



Universidad NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
UNAN-MANAGUA

Facultad de ciencias médicas

HOSPITAL ESCUELA DR. ROBERTO CALDERÓN G.



Respuesta clínica e inmunoviológica a la terapia antirretroviral combinada al año en una cohorte de pacientes con diagnóstico de VIH atendidos en el hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez en el periodo enero-diciembre 2015.

Informe final de tesis monográfica para optar al título de  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Autora: Dra. Geisel Judith Rodríguez Roque residente de tercer año.

Tutor clínico y: Dr. Carlos Quant Durán

Metodológico: Internista –Infectólogo

Managua 6 de febrero del 2017



## Resumen

La terapia antirretroviral combinada ha demostrado aumentar la sobrevivencia de los pacientes hasta en 35 a 45 años, aumentando conteo de CD4 y suprimiendo la carga viral.<sup>16</sup>

**Objetivo:** Evaluar la respuesta clínica e inmunoviológica a un año de iniciada la terapia antirretroviral. **Material y método:** Se realizó 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 inmunoviológica. **Resultado:** La 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%). **Conclusión:** Los datos sugieren que la TARC incidió de forma positiva al aumentar el conteo de CD4, con disminución de carga viral. La mortalidad está asociada a la presencia de CD4 menores de 200 cel/ul al momento del diagnóstico y a una o más infecciones oportunistas así como carga viral mayor de 100,000 cop/ul.



## Dedicatoria

A Dios por estar en cada paso conmigo.

    Mi padre a quien debo lo que soy.

A mi hija que me impulsa cada día a luchar.



## Agradecimiento

A mis maestros por su orientación durante estos años

A mis compañeros por ser parte de

Mi formación profesional.



Índice.....	6
Introducción.....	7-8
Antecedentes.....	9-10
Justificación.....	11
Planteamiento del problema.....	12
Objetivos.....	13
Marco teórico.....	14-31
Diseño metodológico.....	32-35
Resultados.....	36-38
Análisis y discusión de resultados.....	39-40
Conclusiones.....	41
Recomendaciones.....	42
Bibliografía.....	43-44
Anexos.....	45-59



## Introducción

La infección-enfermedad por VIH/SIDA es una afección crónica transmisible de tipo progresiva de causa viral que infecta las células con receptor CD4, en especial a los linfocitos CD4 y los monocitos-macrófagos, lo cual trae como consecuencia una depleción lenta y progresiva de dichos linfocitos; su disminución trastornará las respuestas inmunológicas y aumentará la susceptibilidad del huésped a infecciones oportunistas y neoplasias.<sup>1</sup>

Desde 1996 la llegada de los medicamentos antirretrovirales hizo posible la realización de combinaciones potentes, que ha dado lugar a enormes beneficios para el cuidado de la salud<sup>1</sup>.

Los principales objetivos de la terapia antirretroviral son reducir la morbilidad y la mortalidad asociada al VIH, restaurar y preservar la función inmune, prevenir los efectos nocivos de la replicación viral en las posibles condiciones comórbidas existentes y prevenir la transmisión del VIH<sup>2</sup>.

Según el estudio ART CC con una cohorte de 37 496 encontró que la mayoría de los pacientes (85,7% [IC del 95%, 85,2% -86,3%]) que inició TAR con un recuento de CD4 <200 células / l sobreviven 5 años.<sup>3</sup>

El estudio START (acrónimo de Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment) ha demostrado que las personas con VIH que inician el tratamiento antirretroviral de manera temprana –cuando sus recuentos de células CD4 se sitúan por encima de 500 células/mm<sup>3</sup>–con respecto a los pacientes que comienzan a tomar la terapia cuando sus recuentos alcanzan el umbral de CD4 de 350 células/mm<sup>3</sup>. Tienen una disminución del riesgo de un 53% de desarrollar enfermedades graves no relacionadas al SIDA o morir entre las personas que iniciaron el tratamiento de forma inmediata. Por lo que respecta a las enfermedades asociadas al SIDA, la reducción del riesgo fue todavía más pronunciada del 70%.<sup>4</sup>



El estudio TEMPRANO encontró que el inicio temprano de la terapia antirretroviral (CD4 menores de 800 cel/ul) y 6 meses de Isoniazida con respecto a los de inicio tardío (menos de 500 cel/ul) tienen un riesgo de enfermedad grave relacionada con el VIH que fue de un 44% menor y un riesgo de muerte por cualquier causa que era 35% más bajo.<sup>5</sup>

La respuesta a la terapia antirretroviral se valora a través de la cuantificación periódica de la carga viral valorando así la supresión virológica, de esta se derivara la recuperación del sistema inmune valorándose la cuantía de los CD4 sin olvidar el fenómeno de la discordancia inmuno-virológica, ambos aspectos tendrán efectos en las diferentes variables clínicas tales como presencia o ausencia de infecciones oportunistas y cáncer relacionados a la inmunodepresión, muerte y sobrevida.<sup>6</sup>

Según el estudio clínico de (T.B Campbell y col.), aproximadamente el 80% de pacientes infectados con VIH pasan a carga viral indetectables a los 6 meses de iniciada la TARC, los pacientes generalmente presentan un incremento de los CD4 durante los primeros 2 años de la terapia seguido por un pequeño pero consistente incremento por tres a cinco años. Algunos estudios demuestran que el incremento de los CD4 persiste hasta los 7 a 10 años.<sup>7</sup>

