a la enzima hepática que metaboliza a otros inhibidores de la proteasa. Al reducir la depuración de otros inhibidores de la proteasa administrados en dosis terapéuticas, el ritonavir aumenta las concentraciones de estos, mantiene esas concentraciones durante más tiempo, disminuye el intervalo entre dosis y aumenta la eficacia. Otro ejemplo es la combinación de lamivudina (3TC) con zidovudina (ZDV). Su empleo como monoterapia estimula rápidamente el desarrollo de resistencia, pero la mutación asociada con la resistencia al 3TC aumenta la susceptibilidad del HIV a la ZDV. En consecuencia, cuando se administran juntos, estos fármacos actúan en forma sinérgica (OMS, 2020; Lockman et al, 2020).

En cambio, las interacciones entre antirretrovirales pueden disminuir la eficacia de cada fármaco. Un fármaco puede aumentar la eliminación de otro (p. ej., a través de la inducción de las enzimas hepáticas del sistema citocromo P-450, responsables de su eliminación). Otro efecto poco comprendido de algunas combinaciones de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (p. ej., ZDV con estavudina [d4T]) disminuye la actividad antirretroviral sin aumentar la eliminación del fármaco. Esta última combinación ya no se usa en la práctica clínica.

La combinación de fármacos a menudo aumenta el riesgo de que cualquiera de los fármacos tenga un efecto adverso. Los posibles mecanismos incluyen los siguientes:

Metabolismo hepático de los inhibidores de la proteasa por el citocromo P-450: el resultado es una disminución del metabolismo (con aumento de las concentraciones) de otros fármacos.

Toxicidades aditivas: por ejemplo, combinación de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa de primera generación, como d4T y didanosina (ddI), que aumentan la

probabilidad de que se produzcan efectos metabólicos adversos y neuropatía periférica. Además, el uso de tenofovir disoproxil fumarato en un régimen reforzado con ritonavir aumenta los niveles plasmáticos de tenofovir disoproxil y, en pacientes susceptibles con ciertas comorbilidades, causa disfunción renal (OMS, 2020; Cachay, 2021).

### **III. Efectos adversos de los antirretrovirales**

Los antirretrovirales pueden provocar efectos adversos significativos. Algunos de estos efectos, sobre todo la anemia, la hepatitis, la insuficiencia renal, la pancreatitis y la intolerancia a la glucosa, pueden detectarse con análisis de sangre antes de que causen síntomas. Los pacientes deben evaluarse de manera regular, tanto por la clínica como con pruebas de laboratorio apropiadas (hemograma completo; pruebas en sangre para detectar hiperglucemia, hiperlipidemia, lesión hepática y pancreática y función renal; análisis de orina), en especial después de administrar fármacos nuevos o del desarrollo de síntomas de etiología dudosa (Silva et al, 2019).

Los efectos metabólicos consisten en síndromes interrelacionados caracterizados por redistribución grasa, hiperlipidemia y resistencia a la insulina. La grasa subcutánea suele redistribuirse de la cara y de los miembros al tronco, cuello, mamas y abdomen, efecto estético que puede estigmatizar y afectar a los pacientes llamada lipodistrofia. El relleno de los surcos faciales profundos residuales con inyecciones de colágeno o de ácido poliláctico puede ser beneficioso. La obesidad central, la hiperlipidemia y la resistencia a la insulina, que en conjunto constituyen el síndrome metabólico, aumentan el riesgo de IM, accidente cerebrovascular y demencia.

Los antivirales de todas las clases pueden contribuir a producir estos efectos metabólicos, pero los inhibidores de la proteasa son los que están involucrados más claramente. Algunos fármacos de la TAR más antigua, como ritonavir o d4T, a menudo producen efectos metabólicos. Otros, como tenofovir disoproxil fumarato, etravirina, atazanavir o darunavir (incluso cuando está combinado con dosis bajas de ritonavir), raltegravir y maraviroc, parecen ejercer efectos escasos o mínimos sobre la lipidemia (Silva et al, 2019).

Los mecanismos que ocasionan los efectos metabólicos parecen ser múltiples, como la toxicidad mitocondrial. El riesgo de que aparezcan efectos metabólicos (máximo con los inhibidores de la proteasa) y toxicidad mitocondrial (máximo con los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa) varía según la clase y dentro de cada clase de fármacos (p. ej., entre los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, es máximo en el d4T). Los efectos metabólicos dependen de la dosis y suelen comenzar durante el primero o los primeros 2 años del tratamiento. La acidosis láctica es infrecuente, pero puede ser letal.

El hígado graso no alcohólico se reconoce cada vez con mayor frecuencia en pacientes que viven con HIV. Ciertos medicamentos antirretrovirales de primera generación causaron esteatosis y, a medida que disminuyó su uso, la incidencia de esteatosis se redujo. No obstante, incluso con los medicamentos antirretrovirales de última generación, parece existir cierto riesgo de esteatosis. Los efectos a largo plazo y el tratamiento óptimo de los efectos metabólicos no se definieron con precisión. Los hipolipemiantes (estatinas) y los fármacos sensibilizadores de la insulina (glitazonas) pueden ser útiles (Silva et al, 2019).

Las complicaciones óseas de la ART abarcan osteopenia asintomática y osteoporosis, que son frecuentes. A veces puede producirse una osteonecrosis de las articulaciones grandes como la cadera y el hombro, que produce dolor y disfunción articular intensos. Los mecanismos que generan las complicaciones óseas se comprenden poco (Silva et al, 2019).

### **1. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI)**

Los pacientes que empiezan la ART a veces experimentan deterioro clínico, incluso aunque las concentraciones de HIV en la sangre se supriman y su recuento de CD4 aumente, debido a una reacción inmunitaria contra las infecciones oportunistas subclínicas o contra antígenos microbianos residuales tras el tratamiento exitoso de las infecciones oportunistas. El SIRI ocurre generalmente en los primeros meses de tratamiento, pero en ocasiones se retrasa. El SIRI puede complicar prácticamente cualquier infección oportunista e incluso tumores (p. ej., el sarcoma de Kaposi), pero suele ser autolimitada o responde a los regímenes breves de corticosteroides (Silva et al, 2019).

El SIRI tiene dos formas:

SIRI paradójico, que se refiere al empeoramiento de los síntomas debido a una infección previamente diagnosticada

SIRI desenmascarado, que se refiere a la primera aparición de síntomas de una infección no diagnosticada previamente

### **Interrupción del tratamiento antirretroviral**

La interrupción del tratamiento antirretroviral suele ser seguro si todos los fármacos dejan de tomarse simultáneamente, pero las concentraciones de los medicamentos de metabolismo lento (p. ej., nevirapina) pueden continuar siendo altos, y por lo tanto aumentar el riesgo de resistencia. La interrupción puede ser necesaria si otras enfermedades requieren tratamiento o si la toxicidad de los fármacos es intolerable o debe evaluarse. Una vez interrumpido el fármaco para identificar el responsable de la toxicidad, los médicos pueden reiniciar la mayoría de los medicamentos sin inconvenientes como monoterapia durante algunos días (OMS, 2020).

#### **IV. Determinación de linfocitos CD4 en la identificación y la atención de las personas con infección avanzada por el VIH**

En las directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los ARV del 2016 se recomienda comenzar el TAR independientemente de la cifra de linfocitos CD4 y dejar de utilizar la cifra de linfocitos CD4 para el seguimiento de la respuesta al TAR en las personas estables bajo el TAR en entornos donde se dispone habitualmente del control de la carga viral (Ford et al, 2017). Sin embargo, sigue siendo importante conocer la cifra de linfocitos CD4 antes de comenzar el tratamiento en todas las personas con infección por el VIH (OMS, 2020). Basarse exclusivamente en la estadificación clínica conlleva el riesgo de no detectar a un número importante de personas con infección por el VIH que presentan una inmunodepresión grave.

Las pautas actualizadas de 2019 brindan las últimas recomendaciones basadas en la rápida evolución de la evidencia de seguridad y eficacia y experiencia programática usando DTG y EFV 400 mg en mujeres embarazadas y personas coinfectadas con tuberculosis (OMS, 2020).



Estas pautas brindan mayor seguridad de DTG como el fármaco antirretroviral (ARV) preferido en regímenes de primera y segunda línea debido a la disminución de la estimación del riesgo de defectos del tubo neural y la eficacia observada.

Antes de iniciar la TARC se deben indicar estudios complementarios tales como conteo hemático completo, bioquímica completa contemplando pruebas de función hepática y renal serología para hepatitis A, B, y C, sífilis citomegalovirus toxoplasma. Así como el conteo de linfocitos CD4 previo al inicio de TARC que son marcadores de riesgo de progresión y de desarrollar eventos definitorios de SIDA, se determinaran posteriormente periódicamente hasta con un intervalo de 12 meses en aquellos pacientes con supresión viral (CV < 50 copias) y CD4 previos en valores >300 a 500 cel/ul (OMS, 2020).

Se define como falla inmunológica a la imposibilidad de alcanzar CD4 mayores a 200 cel/ul a pesar de una adecuada supresión viral.

La determinación de la carga viral es el principal predictor de riesgo de progresión de la enfermedad y de transmisión de VIH. Este se debe determinar previo al inicio de la TARC luego periódicamente durante el tratamiento, la meta en pacientes naive es lograr la supresión viral con < de 50 copias /ml, definiéndose falla virológica a la presencia de dos confirmaciones de carga viral mayor de 50 copias a las 24 semanas de iniciada la terapia.

En rangos de 50 a 200 no está indicado el cambio de TARC puede tratarse de "blips" incrementos aislados y transitorios de CV después de alcanzar la supresión viral, si por el contrario esta no se ha alcanzado y persisten valores entre 50 y 200 aunque no se debe modificar la TARC los estudios han demostrado que se aumentan el número de selecciones mutacionales la translocación bacteriana y la respuesta inflamatoria sistémica.

Con valores entre 200 y 1000 copias virales el número de selección de mutaciones aumenta y es necesario el cambio a un nuevo régimen de TAR, así como la realización de pruebas de resistencia viral.