La terapia antirretroviral debe recomendarse en todos los pacientes con infección aguda por VIH, independientemente de los síntomas, su gravedad, o su duración (A-II) y debe iniciarse tan pronto como sea posible para obtener el máximo beneficio y en general debe ofrecerse a todos los pacientes recientemente infectados.<sup>8</sup>



### Antecedentes

Los beneficios de la terapia antirretroviral moderna están ampliamente documentados a nivel internacional y nacional.<sup>13</sup>

El estudio TAHOD de cohortes de colaboración entre los 18 sitios de la región de Asia y el Pacífico con 4699 pacientes encontró que después de la iniciación de la TARC la pendiente media de CD4 puede seguir aumentando incluso cuando la carga viral del VIH concurrente es detectable.<sup>9</sup>

La carga viral (CV) necesitaba disminuir a un nivel inferior para mantener una elevación de CD4 más allá de los 2 años del inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARC).<sup>9</sup>

Según el estudio ART CC (antirretroviral therapy-cohort-collaboration)<sup>4</sup> de 18 cohortes europeas y norteamericanas el recuento de CD4 al inicio de la TARC está fuertemente asociado a la supervivencia a corto plazo, después de sobrevivir a los 5 años con la TARC la mortalidad de los pacientes que iniciaron con bajo recuento de CD4 converge con los que inician con CD4 intermedios o altos.<sup>4</sup>

Según la cohorte de CCASA.net con 8400 participantes de centro y Suramérica la mortalidad a los 5 años de iniciar TARC es del 10%, la media de CD4 entre los que fallecieron era de 50 cel/ul, la incidencia acumulativa de la falla virológica es de 0.52 (95% CI 0.48 a 0.57).<sup>10</sup>

El estudio realizado en la provincia de Cienfuegos Cuba en el año 2007 se encontró que:



Padecieron de infecciones oportunistas menores 76,5 % y 32,4 % enfermó por alguna oportunista mayor antes de la TARVAE, Posterior a esta, las frecuencias se redujeron a 20,6 y 11,8 %, respectivamente. <sup>11</sup>

El recuento medio de LTCD4+ al inicio de la TARVAE fue 196 células/mm<sup>3</sup>, y superó las 400 células en el resto de las mediciones. De una media de CVP de 15 251 copias/ml al año de la terapia, disminuyó a 8,048 copias a los 2 años.<sup>11</sup>

Solo 10 casos requirieron hospitalización después de la TARVAE (29,4 %). La adherencia a la terapia superó 80 % y se correlacionó con la restauración inmunológica. La supervivencia al año fue de 100 %.<sup>11</sup>

Se realizó un estudio limitado metodológicamente en el hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez impacto de la TAR en la mortalidad de los pacientes con diagnóstico VIH SIDA en el periodo 2009 al año 2010 en el que se dio seguimiento a una cohorte durante doce meses posterior al cumplimiento de 6 meses con terapia antiretroviral encontrándose que quienes recibieron TAR tienen 8.2 veces más probabilidad de no morir a los doce meses. No se encontró que el uso de TAR tuviera incidencia sobre la morbilidad ya que este parámetro no alcanzo significancia estadística.<sup>12</sup>



## Justificación

El interés de dicho estudio parte de la necesidad de describir la respuesta clínica e inmunoviológica de los pacientes atendidos en nuestra unidad para conocer ¿cuál es el punto de partida al momento del diagnóstico de VIH? en los pacientes atendidos en nuestra unidad así como valorar la evolución clínica al incorporar TARC determinando la mejoría clínica a través de prevalencias incidencias y proporciones de eventos de categoría 1, 2 y 3 según CDC e identificar factores asociados a las diferentes respuestas sirviendo de bases para futuros estudios analíticos de asociación de causalidad.



## Planteamiento del problema

¿Cuál es la respuesta clínica e inmunoviológica a la terapia antiretroviral combinada al año en una cohorte de pacientes con diagnóstico de VIH atendidos en el hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez del 1 de enero al 31 de diciembre 2015?



## Objetivos

Objetivo general:

1. Evaluar la respuesta clínica e inmunoviroológica a un año de iniciada la terapia antirretroviral combinada en el área y población de estudio.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar las principales variables sociodemográficas de la población en estudio.
2. Describir la respuesta clínica a la terapia antirretroviral combinada a un año en la población de estudio.
3. Conocer el conteo de CD4 previo al inicio de terapia antirretroviral combinada y su evolución al año del tratamiento en la población de estudio.
4. Determinar la modificación en la carga viral de los pacientes en estudio al año de iniciar la terapia antirretroviral combinada.



## Marco teórico

La infección-enfermedad por VIH/SIDA es una afección crónica transmisible de tipo progresivo y causa viral que infecta a las células con receptor CD4.<sup>13</sup>

Según las estimaciones globales existen alrededor de 35 millones de personas que viven con el VIH, la epidemia del VIH / SIDA sigue siendo uno de los retos más apremiantes del mundo. En la última década, se ha producido un notable avance en el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), con más opciones terapéuticas, medicamentos más seguros y mejor tolerados con regímenes de dosificación más simples.<sup>13</sup>

Esto ha facilitado un cambio hacia un inicio más temprano de la terapia antirretroviral para promover la restauración inmune y prevenir la morbilidad relacionada con el SIDA, así como la mortalidad prematura. Más recientemente, la capacidad de la terapia antirretroviral para prevenir la transmisión del VIH ha alimentado el entusiasmo por la aplicación del tratamiento del VIH como programas de prevención para controlar la pandemia del VIH / SIDA.<sup>13</sup>

El inicio temprano de la terapia antirretroviral ha demostrado tener un efecto beneficioso consistente en la morbilidad y la mortalidad.

Desde que se inició a utilizar la TARC ha disminuido de forma significativa el número de infecciones oportunistas aunque estas siguen siendo una preocupación importante para los pacientes con VIH sobre todos en aquellos con inmunodepresión sustancial.<sup>14</sup>

En el verano de 2014, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH / SIDA (ONUSIDA) dio a conocer un nuevo objetivo para la terapia antirretroviral combinada antirretroviral para llevar a cabo en 2020, pidiendo que el 90% de los individuos infectados en el mundo por el VIH sean diagnosticados, que el 90% de



las personas diagnosticadas reciban terapia antirretroviral combinada y el 90% de las personas en TARC deben lograr la supresión viral sostenida. <sup>14</sup>

Se espera que el objetivo 90-90-90 cambie dramáticamente el curso de la pandemia del VIH / SIDA, transformándola en una condición endémica esporádica en 2030.<sup>14</sup>

En Nicaragua las mayores incidencias de casos reportados en el año 2012 se presentan en Managua (37 casos por 100,000 habitantes) en Chinandega (28.6) y en la RAAN(14) seguido por el resto del país (8.3), la tasa de incidencia en mujeres aumento 11.5 veces con respecto a la tasa de aumento en varones que fue de 5 veces.<sup>15</sup>

La tasa estandarizada de mortalidad aumento más de seis veces en hombres y cuatro veces en mujeres, del año 2000 al 2012. El aumento es parecido al que se observa en casos de infección por el VIH, las tasas mayores se observan en hombres, en Managua, Chinandega y Masaya.<sup>15</sup>

### **Terapia antiretroviral combinada**

Según el Resumen Ejecutivo del Documento de Consenso Plan de GESIDA / Nacional del SIDA en el tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (Actualizado en enero de 2016)<sup>16</sup>

Se recomienda tratamiento antirretroviral (TAR) a todos los pacientes con infección por VIH-1. El objetivo del TAR es lograr una carga viral plasmática (CVP) indetectable.<sup>16</sup>



La base subyacente que permite a las personas que toman TARC la reducción de infecciones oportunistas es el restablecimiento gradual de las funciones inmunológicas incluyendo el incremento en el número de CD4.<sup>16</sup>

Existen dos fases de recuperación de células CD4, la primera fase está caracterizada por incrementos rápidos de los linfocitos CD4 en sangre periférica resultante de la distribución de las células CD4 de memoria de los nódulos linfáticos a la corriente sanguínea, este cambio tiene lugar durante los primeros seis meses del restablecimiento inmunológico. La segunda fase ocurre más tarde y con menor rapidez y consiste en una producción de nuevos linfocitos CD4 vírgenes, sin embargo se ha demostrado que durante las primera dos semanas de iniciar el tratamiento existe un aumento de células con fenotipo virgen, atribuyéndose este incremento al fenómeno de redistribución, además con el uso de la TARC se consigue una disminución de la replicación del VIH a niveles indetectables.<sup>13</sup>

Cuando iniciar la TARC es una pregunta ya respondida el estudio START (acrónimo de Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment) es un ensayo clínico de gran tamaño, prospectivo y de distribución aleatoria que se diseñó para responder de forma adecuada a la pregunta de cuándo es mejor empezar el tratamiento antirretroviral START ha hallado que las personas con VIH que inician el tratamiento antirretroviral de manera temprana –cuando sus recuentos de células CD4 se sitúan por encima de 500 células/mm<sup>3</sup> tienen un riesgo considerablemente menor de desarrollar enfermedades graves asociadas a sida y no relacionadas con sida que los pacientes que comienzan a tomar la terapia cuando sus recuentos alcanzan el umbral de CD4 de 350 células/mm.<sup>17</sup>

Esto equivale a una disminución del riesgo de un 53% de desarrollar enfermedades graves no relacionadas a sida o morir entre las personas que iniciaron el tratamiento de forma inmediata. Por lo que respecta a las



enfermedades asociadas a sida, la reducción del riesgo fue todavía más pronunciada, 70%.<sup>17</sup>

La TAR inicial debe ser una combinación de 3 fármacos, que incluya 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y otro de distinta familia. Cuatro de las pautas recomendadas, todas las cuales tienen un inhibidor de la integrasa (INI) como tercer fármaco, se consideran preferentes, y otras 6, basadas en un ITIAN, un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN) o un inhibidor de la proteasa potenciado con cobicistat o ritonavir (IP/COBI, IP/r), como alternativas.<sup>16</sup>

## **Tipos de TARC**

### **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.<sup>16</sup>

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.<sup>16</sup>



Cuadro1. Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos.

Fármaco	Presentación	Dosis	Efectos adversos
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.<sup>13</sup>

Cuadro 2. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Fármaco	Presentación	Dosis	Efectos secundarios
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 y náuseas
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.<sup>16</sup>

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.<sup>16</sup>

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.<sup>16</sup>

Se define como falla inmunológica a la imposibilidad de alcanzar CD4 mayores a 200 cel/ul a pesar de una adecuada supresión viral.<sup>16</sup>

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 al presencia de dos confirmaciones de carga viral mayor de 50 copias a las 24 semanas de iniciada la terapia.<sup>16</sup>

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.<sup>16</sup>

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 TARC así como la realización de pruebas de resistencia viral.<sup>18</sup>

La respuesta inmunoviroológica 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.<sup>19</sup>

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 a 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.<sup>16</sup>

Efectos adversos han sido reportados para todos los antiretrovirales disponibles, constituyen la principal causa de falta de adherencia a TAR y son más importantes que el fracaso virológico como motivo de suspensión o cambio de tratamiento.