La respuesta inmunovirológica puede ser concordante en la que la disminución de la carga viral se asocia a aumento de conteo de CD4 esto se observó en el 40 a 60%, los respondedores discordantes alcanzan un 12 al 27% de estos se pueden tener dos tipos de discordancia cuando no aumentan los CD4 a pesar de la disminución de la carga viral esto se

observa en un 7-48% y la discordancia con aumento de CD4 en ausencia de supresión viral (Molina et al, 2018).

Dentro de los factores que afectan la respuesta clínica e inmunoviroológica a la TARC se encuentra la adherencia, con porcentajes menores al 95% de adherencia se presenta fracaso inmune y viral. Otro factor para considerar es la tolerabilidad a la TARC y los efectos adversos, de estos el más grave es la reacción de hipersensibilidad a Abacavir por lo que previo a su prescripción se debe indicar determinación de HLA-B \*5701, los efectos adversos más comunes son los cutáneos gastrointestinales y neuropsicológicos.

### **Regímenes de TARV de Primera línea:**

1. Dolutegravir (DTG) en combinación con un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (INTI) es recomendado como el régimen de primera línea preferido para las personas que viven con el VIH que inician el TAR.

Adultos y adolescentes

Lactantes y niños con dosificación DTG aprobada.

2. Se recomienda como alternativa el efavirenz en dosis bajas (EFV 400 mg) en combinación con un NRTI principal régimen de primera línea para adultos y adolescentes que viven con el VIH que inician TAR.

3. Se puede recomendar un régimen basado en raltegravir (RAL) como régimen alternativo de primera línea para lactantes y niños para quienes no se dispone de dosis aprobadas de DTG.

4. Se puede recomendar un régimen basado en RAL como el régimen de primera línea preferido para los recién nacidos (OMS, 202).

### **Regímenes de TARV de segunda línea**

1. DTG en combinación con una red troncal de NRTI optimizada puede recomendarse como una segunda línea preferida régimen para personas que viven con el VIH para quienes los regímenes no basados en DTG están fallando.

2. Se recomiendan los inhibidores de la proteasa potenciados en combinación con una columna vertebral optimizada de NRTI como régimen de segunda línea preferido para las personas que viven con el VIH para quienes los regímenes basados en DTG están fallando.

a) Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos

Interfieren con el ciclo de vida del VIH e imposibilitan su replicación, ya que se incorporan dentro del ADN del virus y bloquean la enzima transcriptasa inversa, de manera logran detener así su proceso de formación (OMS, 2020).

El ADN resultante es incompleto y no puede generar nuevos virus. El medicamento utilizado es el tenofovir, el cual se presenta en tabletas de 300 mg y se administra una diaria. Entre los efectos secundarios que ocasiona figuran: insuficiencia renal, síndrome de Fanconi y osteomalacia.

<b>a) Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos</b>			
<b>Fármaco</b>	<b>Presentación</b>	<b>Dosis</b>	<b>Efectos adversos</b>
Zidovudina (AZT) Retrovir	Cápsulas de 100 y 300 mg	1 cápsula 300 mg/cada 12 horas	Supresión de la médula ósea con anemia y neutropenia, intolerancia gastrointestinal, cefalea y miopatía
Didanosina (DDI)	Tabletas masticables de 125, 200, 250 y 400 mg	200 mg 2 veces al día, media hora antes de comida o 2 horas después de esta	Pancreatitis, neuropatía periférica, náuseas y diarreas
Zalcitabina (DDC)	Tabletas (0,375 y 0,750 mg)	1 tableta cada 8 horas	Neuropatía periférica y Estomatitis
Stavudine (D4T)	Cápsulas 15, 20, 30 y 40mg	Más de 60 kg (40 mg 2 v/día) y menos de 60 kg (30 mg, 2 veces al día)	Neuropatía periférica, lipoatrofia, pancreatitis y acidosis láctica
Lamivudine (3TC)	Tabletas 150 mg	150 mg 2 v/día o 300 mg/día y jarabe 2 mg/kg 2 v/día	Tiene escasos efectos secundarios

Abacavir (ABC)	Tabletas 300 mg	300 mg 2 v/día o 600 mg 1 vez/día Juntas	Fiebre, exantema cutáneo, náuseas, vómitos, acidosis láctica, esteatosis hepática
Emtricitabina	Cápsulas de 200 mg	200 mg/día	Mínima toxicidad e hiperpigmentación cutánea

b) Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos: Interfieren con el ciclo de vida del VIH e imposibilitan su replicación, ya que bloquean la enzima transcriptasa inversa en la célula infectada y detienen la replicación del VIH en el material genético de la célula (OMS, 2020).

**Cuadro 2. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.**

<b>Fármaco</b>	<b>Presentación</b>	<b>Dosis</b>	<b>Efectos secundarios</b>
Nevirapine	Tabletas de 200 mg	1 tab/día x 14 días, luego 1 tableta 2 veces/día	Erupción cutánea, hepatitis, elevación de las transaminasas
Delavirdine	Tabletas de 100 y 200 mg	400 mg 3 veces/día	Erupción, cefalea e incremento de las transaminasas.
Efavirenz	Cápsulas de 50, 100 y 200 mg	600 mg/día (una sola Dosis)	Mareos, insomnio, trastornos de la concentración, erupción, trastornos neuropsiquiátricos y dislipemia
Etravirina	Tabletas de 100 y 200 mg	200 mg, 2 veces al día	Erupción cutánea, reacción de hipersensibilidad, insuficiencia hepática
Rilpivirine	Tableta de 25 mg	25 mg/día	Erupción cutánea, depresión e insomnio

c) Inhibidores de las proteasas y mecanismo de acción en general: Interfieren el ciclo del VIH e impiden su replicación, a la vez que actúan en la última etapa de la replicación del virus, bloquean las enzimas proteasas e impiden a este fraccionarse en pedazos más cortos, ensamblarse y abandonar la célula infectada.<sup>13</sup>

Estos son los únicos grupos de medicamentos con los que se puede realizar el efecto de booster o refuerzo. Para ello el ritonavir es el más utilizado para lograr dicho efecto y tiene la ventaja de que cuando se emplea de esta forma, las dosis de las combinaciones son menores y es más potente el efecto terapéutico para lograr una mayor supresión de la replicación viral y las reacciones adversas son menos frecuentes.

## **IX. Diseño Metodológico**

### **Tipo de estudio**

Es una investigación cuantitativa cuasiexperimental, explicativa, retrospectiva, de corte longitudinal.

### **Área de estudio**

En la clínica de infectología del hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca en la ciudad de Managua.

### **Período de estudio**

El periodo fue del 1 de enero 2019 a 31 de diciembre 2021.

### **Universo**

Fueron los 240 pacientes con VIH atendidos en la unidad de estudio en el período de estudio.

### **Muestra**

Fueron 220 pacientes atendidos que cumplieron con los criterios de inclusión. Se eliminaron del estudio los que cumplieron los criterios de exclusión. Esta muestra es seleccionada por conveniencia, así mismo lo es el muestreo donde los pacientes fueron estudiados en 2 grupos. Los pacientes en observación no fueron asignados a un criterio aleatorio.

***Definición del Grupo 1:*** 84 pacientes atendidos en clínica de infectología tratados con la combinación de antirretrovirales: Dolutegravir, tenofovir y lamivudina.

***Definición del Grupo 2:*** 136 pacientes atendidos en clínica de infectología tratados con la combinación de antirretrovirales Atripla: Efavirenz, tenofovir y Emtricitavina.

### **Criterios de inclusión para ambos grupos:**

Pacientes mayores de 15 años de ambos sexos con diagnóstico de portador de VIH o paciente con SIDA.

Pacientes atendidos en la clínica de infectología del hospital escuela Antonio Lenin Fonseca.

Paciente al cual se le realizó conteo de CD4 inicial y al año de tratamiento.

Paciente que recibe una terapia con DTG+TDF+3TC o la combinación Atripla.

Paciente con expediente completo para el cumplimiento de objetivos.

**Criterios de exclusión para ambos grupos:**

Embarazadas.

Pacientes pediátricos.

Pacientes que no tiene conteo de CD4 o carga viral de seguimiento.

Pacientes que consume un cuarto antirretroviral o tiene un esquema diferente a Atripla o al DTG+TDF+3TC.

Pacientes que no recibe seguimiento en la clínica de infectología del hospital Antonio Lenin Fonseca.

Pacientes mal adherentes al tratamiento.

**Fuente de información**

Fue secundaria, ya que los datos se recolectaron de los expedientes de los pacientes atendidos en la unidad hospitalaria en estudio.

**Procesamiento y recolección de datos**

Se realizó una valoración de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, una vez introducidos al estudio, se llenó una ficha de recolección de datos para obtener los datos sociodemográficos y aspectos clínicos del paciente, luego se revisó el conteo de CD4 y carga viral en varios momentos en el transcurso de un año.

El instrumento de recolección de datos está conformado por 6 acápites, el primero contiene los datos sociodemográficos, el segundo acápite por las combinaciones de antirretrovirales con sus principales aspectos, el tercer acápite recolecta los parámetros de laboratorio, el cuarto acápite los ingresos hospitalarios, las enfermedades infecciosas presentes y las reacciones adversas, el quinto acápite los parámetros antropométricos y el sexto acápite las enfermedades crónicas de los pacientes.

### **Plan de análisis**

Se realizó una base de datos en el programa SPSS (Statistical Program Science social) versión 25, posteriormente se introdujeron las fichas recolectadas en el período de estudio. Se realizó un análisis univariado reflejando la frecuencia y porcentajes de los datos, de igual manera se realizó un análisis bivariado cruzando las variables reflejadas en los objetivos. Se revisó la normalidad de los datos por medio de la prueba de bondad de Kolmogorow smirnov, se estimó el valor de  $p (<0.05)$  para valorar la significancia estadística de los resultados. Se estimó medidas de tendencia central para variables numéricas. Los resultados se muestran en tablas y Figuras.

### **Consideraciones éticas**

Se solicitó autorización para realizar el estudio a las autoridades, incluyendo al director del hospital, responsable de la clínica de infectología y subdirección docente. Se explicó los aspectos éticos para la realización del estudio, posterior a su aprobación de manera verbal, se siguió a la recolección de datos de los pacientes. Según estudios planteados en los antecedentes la realización de este trabajo no debería de poner en riesgo a los pacientes, pero si debe de tener un seguimiento riguroso en esta unidad hospitalaria manteniendo su privacidad. Este trabajo solo será utilizado para fines académicos, y las autoridades pertinentes lo utilizaran como una evaluación al seguimiento si ellos lo consideran. Este trabajo no tiene conflictos de interés. Se revisaron los criterios internacionales éticos de Helsinki.