Se observa principalmente en los primeros meses de tratamiento. Las principales toxicidades causantes de suspensión de tratamiento son la toxicidad hematológica, rash cutáneo y toxicidad gastrointestinal Factores como género,



medicamentos concomitantes, abuso de alcohol o coinfección con virus hepatitis predisponen a ciertas toxicidades; las mujeres son más susceptibles a la toxicidad hematológica, hepática, cutánea y mitocondrial; los pacientes con abuso de alcohol o coinfección con virus hepatitis son más susceptibles a toxicidad hepática. También deben considerarse las interacciones entre ARV y con otras drogas como factores favorecedores de toxicidad.<sup>13</sup>

Reacciones de hipersensibilidad: Prácticamente todos los antiretrovirales pueden asociarse a reacciones de hipersensibilidad, sin embargo los ITIANN y el ITIN Abacavir son lo que con mayor frecuencia producen este efecto adverso.<sup>13</sup>

Dentro de los ITIANN Nevirapina y con menor frecuencia Efavirenz, pueden producir reacciones de hipersensibilidad cutáneas. Rara vez producen un síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Cuando aparece rash cutáneo por Efavirenz o Nevirapina, si éste es leve, se puede intentar manejo con antihistamínicos H1, pero si persiste o progresa, se debe suspender la droga. La mayoría de los pacientes que desarrollan rash cutáneo con Nevirapina no lo hacen con Efavirenz, por lo que puede intentarse este cambio, pero no se recomienda probar NVP cuando ocurrió rash cutáneo con EFV.<sup>13</sup>

Es un cuadro sistémico y grave que aparece como promedio a los 9 días del inicio de la droga y que se caracteriza por la aparición de fiebre, rash cutáneo, náuseas, vómitos, mialgias, diarrea, dolor abdominal y si no es reconocido y tratado a tiempo puede evolucionar al shock, distress respiratorio y eventualmente la muerte. Se asocia con la presencia del HLA B\* 5701, por lo que se recomienda su determinación antes de iniciar Abacavir. Pacientes sin HLA B\* 5701 no tienen riesgo de presentar esta reacción.<sup>13</sup>

En pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad, la re-exposición desencadena el cuadro de inmediato y puede producir la muerte. Se



han descrito reacciones de hipersensibilidad con mucha menor frecuencia con APV, FPV, DRV, AZT, ddl, IDV, LPV/r y ATV.<sup>13</sup>

Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP):

Efectos sobre SNC: El uso del ITIANN Efavirenz se asocia en más del 50 % de los casos con la aparición de somnolencia, insomnio, sueños vívidos, mareos, alteración de la capacidad de concentración y ocasionalmente síntomas depresivos, alucinaciones o agravación de cuadros psiquiátricos pre-existentes.<sup>13</sup>

Los síntomas aparecen dentro de los primeros días desde el inicio de EFV y en la mayoría de los casos se atenúan o desaparecen dentro de 2 a 4 semanas. Los pacientes con mayor riesgo de presentarlos son aquellos con patología psiquiátrica de base o de raza negra. Se recomienda tomar la droga al momento acostarse y con estómago vacío lo que disminuye las concentraciones de la droga en plasma y SNC. Muy rara vez es necesario cambiar EFV por esta causa.<sup>13</sup>

Efectos sobre SNP: El uso de d4T y con menor frecuencia de ddl se puede asociar con la aparición de una polineuropatía periférica que aparece semanas a meses luego del inicio de TAR y que se manifiesta por adormecimiento y parestesias de pies pudiendo evolucionar a neuropatía dolorosa de pies y pantorrillas. Rara vez se comprometen extremidades superiores, puede ser muy invalidante y en ocasiones irreversible. Los factores de riesgo más importantes son neuropatía preexistente e infección avanzada por VIH. El tratamiento incluye el reemplazo de la droga causal por un ARV sin riesgo de toxicidad mitocondrial y el uso de tratamiento farmacológico con Gabapentina, Amitriptilina, Pregabalina y/o analgésicos.<sup>13</sup>

Hepatotoxicidad: Se ha descrito en relación al uso de Nevirapina, Estavudina y varios IP incluyendo DRV y Ritonavir. Varios otros ARV pueden producir aumento



asintomático de transaminasas o bilirrubina indirecta como en el caso de IDV y ATV. El cuadro más grave es la Insuficiencia hepática aguda asociada a Nevirapina que se presenta con mucho mayor frecuencia en mujeres con recuentos de CD4 antes del inicio de NVP mayores a 250 cél/mm<sup>3</sup> (11% versus 0.9% con recuentos < 250 cél/mm<sup>3</sup>) o en hombres con recuentos de CD4 > 400 cél/mm<sup>3</sup> (6.3% versus 2.3 % con recuentos < 400 cél/mm<sup>3</sup>).<sup>13</sup>

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de náuseas, vómitos, mialgias, dolor abdominal, rash cutáneo en el 50 % de los casos y puede progresar a insuficiencia hepática fulminante con encefalopatía.<sup>13</sup>

Dislipidemia: Todos los inhibidores de proteasa con la excepción de ATV y los ITR (ITIN e ITIANN), excepto Tenofovir y Nevirapina, pueden producir elevación de niveles de lípidos séricos. Los IP se asocian con aumento de colesterol total y LDL y de triglicéridos.<sup>13</sup>

Los inhibidores de la transcriptasa reversa producen predominantemente hipertrigliceridemia. El factor de riesgo conocido más importante es la presencia de dislipidemia antes del inicio de TAR. Cuando se observa esta complicación, se debe evaluar e intentar modificar los factores de riesgo cardiovascular. Se debe efectuar modificaciones en el estilo de vida por medio de dieta, ejercicio y suspensión de tabaquismo cuando existe. Si no se logran cambios significativos en el nivel de lípidos, se debe adicionar terapia farmacológica. Si el riesgo cardiovascular es elevado o el manejo de la dislipidemia es difícil se debe considerar el cambio a ARV que no produzcan dislipidemia.<sup>13</sup>

En el caso en que predomine la hipercolesterolemia, se debe utilizar estatinas como Atorvastatina, Pravastatina o Rosuvastatina. No se debe utilizar Lovastatina ni Simvastatina, porque los niveles plasmáticos de estos se elevan en forma considerable al utilizarlos en combinación con IP. Si no hay respuesta satisfactoria



a estatinas, se debe considerar el uso de Ezetimibe y Acido Nicotínico. Si lo que predomina es la hipertrigliceridemia, se debe utilizar fibratos como Gemfibrozilo o Fenofibrato.<sup>13</sup>

Cuando se inician estas drogas se debe controlar la respuesta al tratamiento dentro de las próximas 4-8 semanas con estudio de lípidos, pruebas hepáticas y niveles de CPK por el riesgo de rabdomiolisis asociado a estas drogas.<sup>13</sup>

Resistencia insulinita/ diabetes mellitus: Los inhibidores de proteasa se han asociado con el desarrollo de intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus (DM). El factor de riesgo más importante es la presencia de hiperglicemia basal o historia familiar de DM. Se presenta luego de semanas o meses del inicio de TAR.<sup>13</sup>

Se manifiesta por los síntomas clásicos de la DM (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso) y se trata con dieta, ejercicio y terapia farmacológica cuando no hay respuesta a las medidas antes mencionadas. Se utiliza en primer lugar Metformina y si no hay respuesta se puede adicionar sulfonilureas o eventualmente cambiar a Insulina si es necesario. También se puede considerar el cambio de IP a ITIANN, como tercera droga del esquema antiretroviral.<sup>13</sup>

Redistribución de tejido graso: La alteración más frecuente es la pérdida de tejido graso o lipoatrofia asociado al uso de los INTR d4T, ddl y con menos frecuencia AZT. Afecta al tejido adiposo de la cara, región temporal, extremidades y glúteos. Se presenta meses después del inicio de TAR. Lamivudina, Abacavir y Tenofovir no se asocian con esta complicación. El manejo incluye cambio a drogas que no producen esta complicación como ABC o TDF. No existen tratamientos farmacológicos efectivos para esta complicación. Si existe disponibilidad se pueden efectuar procedimientos cosméticos que consisten en la inyección de polímeros en las áreas de lipoatrofia.<sup>13</sup>



Con menos frecuencia puede aparecer acumulación de grasa en la región dorso cervical y en mamas con el uso de d4T. El uso de IP se ha asociado con lipoacumulación visceral abdominal, pero existen dudas del rol patogénico de éstos versus lo que se ha denominado la “vuelta a la normalidad” de estos pacientes que reciben TAR exitosa y se comportan como la población general de la misma edad y sexo.<sup>13</sup>

En este caso se debe indicar dieta y ejercicio y tratar los factores de riesgo cardiovascular que se identifiquen.<sup>13</sup>

Acidosis láctica: Es consecuencia de toxicidad mitocondrial grave, debida a la inhibición de la DNA polimerasa gama mitocondrial por acción de ITIN, especialmente d4T, ddl y mucho menos frecuentemente AZT. Se asocia con esteatosis hepática y ocasionalmente con pancreatitis aguda. Se presenta meses después del inicio de TAR y se manifiesta por náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga y baja de peso y puede evolucionar a un cuadro más grave con taquicardia, taquipnea, hiperventilación, ictericia, compromiso de conciencia y finalmente falla multiorgánica. Del punto de vista de laboratorio, existe aumento de niveles de lactato > 5 mmol/L, pH arterial y niveles de bicarbonato bajos, aumento de anión gap, enzimas hepáticas y bilirrubina y de amilasas y lipasa en pacientes con pancreatitis. Tiene una mortalidad de hasta un 50 %.<sup>13</sup>

Las drogas ARV o combinaciones más frecuentemente asociadas con este efecto son d4T+ddl > d4T> AZT> ddl. Ante la sospecha o confirmación diagnóstica del cuadro se debe ingresar al paciente a una Unidad de Cuidados Intensivos para manejo y utilizar Tiamina y/o Riboflavina IV que pueden acelerar la recuperación del cuadro. Para evitar esta complicación no se debe utilizar como esquema ARV la combinación de ddl+d4T y se debe evitar el uso de d4T cuando existan otras opciones. No se recomienda la monitorización rutinaria de niveles de lactato luego del inicio de TAR.<sup>16</sup>



Raramente en pacientes que reciben d4T, puede ocurrir un cuadro de acidosis láctica junto con debilidad neuromuscular ascendente que remeda a un síndrome de Guillain-Barré y que requiere suspensión inmediata de este ARV y medidas de apoyo similares a las mencionadas en el párrafo anterior.