**Tabla 1 Matriz de Operacionalización de las variables (MOVI)**

<b>Objetivo</b>	<b>Variable</b>	<b>Subvariable o dimensión</b>	<b>Concepto operacional</b>	<b>Técnica de recolección</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categoría</b>
Caracterizar las principales variables sociodemográficas de la población en estudio.	Características sociodemográficas	Grupo etario	Intervalos de edades en años en las personas.	Ficha de recolección	Cuantitativa discreta	# de años cumplidos
		Sexo	Características biológicas que diferencia al ser humano.	Expediente	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
		Procedencia	Lugar de residencia actual de la persona		Cualitativa nominal	Rural Urbana
		Escolaridad	Nivel de estudios alcanzados por la persona.		Cualitativa ordinal	Analfabeta Primaria Secundaria Superior
		Ocupación	Actividad a que se dedica el paciente para obtener dinero ya sea de manera formal o informal.		Cualitativa nominal	Obrero Profesional Comerciante Ama de casa Desempleado Trabajo informal Jubilado
	Características clínicas	Estado nutricional	Es el índice de masa corporal categorizados, el cual se obtiene de por medio de una razón matemática que asocia		Cualitativa ordinal	Desnutrido Normal Sobrepeso Obesidad I

Describir las principales características clínicas parámetros de las terapias antirretrovirales combinada a un año en la población de estudio.			la <u>masa</u> y la <u>talla</u> de un individuo.			
		Antecedentes de enfermedades crónica	Es el antecedente al ingreso hospitalario de algún padecimiento crónico.		Cualitativa nominal	Hipertensión arterial Diabetes mellitus Cáncer ERC Artritis reumatoide Asma Cardiopatía Epilepsia Otra
		Hábitos tóxicos	Consumo frecuente de alguna sustancia dañina para la salud y que resulta a veces difícil de superar, a pesar de tener conocimientos del peligro que su utilización ocasiona		Cualitativa nominal	Fumar Consumir licor Drogas (Marihuana, crack, etc) Ninguno.
		Estado nutricional	Es el índice de masa corporal categorizados, el cual se obtiene de por medio de una razón matemática que asocia la <u>masa</u> y la <u>talla</u> de un individuo.		Cualitativa ordinal	Desnutrido Normal Sobrepeso Obesidad I
		Tiempo de evolución	Es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de VIH al	Ficha de recolección Expediente	Cuantitativa continua	# de meses/años.

	Parámetros de la terapia		tiempo de ingreso para tratamiento.			
		Terapia combinada antirretroviral	Tratamiento para el que se utiliza una combinación de tres o más medicamentos para tratar la infección por el VIH. La terapia combinada impide que el virus se multiplique en el cuerpo		Cualitativa nominal	Combinación 1: Dolutegravir, tenofovir y lamivudina Combinación 2: Efavirenz, tenofovir y Emtricitavina.
		Tiempo de terapia	Es la cantidad en meses del tiempo de recibir tratamiento en la clínica de infectología.		Cuantitativa continua	# de meses
Establecer las relaciones de asociación entre el tipo de terapia antirretroviral y los niveles de niveles de CD4 inicial y carga viral.	Recuento de CD 4	CD4	Los linfocitos CD4 son un tipo de glóbulo blanco. También se conocen como linfocitos T4 o "célula T auxiliar".	Ficha de recolección Expediente	Cualitativa ordinal	≥ 500 201-499 ≤200
Determinar la modificación en la carga viral de los pacientes en estudio al año de iniciar la terapia	Cantidad de carga viral	Carga viral	Cuantificación de la infección por virus que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales	Ficha de recolección Expediente	Cualitativa ordinal	Indetectable < 400 400-999 ≥ 1000

antirretroviral combinada						
		Fallecimiento al año	Paciente que fallece en el período de 1 año, una vez establecido el tratamiento.		Cualitativa nominal	Si No
Comparar los niveles de CD4 y carga viral de estos grupos de tratamiento (OTL vs atripla)	Parámetros de comparación	Ingresos hospitalarios	Es el ingresar al hospital por causa relacionado al vih.	Ficha de recolección Expediente	Cuantitativa discreta	Ninguno 1 2 3 4 o más.
		Infecciones oportunistas	Enfermedad producida por gérmenes que invaden a un huésped que presenta un descenso de la capacidad inmunitaria.		Cualitativa nominal	Tuberculosis Criptococosis Histoplasmosis Toxoplasmosis Herpes Jirovechi Candidiasis Sarcoma de Kaposi Virus del papiloma Linfoma Chagoma Citomegalovirus Otros
		Reacciones adversas	Cualquier suceso indeseable que ha sucedido con el paciente mientras estaba utilizando un		Cualitativa nominal	Si (Iniciales) No reportadas

			medicamento y existe la sospecha de que es causado por el medicamento			
		Tipo de reacción	Es un síntoma relacionado a la ingesta de un medicamento. Rash, Edema, Vómitos Diarrea, Dolor abdominal, Hepatotoxicidad, Cambios de coloración, Mareos, Cefalea, Astenia, Ninguna		Cualitativa nominal	Si No

## X. Resultados

Se realiza un estudio cuasiexperimental en la clínica de infectología del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, con el propósito de comparar la evolución que incluye respuesta inmunológica y virológica de los pacientes con VIH manejados con la terapia de tres antirretrovirales en dos esquemas en el período de estudio. Se muestran los resultados en esta sección en tablas y en figuras.

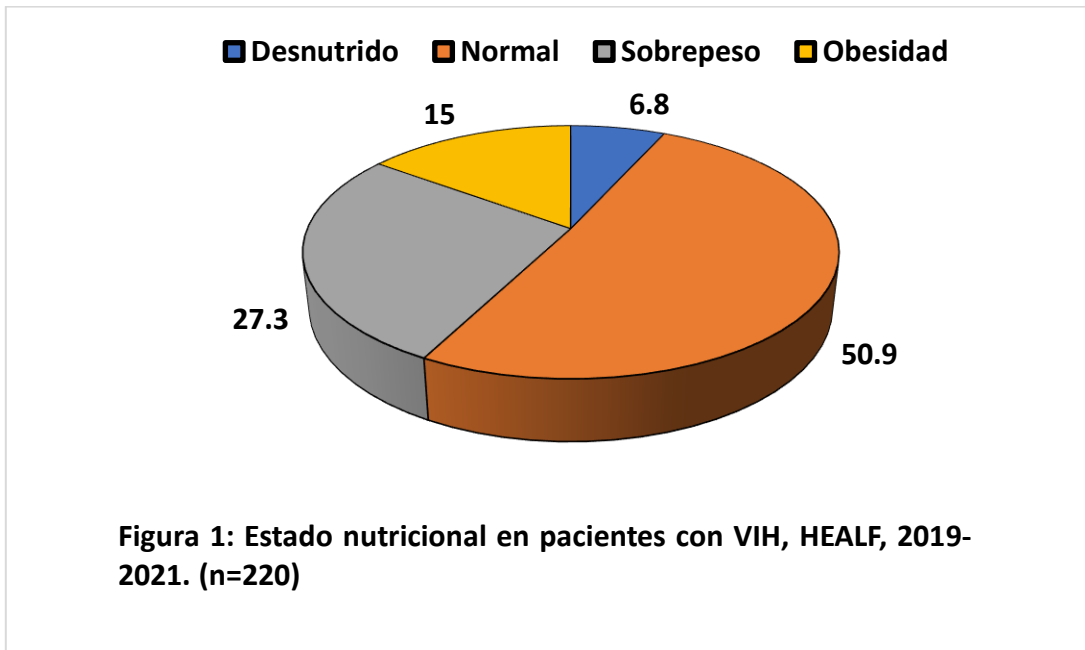
**Tabla 2 Distribución porcentual de las características sociodemográficas de los pacientes con VIH ingresados a la clínica de infectología del HEALF, 2019-2021 (n=220)**

	No	%
Grupo etario		
• 20 a 35 años	114	51.8
• 36 a 50	79	35.9
• 51 a 65	24	10.9
• ≥ 66 años	03	1.4
Sexo		
• Masculino	172	78.2
• Femenino	48	21.8
Procedencia		
• Rural	05	2.3
• Urbana	215	97.7
Escolaridad		
• Analfabeta	06	2.7
• Primaria	83	37.7
• Secundaria	66	30.0
• Superior	65	29.5
Ocupación		
• Trabajo informal	69	31.4
• Profesional	47	21.4
• Ama de casa	43	19.5
• Desempleado	23	10.5
• Comerciante	15	6.8
• Estudiante	13	5.9
• Obrero	08	3.6
• Jubilado	02	0.9
<i>Fuente: expediente clínico</i>		

En la tabla 2, muestran las principales características sociodemográficas de los pacientes con VIH tratados con las combinaciones terapéuticas. Predominaron el grupo de

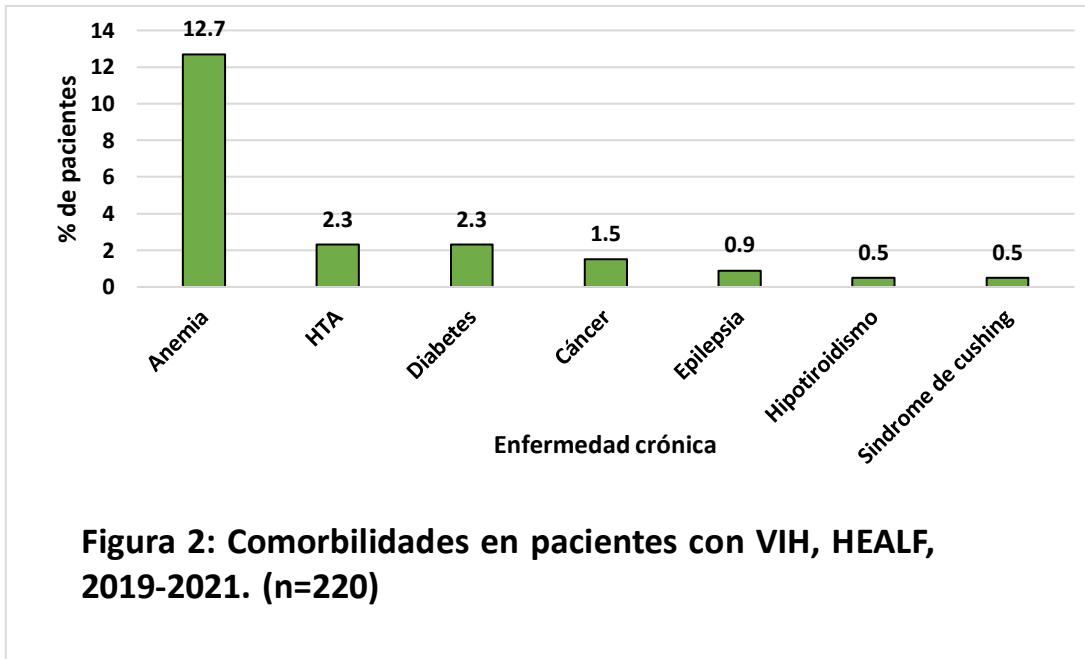
20 a 35 años (51.8%), el sexo masculino (78.2%), la procedencia urbana (97.7%), la escolaridad primaria (37.7%) y la ocupación de trabajo informal (31.4%).

La edad promedio fue de 37 años, la mediana de 36, y la moda de 32 años. La desviación estándar fue de 10 años, la mínima la edad de 20 años, y la máxima fue de 70 años.

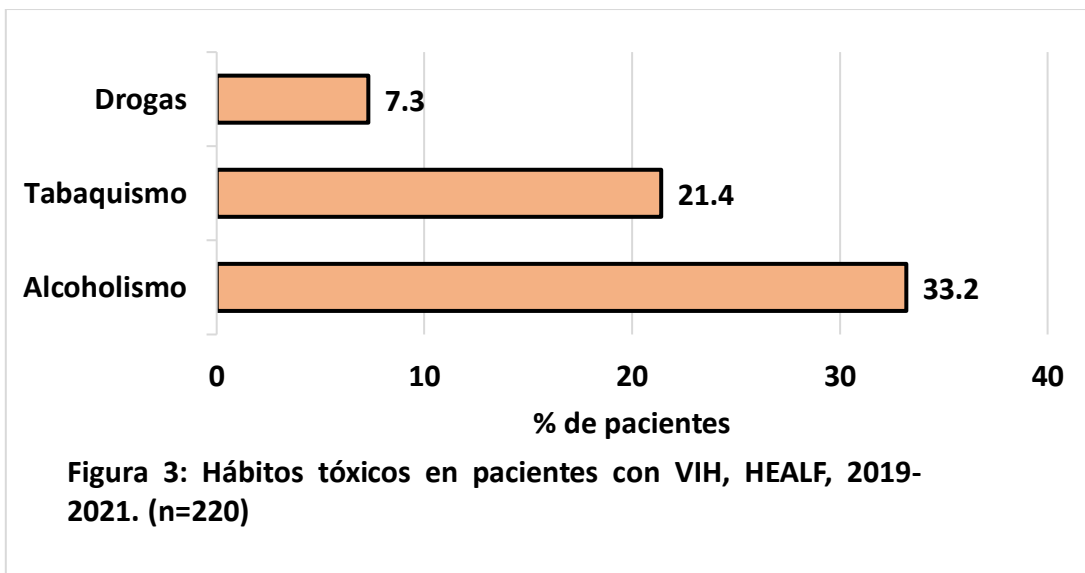


El estado nutricional predominante fue la categoría normal con un 50.9%, seguido del sobrepeso con un 27.3% (Figura 1).

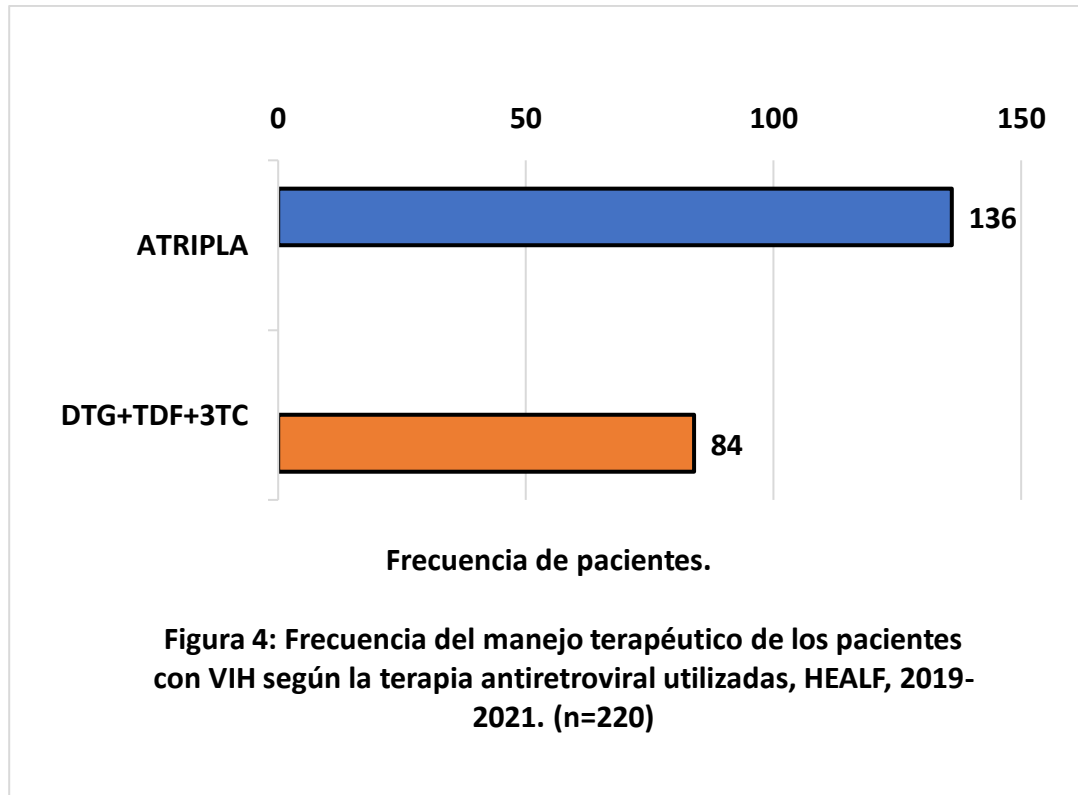




La comorbilidad presente en los pacientes que predominó fue la anemia con un 12.7%, seguido de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus con un 2.3% respectivamente (Figura 2).



En la figura 3, se muestra que el alcoholismo fue el hábito toxico predominante en los pacientes con VIH con un 33.21%.



La figura 4, muestran las principales combinaciones del tratamiento antirretroviral utilizados en los pacientes en el estudio, fueron 136 (61.9%) pacientes tratados con ATRIPLA. Los nuevos casos de pacientes diagnosticados con VIH fueron de 84 casos (38.1%), los cuales iniciaron terapia con DTG+TDF+3TC.

**Tabla 3 Tiempo desde el diagnóstico al inicio de terapia en los pacientes en estudio, HEAL, 2019-2021**

Tiempo	Frecuencia	Porcentaje
1 día	74	33.6
2 a 7 días	96	43.6
8 a 15 días	15	6.8
15 a 30 días	19	8.6
1 a 3 meses	10	4.5
Mas de 3 meses	6	2.7
<b>Total</b>	<b>220</b>	<b>100.0</b>

La tabla 3, muestra que la mayoría de los pacientes inician tratamiento en los 2 a 7 días posterior al diagnóstico. El promedio de tiempo en días fue de 22 días, una mediana de

3 días, y una moda de 1 día, en esto se incluyen los que iniciaron terapia el mismo día del diagnóstico. La desviación estándar fue de 134 días, con tiempo mínimo de 1 día y un día de 1758 días. Este último dato se trató de un paciente diagnosticado en octubre 2014 e inicio terapia el 7 de agosto del 2019.

**Tabla 4 Medidas de tendencia central y de dispersión del Tiempo de uso de la terapia desde el inicio de terapia al final del estudio, HEAL, 2019-2021**

Media	21.4
Mediana	25.0
Moda	25.0
Desviación estándar	10.5
Mínimo	1.00
Máximo	33.0

En la tabla 4, se muestra el tiempo de uso de terapia, desde el inicio al momento de finalización del estudio. El tiempo promedio de uso de la terapia fue de 21 meses, con una desviación  $\pm 10$  meses. El valor mínimo de uso fue de 1 mes, y el tiempo máximo en el periodo de estudio fue de 33 meses.

**Tabla 5 Medidas de tendencia central del conteo de células CD4 al inicio del TAR (DTG+TDF+3TC), a 1 mes, 3 meses, 6 meses y a los 12 meses en pacientes con VIH, HEALF, 2019-2021.**

Parámetros	Inicial	1 mes	3 mes	6 mes	Al año
Media	285.1	372.5	427.4	517.8	516.6
Mediana	247	423	374	457.0	434.0
Moda	200	405	197.	280	401.0
Desviación	251.9	10146.61173	280.1	355.9	314.8

La tabla 5, muestra los parámetros de tendencia central del conteo de CD4 en los pacientes en cinco momentos, aumentando la media paulatinamente desde el momento inicial a un año de tratamiento. De igual manera, se observa la misma situación en la tabla 6 donde los pacientes fueron tratados con el esquema Atripla, observándose un aumento en los cinco momentos evaluados, con la diferencia que el valor de la media al año es inferior a los pacientes que fueron tratados con Dolutegravir combinado con lamivudina, y tenofovir.

**Tabla 6 Medidas de tendencia central del conteo de CD4 al momento de inicio del TAR (ATRIPLA) al 1 mes, a 3 meses, a 6 meses y a los 12 meses, HEALF, 2019-2021.**

Parámetros	Inicial	1 mes	3 mes	6 mes	Al año
Media	231.3	335.1	409.1	363.3	421.2
Mediana	152.5	252	296	308	403
Moda	300	208	280	308	163
Desviación	242.0	303	387.4	253.2	246.3

**Tabla 7 Medidas de tendencia central del conteo de carga viral plasmática al momento de inicio del TAR (DTG+TDF+3TC) a 1 mes, 3 meses, a 6 meses y a los 12 meses, HEALF, 2019-2021.**

Parámetros	Inicial	1 mes	3 mes	6 mes	Al año
Media	112088	373	4380	134	3731
Mediana	16350	33.0	53.0	9.5	Indetectable
Moda	Indetectable	Indetectable	Indetectable	Indetectable	Indetectable
Desviación	280717.9	1158.0	24609.2	637.1	23154.4

La tabla 7, muestra la carga viral en los pacientes tratados con Dolutegravir donde se observa una disminución desde el inicio en los momentos posteriores. De igual manera, se observa en la tabla 8 la disminución de la carga viral con Atripla un poco menos acentuado que lo observado en Dolutegravir.