TARC en situaciones especiales.<sup>13</sup>

### Coinfección VIH Hepatitis B

En pacientes con coinfección VIH/ VHB que cumplen criterios de inicio de TAR, el esquema de tratamiento debe incluir 2 ARV activos contra virus hepatitis (TDF/ FTC), independiente de la presencia de criterios de inicio de tratamiento de VHB. Se debe efectuar monitoreo frecuente de pruebas hepáticas (Nivel de evidencia: AIII).<sup>13</sup>

Los pacientes coinfectados en TAR exitosa que incluye 3TC sin otro antiviral activo contra VHB deben cambiar el otro INTIN a TDF (Nivel de evidencia: AIII)

En pacientes que sólo requieran tratamiento de la infección por VHB, igualmente se debe considerar el inicio de TAR con 3 drogas activas contra VIH, incluyendo aquellas que se requieren para el tratamiento de VHB (Nivel de evidencia: BIII). No se recomienda el tratamiento de VHB con Peginterferon, Adefovir o Entecavir exclusivos (Nivel de evidencia: DIII).<sup>13</sup>

El tratamiento de la hepatitis B, una vez iniciado, debe ser mantenido en forma indefinida, excepto en los casos en que logre seroconversión de antígeno e (Nivel de evidencia. AI).<sup>13</sup>

Los ARV con acción mixta deben mantenerse aunque estén fracasando contra VIH. Los ajustes requeridos a la TAR por fracaso virológico VIH deben considerar



siempre la mantención de 2 drogas activas contra VHB si no ha habido seroconversión (Nivel de evidencia: AI).<sup>13</sup>

En pacientes coinfectados con VHC que reciben Ribavirina, debe evitarse el uso de ddl, d4T y AZT. Abacavir puede usarse con cautela (Nivel de evidencia: DII). Se recomienda la combinación TDF/ FTC o TDF/ 3TC en el tratamiento antirretroviral de estos pacientes (Nivel de evidencia: BII).<sup>13</sup>

### Nefropatía asociada a VIH

Las alteraciones renales en pacientes infectados por VIH son relativamente frecuentes y pueden deberse a múltiples causas que incluyen drogadicción endovenosa, coexistencia con otras patologías infecciosas como endocarditis, sífilis, hepatitis B, comorbilidades crónicas como hipertensión arterial y diabetes mellitus, nefrotoxicidad medicamentosa por aminoglucósidos.<sup>13</sup>

Tenofovir o Indinavir, entre otros. La nefropatía asociada a VIH (NAVIH), patología específica relacionada a la infección por VIH es causa principal de insuficiencia renal crónica en pacientes VIH con ascendencia africana. No se relaciona estrictamente con el nivel de inmunodepresión sino más bien con la replicación viral activa y se caracteriza fundamentalmente por proteinuria pudiendo llevar a síndrome nefrótico y deterioro de la función renal. La TAR exitosa puede prevenir e incluso aminorar o revertir esta alteración.<sup>13</sup>

También debe tenerse presente la nefrotoxicidad de algunos ARV al elegir el esquema de TAR y, en particular, su grado de excreción renal. La mayoría de los INTR se eliminan por esta vía lo que puede llevar a su acumulación en presencia de insuficiencia renal, requiriendo ajuste de dosis.<sup>13</sup>



Se recomienda que, después del diagnóstico diferencial con otras etiologías de daño renal, se inicie TAR con el objeto de controlar la replicación viral en pacientes con NAVIH, independiente de los recuentos de CD4 (Nivel de evidencia: AI).<sup>13</sup>

#### Otras condiciones asociadas a VIH

Pese a que la mayoría de las condiciones no indicadoras de etapa SIDA asociadas a VIH se acompañan de inmunodepresión y tienen por tanto indicación de inicio de TAR, algunas condiciones de significación clínica no necesariamente se presentan con enfermedad avanzada, como por ejemplo endocarditis, sepsis y trombocitopenia. Esta última es consecuencia generalmente de fenómenos autoinmunes asociados a VIH y puede revertir con TAR exitosa.<sup>13</sup>

Se recomienda el inicio de TAR en pacientes con trombocitopenia asociada a VIH de significación clínica, independiente del estado inmune. (Nivel de evidencia: BII).<sup>13</sup>

La respuesta clínica se valora a través de la progresión de un estadio clínico a otro tal como se observa en la tabla que muestra Las principales infecciones oportunistas.<sup>13</sup>

#### Infecciones oportunistas generalidades

A nivel pulmonar y en sistema nerviosos central:

Las infecciones bacterianas causadas por *S.pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, complejo *avium* y *kansassi*. Hongos tales como *Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Penicillium marneffeii*, virus como Citomegalovirus. Parásitos como *Toxoplasma gondii*. Además de las infecciones las patologías neoplásicas se comportan como oportunistas en estos pacientes: Sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y carcinoma broncogénico.<sup>20</sup>



Infecciones oportunistas que definen las diferentes: categorías clínicas según la CDC: <sup>20</sup>

TABLA II	
DESCRIPCIÓN DE LAS CATEGORÍAS CLÍNICAS EN ADULTOS, SEGÚN LOS CDC	
<p><i>Categoría A</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes asintomáticos</li> <li>- Linfadenopatía persistente generalizada en dos o más localizaciones extrainguales más de tres meses o infección aguda por VIH</li> <li>- Infección aguda por VIH</li> </ul>	<p><i>Categoría C</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Candidiasis traqueal, bronquial, pulmonar o esofágica</li> <li>- Criptococosis extrapulmonar</li> <li>- Criptosporidiasis o isosporidiasis con diarrea más de un mes</li> <li>- Infección por CMV en el niño de más de un mes de edad (en localización distinta a hígado, bazo o ganglios linfáticos)</li> <li>- Retinitis por CMV</li> <li>- Encefalopatía por VIH</li> <li>- Herpes simple que causa una úlcera cutánea de más de un mes de evolución</li> <li>- Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones, ganglios cervicales o hiliares)</li> <li>- Sarcoma de Kaposi</li> <li>- Linfoma de Burkitt o equivalente</li> <li>- Linfoma inmunoblástico o equivalente</li> <li>- Linfoma cerebral primario o equivalente</li> <li>- Tuberculosis pulmonar, extrapulmonar o diseminada</li> <li>- Infección por <i>M. avium complex</i> o <i>M. kansasii</i> diseminada o extrapulmonar</li> <li>- Infección por otras micobacterias extrapulmonar o diseminada</li> <li>- Neumonía por <i>P. jiroveci</i></li> <li>- Neumonía recurrente (más de 2 episodios/año)</li> <li>- Leucoencefalopatía multifocal progresiva</li> <li>- Sepsis recurrente por <i>Salmonella sp.</i> diferente a <i>S. typhi</i></li> <li>- Toxoplasmosis cerebral</li> <li>- Síndrome caquético (<i>Wasting syndrome</i>)</li> <li>- Carcinoma de cérvix invasivo</li> <li>- Coccidiomicosis diseminada (en una localización diferente o además de la pulmonar o los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)</li> </ul>
<p><i>Categoría B</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angiomatosis bacilar</li> <li>- Candidiasis oral (muguet)</li> <li>- Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento</li> <li>- Displasia cervical moderada-severa o carcinoma <i>in situ</i></li> <li>- Temperatura superior de 38, 5 °C y diarrea más de un mes</li> <li>- Leucoplasia oral vellosa</li> <li>- Herpes zoster (dos episodios o uno que afecte a más de un dermatoma)</li> <li>- Púrpura trombocitopénica idiopática</li> <li>- Listeriosis</li> <li>- Enfermedad inflamatoria pélvica</li> <li>- Neuropatía periférica</li> </ul>	



### Diseño metodológico

Área de estudio: Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez hospital de referencia nacional centro de atención secundaria con atención especializada a enfermedades de origen infeccioso.

.

Tipo de estudio:

Observacional, de cohorte retrospectiva.

Universo:

Todos los pacientes con diagnóstico de VIH que son atendidos en el hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, que iniciaron terapia antirretroviral combinada en el periodo enero-diciembre del 2015. Iniciaron un total de 91 pacientes de los que se estudiaron 81.

Muestra:

Todos los ochenta y uno pacientes con diagnóstico de VIH, que iniciaron terapia antirretroviral combinada entre el primero de enero al treinta y uno diciembre del año 2015 y que cumplían los criterios de inclusión.

Unidad de análisis:

Expedientes clínico.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de VIH tipo 1 a través de ensayo de inmunoanálisis enzimático absorbido y western blot para detección de VIH.( ver anexo 6)
2. Ambos sexos.
3. Independientes del origen.
4. Mayores de 16 años de edad.
5. Pacientes naive ( vírgenes a fármacos antirretrovirales).



6. Carga viral muestra en la que se toman cc a través de prueba Amplicorp método PCR (Reacción de cadena de polimerasa) utiliza una enzima para multiplicar al VIH de la muestra de sangre. Luego una reacción química marca al virus. Los marcadores son medidos y se calcula la cantidad de virus previo al inicio de TARC y al año de esta.
7. Cuantificación de CD4 a través citometría de flujo previo al inicio de TARC y al año de esta.

#### Criterios de exclusión:

1. Pacientes con datos incompletos en expedientes.
2. Abandono de TARC en el primer año de seguimiento.
3. Pacientes sin control de CD4 y CV al menos 2 veces durante el seguimiento meses.
4. Pacientes con seguimiento incompleto menor de 12 meses.

#### Procedimiento

Se realizó revisión retrospectiva de expedientes de pacientes con recién diagnóstico de VIH que iniciaron terapia antirretroviral en el Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez en el año 2015, dándoseles seguimiento durante un año, periodo que comprendió hasta el 31 de diciembre del 2016; un total de 91 pacientes inician TARC en el periodo de estudio. De estos 91 pacientes 10 abandonaron la TARC antes de completar el año de seguimiento por lo que se excluyen.

Se estudió una cohorte de 81 pacientes en el periodo del primero de enero del 2015 al treinta y uno de diciembre del 2015 valorándose a un año la modificación en los valores de carga viral y CD4 con respecto a los valores basales pre TARC así como la evolución clínica durante el año de seguimiento tomando en cuenta la aparición de infecciones oportunistas progresión de estadio clínico y desenlaces tales como enfermedad definitiva de SIDA o muerte se obtuvo la información



previa autorización de jefes de servicios y dirección médica de registros estadísticos de epidemiología de la unidad.

Obtención de la información a través de: Técnica e instrumento de recolección de datos:

- Fuente: Expediente clínico
- Técnica: Revisión de expedientes clínicos.
- Instrumento: Ficha de recolección de datos (ver Anexo 1).