**Tabla 8 Medidas de tendencia central del conteo de Carga viral plasmática al momento de inicio del TAR (ATRIPLA) al mes, 3 meses, a 6 meses y a los 12 meses, HEALF, 2019-2021.**

Parámetros	Inicial	1 mes	3 mes	6 mes	Al año
Media	185716	10609.7	11329.1	6704	9491
Mediana	25482	174	234.0	20	Indetectable
Moda	Indetectable	Indetectable	Indetectable	Indetectable	Indetectable
Desviación	560940.9	50726	39714.2	29279.9	58698.4

**Tabla 9 Distribución de los pacientes según conteo de células CD4 al momento de inicio del TAR (DTG+TDF+3TC vs Atripla) al año, a 1 mes, 3 meses, 6 meses y a los 12 meses, HEALF, 2019-2021**

Conteo CD4	Inicial		1 mes		3 meses		6 meses		Al año	
	DTG	Atripla	DTG	Atripla	DTG	Atripla	DTG	Atripla	DTG	Atripla
≥ 500	13 (16%)	14 (10%)	30 (35.9%)	30 (22%)	33 (39.5%)	37 (27.3%)	38 (45.7%)	30 (22.4%)	32 (37.5%)	39 (28.4%)
201-499	31 (36.9%)	51 (37.3%)	32 (38.5%)	56 (41.5%)	31 (36.8%)	56 (40.9%)	34 (40%)	71 (52.2%)	44 (53.1%)	76 (55.6%)
≤ 200	40 (46.2%)	72 (52.7%)	22 (25.6%)	50 (36.6%)	20 (23.7%)	43 (31.8%)	12 (14.3%)	35 (25.4%)	08 (9.4%)	21 (16.0%)
<b>Total</b>	84 (100%)	136 (100%)	84 (100%)	136 (100%)	84 (100%)	136 (100%)	84 (100%)	136 (100%)	84 (100%)	136 (100%)
<b>Valor de P</b>	0.48		0.06		0.15		0.001		0.23	

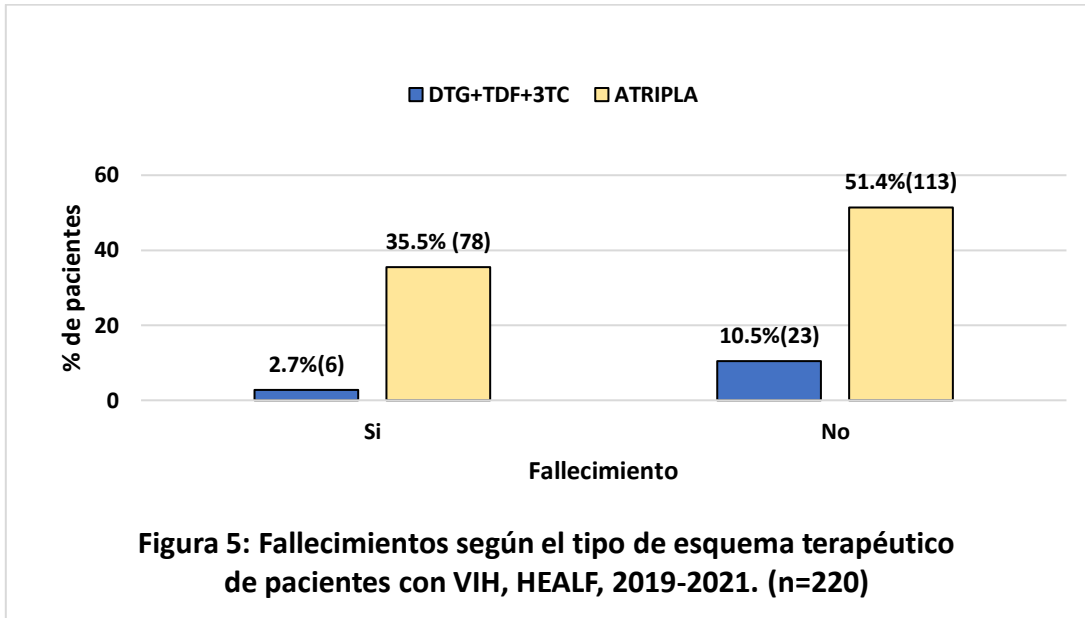
La tabla 9, muestra el conteo de CD4 observándose un aumento desde el momento inicial hasta al año de los CD4 sobre 500 células. Se observa en dicha tabla en la categoría más de 500 CD4 que a los 6 meses se observa a 38 pacientes (46%) tratados con DTG versus 30 pacientes (22.4%) con Atripla (p=0.001). Al año 32 (37%) con DTG y 39 (28%) con Atripla (p=0.23).

**Tabla 10 Distribución de los pacientes según conteo de carga viral plasmática al momento de inicio del TAR (DTG+TDF+3TC vs Atripla) al año, a 1 mes, 3 meses, 6 meses y a los 12 meses, HEALF, 2019-2021**

Carga viral plasmática (copias/mL)	Inicial		1 mes		3 meses		6 meses		Al año	
	DTG	Atripla	DTG	Atripla	DTG	Atripla	DTG	Atripla	DTG	Atripla
<b>Indetectable</b>	2 (1.9%)	03 (1.9%)	25 (29.7%)	07 (4.8%)	26 (31.6%)	17 (12.8%)	42 (50%)	54 (40%)	49 (57.7%)	71 (52.3%)
<b>&lt; 400</b>	08 (9.3%)	14 (10.3%)	48 (56.8%)	94 (69%)	38 (44.7%)	63 (46.2%)	40 (47.2%)	57 (41.5%)	27 (32.4%)	49 (36%)
<b>400-999</b>	06 (7.4%)	06 (4.7%)	05 (5.4%)	13 (9.5%)	07 (7.9%)	17 (12.8%)	0 (0%)	06 (4.6%)	0 (0%)	02 (1.2%)
<b>≥ 1000</b>	68 (81.5%)	113 (83.2%)	07 (8.1%)	23 (16.7%)	13 (15.8%)	39 (28.2%)	02 (2.8%)	19 (13.8%)	08 (9.9%)	14 (10.5%)
<b>Total</b>	84 (100%)	136 (100%)	84 (100%)	136 (100%)	84 (100%)	136 (100%)	84 (100%)	136 (100%)	84 (100%)	136 (100%)
<b>Valor de p</b>	0.8		0.000007		0.003		0.005		0.6	

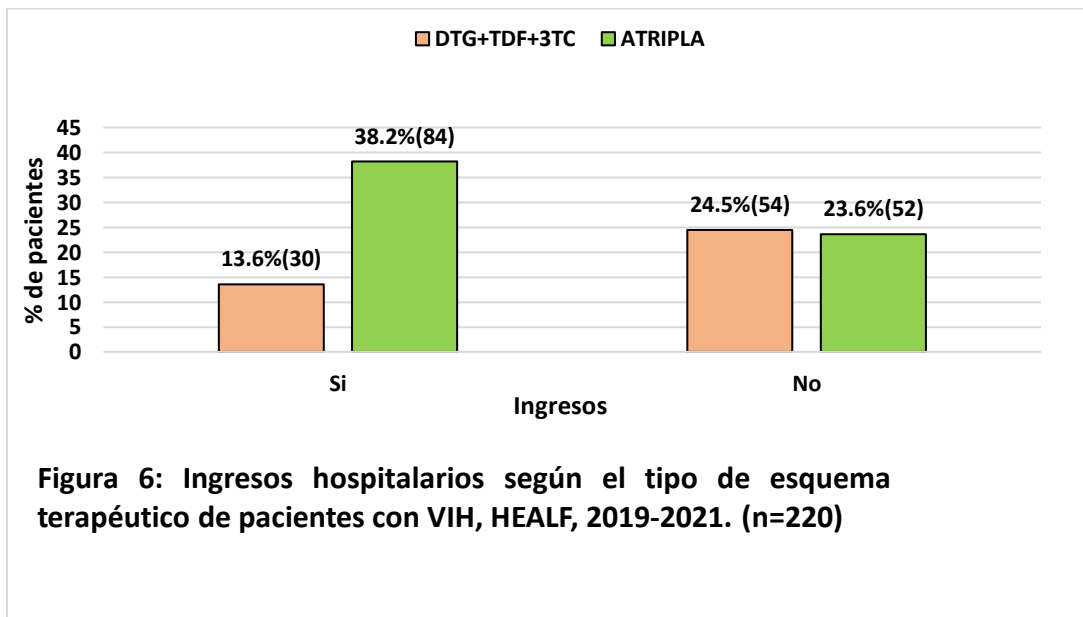
La tabla 10, muestra el conteo de la carga viral plasmática donde tenían carga viral indetectable a los 6 meses los 42 pacientes (50%) tratados con DTG versus 54 (40%) con

Atripla ( $p=0.0005$ ). Al año 49 pacientes (57%) con DTG y 71 pacientes (52.3%) con Atripla ( $p=0.6$ ).



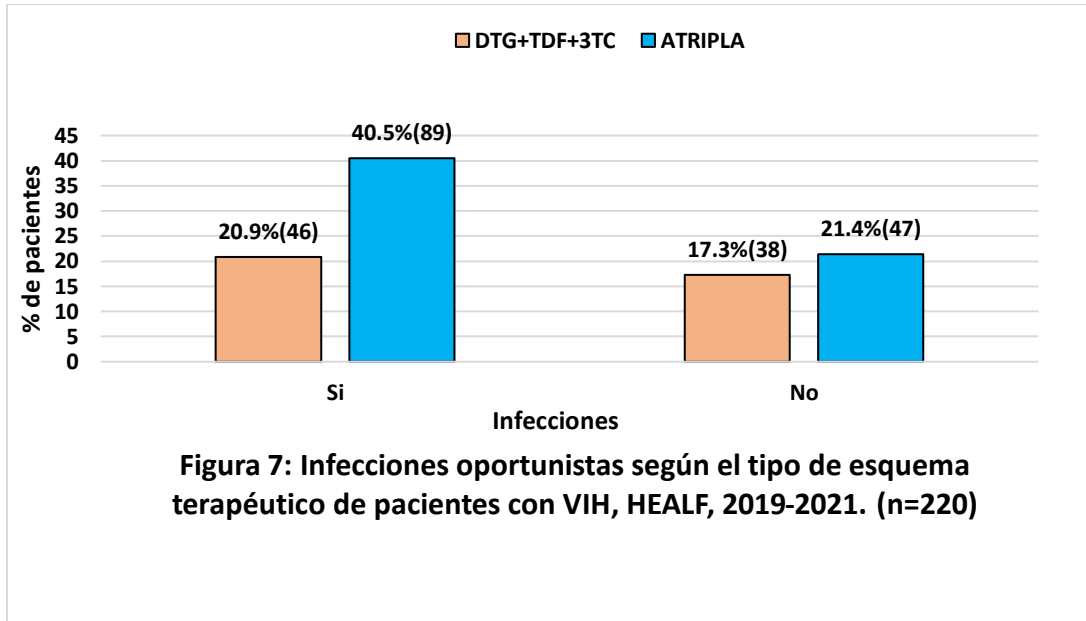
Valor de  $p:0.03$

La figura 5, muestra el fallecimiento según la terapia recibida, predominan los fallecimientos con los que reciben terapia ATRIPLA, es cuatro veces más que el porcentaje de fallecimientos con el Dolutegravir (2.7% vs 35.5%), lo cual tiene significancia estadística al ser menor de 0.05



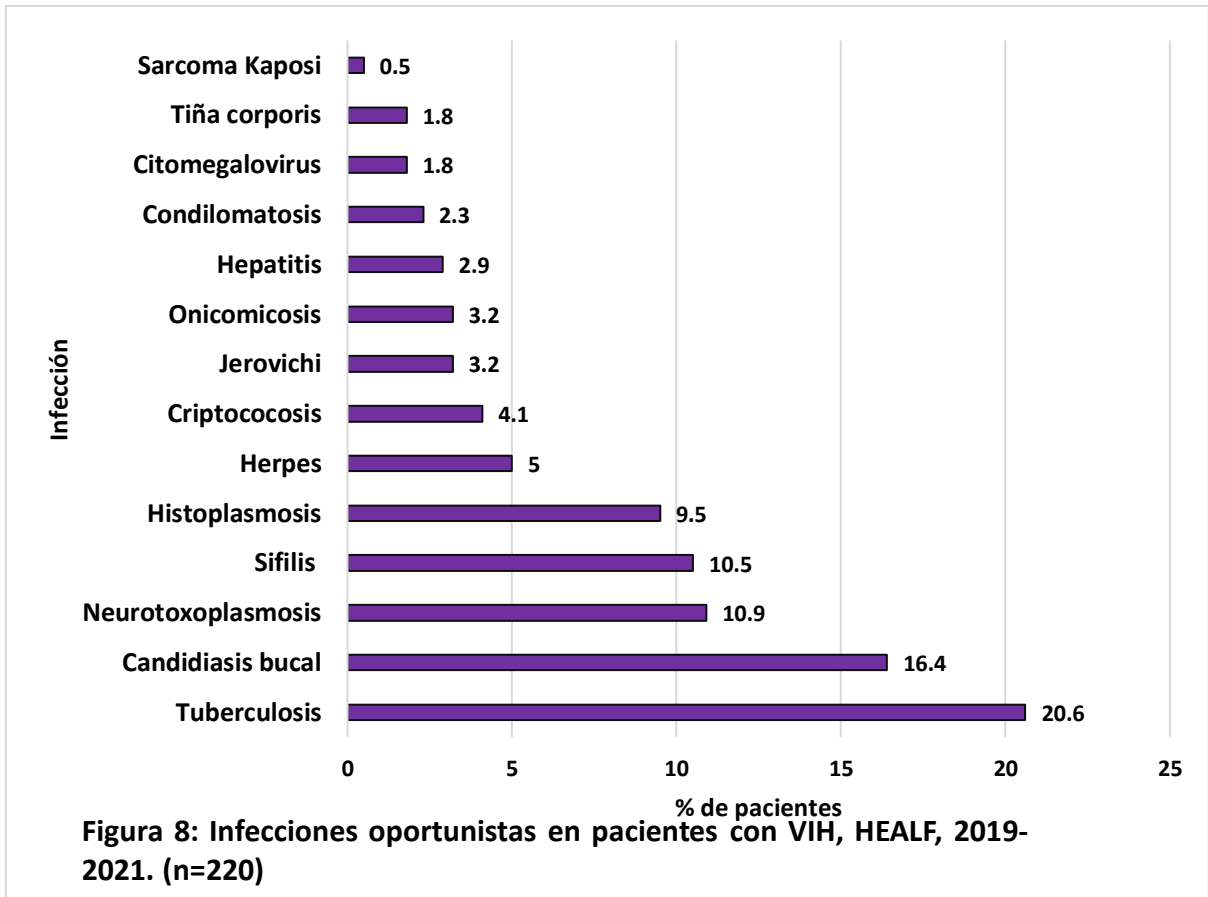
Valor de  $p:0.00001$

La figura 6, muestra los ingresos hospitalarios según la terapia recibida, predominaron los ingresos con el esquema de atripla sobre los ingresos de los pacientes tratados con DTG+TDF+3TC (13.6% vs 38.2%) siendo significativo al ser menor de 0.05.

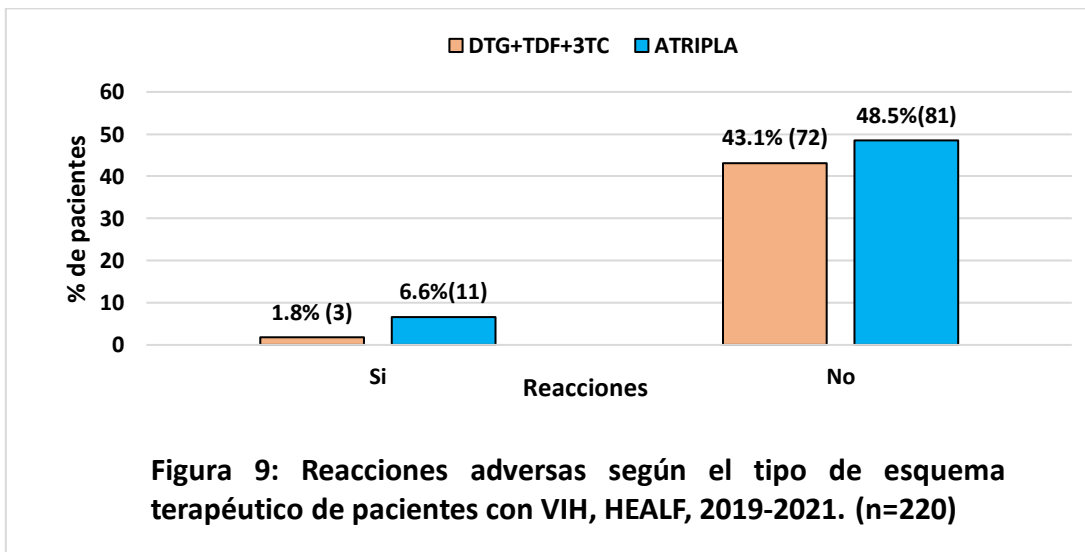


Valor de p: 0.11

La figura 7, muestra la presencia de infecciones oportunistas en los pacientes con VIH según la terapia recibida, predomina las infecciones con el esquema de ATRIPLA sobre las infecciones presentes en los tratados con DTG+TDF+3TC (20.9% vs 40.5%), pero no se determinó significancia estadística al obtener un valor de p mayor a 0.05.



La figura 8, muestra que la tuberculosis predominó en un 20.6% de pacientes, seguido de la candidiasis oral con un 16.4%.





En la figura 9, se muestran las reacciones adversas predominantes en los pacientes que utilizaron Atripla con un 6.6% sobre los que utilizaron DTG+TDF+3TC con un 1.8%, lo cual no tuvo significancia estadística al ser mayor de 0.05.

**Tabla 11 Relación de las categorías de la clasificación del CDC según terapia recibida y el momento de la terapia en pacientes con VIH atendidos en HEALF, 2019-2021**

Categorías	Al Inicio			A los 6 meses			Al año		
	DTG+TDF +3TC	ATRIPLA	Total	DTG+TD F+3TC	ATRIPLA	Total	DTG+TDF +3TC	ATRIPLA	Total
A1	6	5	11	66	86	152	43	77	120
	7.1%	3.7%	5.0%	78.6%	63.2%	69.1%	51.2%	56.6%	54.5%
A2	7	3	10	14	30	44	33	46	79
	8.3%	2.2%	4.5%	16.7%	22.1%	20.0%	39.3%	33.8%	35.9%
A3	23	26	49	4	11	15	4	7	11
	27.4%	19.1%	22.3%	4.8%	8.1%	6.8%	4.8%	5.1%	5.0%
B1	3	7	10	0	4	4	1	0	1
	3.6%	5.1%	4.5%	0.0%	2.9%	1.8%	1.2%	0.0%	0.5%
B2	19	36	55	0	1	1	1	2	3
	22.6%	26.5%	25.0%	0.0%	0.7%	0.5%	1.2%	1.5%	1.4%
B3	23	43	66	0	1	1	1	0	1
	27.4%	31.6%	30.0%	0.0%	0.7%	0.5%	1.2%	0.0%	0.5%
C3	3	16	19	0	3	3	1	4	5
	3.6%	11.8%	8.6%	0.0%	2.2%	1.4%	1.2%	2.9%	2.3%
Total	84	136	220	84	136	220	84	136	220
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Valor de P	<b>0.06</b>			<b>0.06</b>			0.5		

La tabla 11, muestra la relación existe las categorías de la CDC de VIH con la terapia recibida por los pacientes al inicio de terapia, al sexto mes y al año, donde se observa un aumento de pacientes con categorías A1 y disminución de categorías B y C en ambos períodos de tiempo posterior al inicio de la terapia. Existe una diferencia mínima entre los dos esquemas, siendo un poco superior en los pacientes que utilizaban DGT+TDF+3TC. A pesar de esto no se encontró significancia estadística determinada con valor de p mayor a 0.05.

## **XI. Discusión De Resultados**

El presente trabajo fue realizado con el propósito de comparar los resultados inmunológicos y virológicos que se presentan en el paciente posterior al uso de dos esquemas de antirretrovirales donde uno de ellos contiene el Dolutegravir como lo mencionan las últimas recomendaciones dadas por diferentes instituciones dicho medicamento, el cual es actualmente la piedra angular del manejo de pacientes infectados con VIH.

Debido a diferentes condiciones propias del huésped como las mutaciones en co-receptores o las mutaciones del virus, no es posible garantizar el éxito de un esquema de tratamiento estándar en todos los pacientes. En países desarrollados, se comenzó a realizar genotipificación del VIH en la búsqueda de mutaciones asociadas a resistencia en pacientes con falla al tratamiento; actualmente, esta práctica se está expandiendo a pacientes con tratamiento, con el fin de ofrecer un tratamiento "personalizado" desde el inicio y disminuir el riesgo de falla terapéutica, pero la limita su gran costo y disponibilidad.

En países como Nicaragua donde no existen procedimientos de genotipificación del virus, el seguimiento de la patología se hace clínicamente. Es decir, la evolución clínica junto con el seguimiento de carga viral y linfocitos CD4, son las únicas herramientas con las que cuentan los médicos para evaluar la eficacia del tratamiento en este medio.

Los pacientes con tratamiento que acuden a la clínica de infectología del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca reciben tratamientos normatizados y de calidad, este trabajo muestra los resultados benéficos que el Dolutegravir ha estado dando a los pacientes, siendo superior al esquema utilizado anterior conocido como Atripla como referían los estudios internacionales de los últimos años. Las respuestas discordantes se han dado al tratamiento especialmente en los primeros meses de su implementación, esto debido a que no se conocen las implicaciones pronosticas de este tipo de respuesta, en muchos sitios puede interpretarse como un fracaso terapéutico y, por tanto, realizar cambios en el esquema antirretroviral, lo cual implica mayor toxicidad por medicamentos, esquemas más difíciles de administrar con menor adherencia y consumo de recursos limitados.

Este es el primer reporte sobre la frecuencia de respuestas en proceso del éxito en pacientes nicaragüenses infectados con VIH que recibieron Terapia antirretroviral con Dolutegravir como primer esquema. La frecuencia de respuesta al valorar los CD4 fue óptima al primer mes de su implementación, siendo más acentuada en el esquema de Dolutegravir y superior que el esquema Atripla. Dicha frecuencia continuó siendo ascendente en su tendencia, desde unos  $CD4 \geq 500$  con un 16% a un 37.5% al año de tratamiento, tal vez no sea una gran proporción, pero si tiene una tendencia positiva. Este dato mencionado podría deberse al ingreso de nuevos pacientes en el transcurso del tiempo, los cuales van teniendo una proporción más discreta al momento de valorar las diferencias de proporciones cada mes.

Algo similar sucede con el conteo de la carga viral, con una carga viral como “Indetectable” con un 1.9% a convertirse en un 57.7%, siendo superior el porcentaje en los pacientes con el esquema que incluye Dolutegravir, esto concuerda con diversos estudios que han abordado este fármaco en conjunto con lamivudina; estas cifras concuerdan con estudios previos realizados en adultos y niños, aunque han documentado que la respuesta discordante es mucho más frecuente en población pediátrica que la observada en adultos. En un estudio de 2,100 pacientes adultos, con un seguimiento promedio de 44 meses, se encontraron que pacientes con respuestas discordantes de CD4 y carga viral tenían un riesgo menor de progresión clínica que los pacientes con falla terapéutica, pero, aun así, contaban con dos veces más riesgo de muerte o de desarrollar nuevos eventos definitorios de VIH que los pacientes con respuesta óptima (Nicastri et al, 2005).

Un estudio incluyó un total de 5.550 pacientes pertenecientes a 53 cohortes de Europa y América del Norte, todos los participantes tenían un recuento de CD4 por debajo de las 200 células/mm<sup>3</sup> en el momento de inicio del tratamiento antirretroviral y recibieron un seguimiento clínico durante una mediana de 3 años.

La mayoría de los pacientes lograron un aumento de sus recuentos de células CD4 por encima de 200 células/mm<sup>3</sup> después de tres años de haber alcanzado la indetectabilidad de la carga viral, esto concuerda con la tendencia que el tratamiento antirretroviral es observado en los pacientes de este estudio (Engsig et al, 2014).

Entre los factores de riesgo de una respuesta inmunitaria discordante se incluyeron edad avanzada, vía de transmisión del VIH, carga viral superior a 100.000 copias en el inicio del tratamiento, un recuento basal de CD4 bajo, y un intervalo de tiempo más prolongado desde el inicio del tratamiento hasta el momento de alcanzar la indetectabilidad de la carga viral, este último dato no es influyente ya que esta población fue diagnosticada y tratada rápidamente, solo unos casos aislados donde los pacientes pasaron más de 3 meses en recibir tratamiento después de haber sido diagnosticado, e inclusive hay pacientes de años diagnosticados sin el tratamiento.

Este estudio tiene varias limitaciones, en primer lugar, y al igual que en estudios previos similares, el número de pacientes incluidos no es muy grande y compromete el poder estadístico para determinar algunas inferencias; se eligió utilizar el chi cuadrado para prueba de significancia estadística con el propósito de poder comparar los resultados de dos esquemas terapéuticos. Otra limitación es el no contar con seguimiento a largo plazo, ya que el uso del medicamento Dolutegravir es prácticamente nuevo, y cambiaron de esquema recientemente. Se considera que este estudio demuestra la necesidad de estudiar más las implicaciones clínicas y pronósticas de la respuesta con más años de seguimiento, ya que hasta ahora muchas de las recomendaciones en el manejo del VIH provienen de la extrapolación de datos obtenidos en estudios en adultos de otros lados y la limitante de este estudios además de las mencionadas anteriormente es que el esquema ATRIPLA ya no se está empleando como otro esquema de primera línea, por lo tanto limita continuar con el estudio.

Como conclusión se puede mencionar que la respuesta inmunológica y virológica en la población de la clínica de infectología del Hospital Antonio Lenin Fonseca de los pacientes tratados con el esquema Dolutegravir, tenofovir y lamivudina son mejores que aquellos pacientes tratados con otros esquemas como la Atripla en la clínica de infectología del Hospital Escuelas Antonio Lenin Fonseca. A pesar de dicho escenario, la repercusión clínica de la respuesta discordante a la Terapia antirretroviral es aún incierta, se requiere de más estudios para poder llegar a un consenso, con los parámetros utilizados se observa una mayor superioridad estadísticamente significativa, con cambios de categorías de paciente en ambos esquemas. Por el momento se aconseja interpretar con cautela los resultados compatibles

con la respuesta benéfica, y seguir dando seguimiento al abordaje de los pacientes viviendo con el virus tratado con la terapia DGT+TDF+3TC.

## **XII. Conclusiones**

Entre las características sociodemográficas que predominaron se encuentran el grupo de 20 a 35 años, el sexo masculino, la procedencia urbana, la escolaridad primaria y la ocupación de trabajo informal. La edad promedio fue de 37 años.

Las principales combinaciones del tratamiento antirretroviral utilizados en los pacientes en el estudio fueron 136 (61.9%) pacientes tratados con ATRIPLA. Los nuevos casos de pacientes diagnosticados con VIH fueron de 84 casos (38.1%), los cuales iniciaron terapia con DTG+TDF+3TC.

El estado nutricional según el IMC, predominante fue la categoría normal, la comorbilidad presente en los pacientes que predominó fue la anemia y el alcoholismo fue el hábito toxico predominante.

Con respecto al conteo de CD4 en las dos terapias en estudio, se observó un aumento desde el momento inicial hasta al año de los CD4 sobre 500 células, a los 6 meses se observa a 38 pacientes (46%) tratados con DTG versus 30 pacientes (22%) con Atripla siendo estadísticamente significativo.

Con respecto al conteo de la carga viral plasmática se observó una carga viral indetectable a los 6 meses 42 pacientes (50%) tratados con DTG versus 54 (40%) con Atripla ( $p=0.0005$ ) siendo estadísticamente significativo.

El número de fallecimientos, numero de ingresos hospitalarios y reacciones adversas se observaron más en el grupo tratado con ATRIPLA, siendo menos casos en pacientes tratados con DTG+TDF+3TC, lo cual fue estadísticamente significativo. La categoría se modifica con el paso del tiempo a los 6 meses y al año en ambos esquemas, llegando a ser más casos de paciente con categoría A1.

### **XIII. Recomendaciones**

#### **A las autoridades de la clínica y del hospital.**

Mantener el uso de la Dolutegravir combinado con lamivudina y el tenofovir en el manejo de los pacientes con VIH.

Se deben de realizar estudios de mayor peso estadístico tomando de bases estudios como este para poder realizar mayores inferencias en la población y fundamentar los beneficios de las nuevas terapias sobre las terapias convencionales en diferentes momentos.

Continuar con la vigilancia de los CD4 y la carga viral al inicio, al mes, tres meses, seis meses y al año de iniciada la terapia antirretroviral de manera rigurosa.

Promover la adherencia de los pacientes a la clínica con actividades que los involucran a su empoderamiento tales como campañas, capacitaciones, actividades recreativas, entre otras.

Promover el estilo de vida saludable como complemento de la terapia en conjunto con terapia psicológica como apoyo.

## XIV. Referencias Bibliográficas

- Antiviral Agents. (2022). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Boffito, M., Waters, L., Cahn, P., Paredes, R., Koteff, J., Van Wyk, J., Vincent, T., Demarest, J., Adkison, K., & Quercia, R. (2020). Perspectives on the Barrier to Resistance for Dolutegravir + Lamivudine, a Two-Drug Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection. *AIDS research and human retroviruses*, 36(1), 13–18. <https://doi.org/10.1089/AID.2019.0171>
- Cachay E. (2021) Tratamiento farmacológico de la infección por HIV. University of California. School of Medicine. San Diego.
- Cahn, P., Madero, J. S., Arribas, J. R., Antinori, A., Ortiz, R., Clarke, A. E., Hung, C. C., Rockstroh, J. K., Girard, P. M., Sievers, J., Man, C. Y., Urbaityte, R., Brandon, D. J., Underwood, M., Tenorio, A. R., Pappa, K. A., Wynne, B., Gartland, M., Aboud, M., van Wyk, J., ... Smith, K. Y. (2020). Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 83(3), 310–318. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002275>
- Cruciani, M., & Parisi, S. G. (2019). Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 14(9), e0222229. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222229>
- Engsig FN, Zangerle R, Katsarou O, et al. (2014) Long-term mortality in HIV positive individuals virally suppressed for more than three years with incomplete CD4 recovery. *Clin Infect Dis*.
- Ford N, Meintjes G, Vitoria M, Greene G, Chiller T. The evolving role of CD4 cell counts in HIV care. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017; 12:123-8.
- Koenig SP, Dorvil N, De´vieux JG, HedtGauthier BL, Riviere C, Faustin M, et al. (2017) Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for



persons living with HIV: A randomized unblinded trial. *PLoS Med* 14(7): e1002357. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002357>

- Lockman, S., Brummel, S. S., Ziemba, L., Stranix-Chibanda, L., McCarthy, et al. (2020) IMPAACT 2010/VESTED Study Team and Investigators (2021). Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 397(10281), 1276–1292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00314-7)
- Mayer, K. H., & Venkatesh, K. K. (2010). Antiretroviral therapy as HIV prevention: status and prospects. *American journal of public health*, 100(10), 1867–1876. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2009.184796>
- Molina, J. M., Grund, B., Gordin, F., Williams, I., Schechter, M., Losso, M., Law, M., Ekong, E., Mwelase, N., Skoutelis, A., Wiselka, M. J., Vandekerckhove, L., Benfield, T., Munroe, D., Lundgren, J. D., Neaton, J. D., & INSIGHT START study group (2018). Which HIV-infected adults with high CD4 T-cell counts benefit most from immediate initiation of antiretroviral therapy? A post-hoc subgroup analysis of the START trial. *The lancet. HIV*, 5(4), e172–e180. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30003-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30003-1)
- OMS, 2020. WHO publishes new Consolidated HIV guidelines for prevention, treatment, service delivery & monitoring.
- Paton, N. I., Musaaazi, J., Kityo, C., Walimbwa, S., Hoppe, A., Balyegisawa, A., Asienzo, J., Kaimal, A., Mirembe, Castelnuovo, B., Kiragga, A., Kambugu, A., & NADIA Trial Team (2022). Efficacy and safety of dolutegravir or darunavir in combination with lamivudine plus either zidovudine or tenofovir for second-line treatment of HIV infection (NADIA): week 96 results from a prospective, multicentre, open-label, factorial, randomised, non-inferiority trial. *The lancet. HIV*, 9(6), e381–e393. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(22\)00092-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00092-3)
- Robles M. (2021) Eficacia y seguridad del tratamiento antirretroviral en pacientes VIH/SIDA del municipio Rafael Freyre. Enero 2020 – julio 2021. Universidad De Ciencias Médicas De Holguín Facultad De Ciencias Médicas “Mariana Grajales Coello” Policlínico Con Servicio De Hospitalización “Mario Muñoz Monroy”.

- Rivas (2017). Inicio de terapia antirretroviral de manera rápida en personas con diagnóstico reciente de VIH durante el 2018 en comparación con una cohorte histórica de personas con VIH que iniciaron tratamiento universal durante el 2017 en la clínica de atención integral en el HEALF. Tesis para optar al título de especialista en Medicina Interna. UNAN, Managua.
- Rolle, C. P., Berhe, M., Singh, T., Ortiz, R., Wurapa, A., Ramgopal, M., Leone, P. A., Matthews, J. E., Dalessandro, M., Underwood, M. R., Angelis, K., Wynne, B. R., Merrill, D., Nguyen, C., van Wyk, J., & Zolopa, A. R. (2021). Dolutegravir/lamivudine as a first-line regimen in a test-and-treat setting for newly diagnosed people living with HIV. *AIDS (London, England)*, 35(12), 1957–1965. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002979>
- Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyoni C, Mongwenyana C, Maletse G, et al. (2016) Initiating Antiretroviral Therapy for HIV at a Patient’s First Clinic Visit: The RapIT Randomized Controlled Trial. *PLoS Med* 13 (5): e1002015. doi:10.1371/journal.pmed.1002015 PMID: 27163694
- Scarsi, K. K., Havens, J. P., Podany, A. T., Avedissian, S. N., & Fletcher, C. V. (2020). HIV-1 Integrase Inhibitors: A Comparative Review of Efficacy and Safety. *Drugs*, 80(16), 1649–1676. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01379-9>
- Silva, B. F., Peixoto, G., da Luz, S. R., de Moraes, S., & Peres, S. B. (2019). Adverse effects of chronic treatment with the Main subclasses of highly active antiretroviral therapy: a systematic review. *HIV medicine*, 20(7), 429–438. <https://doi.org/10.1111/hiv.12733>
- Tercero M. (2016). Situación virológica - inmunológica y causas de falla virológica en pacientes con vih/sida en TARRA en el hospital “Antonio Lenin Fonseca” de enero 2009 a noviembre 2014. Tesis para optar al título de especialista en medicina interna.
- UNAIDS. (2018) update on the global AIDS epidemic. Available at: <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2018j>. Accessed October 1, 2022.
- Van Wyk, J., Ajana, F., Bisshop, F., De Wit, S., Osiyemi, O., Portilla Sogorb, J., Routy, J. P., Wyen, C., Ait-Khaled, M., Nascimento, M. C., Pappa, K. A.. (2020). Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs

Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(8), 1920–1929. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1243>

- Wright, J., Tenorio, A. R., Wynne, B., Aboud, M., Gartland, M. J., & Smith, K. Y. (2020). Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(8), 1920–1929. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1243>
- Zamora, F. J., Dowers, E., Yasin, F., & Ogbuagu, O. (2019). Dolutegravir And Lamivudine Combination For The Treatment Of HIV-1 Infection. *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)*, 11, 255–263. <https://doi.org/10.2147/HIV.S216067>
- Zoufaly, A., an der Heiden, M., Kollan, C., Bogner, J. R., Fätkenheuer, G., Wasmuth, J. C., Stoll, M., Hamouda, O., van Lunzen, J., & ClinSurv Study Group (2011). Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases*, 203(3), 364–371. <https://doi.org/10.1093/jinfdis/jiq055>

## XV. Anexos

### Instrumento de recolección de datos

No de ficha \_\_\_\_\_ Expediente \_\_\_\_\_

#### 1.- Características sociodemográficas

- a) Edad \_\_\_\_\_ b) Sexo: femenino \_\_\_ masculino \_\_\_\_\_  
 c) Procedencia: rural \_\_\_\_\_ urbana \_\_\_\_\_  
 d) Escolaridad: analfabeta \_\_\_ primaria \_\_\_ Secundaria \_\_\_ Superior \_\_\_  
 e) Ocupación: obrero \_\_\_ profesional \_\_\_ comerciante \_\_\_ ama de casa \_\_\_  
 desempleado \_\_\_ trabajo informal \_\_\_ jubilado \_\_\_\_\_

#### 2.- Terapia antirretroviral implementada (marcar el tipo de paciente):

Tiempo de diagnóstico de PVVS \_\_\_\_\_: meses \_\_\_ años \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de terapia: \_\_\_\_\_

a) Combinación 1: \_\_\_\_\_ Tiempo de uso \_\_\_ meses

b) Combinación 2 \_\_\_\_\_ Tiempo de uso \_\_\_ meses

c.1) Tiempo transcurrido desde la terapia inicial al cambio \_\_\_\_\_ (meses).

c.2) Tiempo transcurrido desde el cambio de terapia hasta el 1 año \_\_\_\_\_ (meses).

Otro tratamiento agregado \_\_\_\_\_

#### 3. Exámenes de laboratorio

Parámetro	Inicial al tratamiento	Al año de tratamiento	Al cambio de terapia
CD4:			
Carga viral:			

#### 4. Evolución clínica del paciente tratado:

- a) Fallecimiento al año: Si \_\_\_ No \_\_\_ b) Causa de fallecimiento \_\_\_\_\_  
 c) Ingresos hospitalarios: Si \_\_\_, cuantos \_\_\_ No \_\_\_. Causa de ingreso \_\_\_\_\_  
 d) Infecciones oportunistas: TB diseminada \_\_\_ Criptococosis \_\_\_ Histoplasmosis \_\_\_  
 Toxoplasmosis \_\_\_ Herpes \_\_\_ Neumonía jirovechi \_\_\_ Candidiasis bucal \_\_\_ Sarcoma de  
 Kaposi \_\_\_ Citomegalovirus \_\_\_ Virus del papiloma humano \_\_\_ Sífilis \_\_\_ Linfoma \_\_\_  
 Chagoma \_\_\_ Otro \_\_\_\_\_  
 e) Reacciones adversas: iniciales \_\_\_ al cambio \_\_\_ no reportadas \_\_\_\_\_

f) Tipo de reacción: rash\_\_\_ Edema\_\_\_ vómitos\_\_\_ diarrea\_\_\_ dolor abdominal\_\_\_  
Hepatotoxicidad\_\_\_ Cambio de coloración\_\_\_ Mareos\_\_\_ cefalea\_\_\_ astenia\_\_\_

**5.- Parámetros antropométricos**

Peso\_\_\_ talla\_\_\_ IMC\_\_\_ Estado nutricional: desnutrido\_\_\_ normal\_\_\_ sobrepeso\_\_\_  
obesidad\_\_\_

**6. Comorbilidades y hábitos tóxicos**

HTA\_\_\_ Cáncer\_\_\_ DM\_\_\_ ERC\_\_\_ Epilepsia\_\_\_ Anemia\_\_\_ Ninguna\_\_\_

Hábitos tóxicos: tabaquismo\_\_\_ alcoholismo\_\_\_ Drogas\_\_\_\_\_

Hábitos tóxicos: tabaquismo\_\_\_ alcoholismo\_\_\_

drogas\_\_\_\_\_