#### Variables

1. Edad
2. Genero
3. Procedencia
4. Escolaridad
5. Ocupación
6. Dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa más un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.
7. Dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa más un inhibidor no nucleósidos de la transcriptasa inversa.
8. Tiempo de inicio de TARC desde el diagnóstico en meses.
9. Categoría clínica según CDC al diagnóstico.
10. Categoría clínica según CDC al año de iniciada la TARC
11. Infecciones oportunistas durante el año de seguimiento y tipos.
12. Fallecidos en el año de seguimiento y causas.
13. Tuberculosis latente.
14. CD4 previo al inicio de TARC
15. CD4 a los seis meses y al año de seguimiento
16. Carga viral previo al inicio de TARC
17. Carga viral a los seis meses y al año de iniciar la TARC



#### Análisis estadísticos:

Se realizó procesamiento de datos obtenidos haciendo uso de IBM SPSS STATISTICS 20.0. Las variables continuas se presentan como media y desviaciones estándar, mientras que las variables categóricas se presentan como número, proporción de pacientes con la característica determinada además se calculó razón de riesgos, razón de incidencia acumulada y tasa de densidad de mortalidad.

#### Aspectos éticos:

Se realizó estudios con fines académicos manteniendo el anonimato de los pacientes pertenecientes al estudio se solicitó además autorización para la realización de dicho estudio a autoridades administrativas y docentes de la unidad.



## Resultados

Las características sociodemográficas generales se encontró que del total de 81 pacientes 86% son del género masculino y un 13.6% femenino, el 100% de la muestra proceden de Managua casco urbano, la media de la edad se ubicó en  $33 \pm 11.3$  años, con respecto a la escolaridad se encontró que el nivel educacional fue del 6.2% de pacientes analfabetas, con nivel de secundaria 34% y universitarios el 28.4%.

Con respecto a la ocupación un 22.2% de los pacientes no poseía ninguna, el 18.5 eran obreros de la construcción, el 14% contadores y el 9% docentes.

El tipo de TARC indicada posterior al diagnóstico fue de un 100% 2 ITIN + 1 ITIANN al año 12.3% 2 ITIN+ 1 IP+r, y en un 87.7% 2 ITIN + 1 ITIANN, un 53% de los pacientes iniciaron TARC al mes de diagnóstico de la enfermedad, los valores máximos en meses observados de 36, 15 y 24 meses. Porque los pacientes tuvieron diagnóstico en periodos en los cuales conteo de CD4 regían inicio de TARC.

Siete pacientes presentaron reacciones adversas medicamentosas a TARC 2 cutáneas (rash), 2 hepatotoxicidad y 3 presencia de afección gastrointestinal.

.

El conteo de CD4 al diagnóstico tuvo una media de 310.8 cel/ul con un mínimo de 5 cel/ul y un máximo de 1238, al año de seguimiento la media fue de 423.02 cel/ul .con un 12% de pacientes con valores de CD4 menores a 200cel/ul al año de TARC con respecto a un 30.8% al inicio de la terapia.

La carga viral al diagnóstico con una media de  $150,506 \pm 304,455$  con desviación con 24 pacientes que se encontraban con valores mayores a 100,000, y 3 pacientes en rangos indetectables. Al año la media de copias/ ml de carga viral fue de  $20,431 \pm 75,413$ , con un 77% de reducción en carga viral media al año de



seguimiento, encontrándose 24 pacientes con menos de 1000 copias/ml y 10 pacientes con más de 10,000 copias/ml, 8 pacientes sin datos al año por fallecimiento durante el seguimiento.

Al inicio de la TARC la categoría clínica se encontró que 14.5% pertenecían a categoría A1, 33.3% a categoría A2, un 14.5% A3, un 13.5% C2 y un 23.4% a categoría C3. Al año de seguimiento hubo una mejoría en el grupo de pacientes con categoría C3 disminuyendo el número de estos en un 64%.

El 37.3% de los pacientes presentaron al menos una infección oportunista al diagnóstico y un 1.2% posterior al inicio de TARC en el año del seguimiento. Un 100% de los fallecidos lo hace por causa de infecciones oportunistas, siendo la más frecuente la Tuberculosis en un 9.9% seguida de toxoplasmosis e histoplasmosis en un 6.2%. Cabe aclarar que 6 pacientes presentaron más de una infección oportunista durante el periodo de estudio.

El 14.8% de los pacientes se diagnosticó con Tuberculosis latente al inicio de la TARC el 100% de estos recibió terapia con Isonizida, dos pacientes presentaron coriorretinitis al momento del inicio de TARC; No se encontró síndrome de reconstitución inmune, ni coriorretinitis en los pacientes en estudio

De los 81 pacientes que iniciaron TARC fallecieron 8 para una mortalidad del 9.8%. Estos pacientes tuvieron como causa de deceso la presencia más de una infección oportunista en el 77%, las infecciones oportunistas presentes afectaron SNC en un 66%. El 50% correspondió a toxoplasmosis y el otro 50% a criptococosis meníngea, 33% pacientes cursaban con Tuberculosis diseminada e infección fúngica diseminada; de estos el 100% con conteo de CD4 menor de 100 cel/ul y con cargas virales mayores a 88,000 copias/ml.



## Discusión

Desde la introducción de la TARC la esperanza y calidad de vida de los pacientes con VIH ha mejorado; para conocer el comportamiento en cuanto a las respuestas clínicas e inmunoviroológica en nuestra población se realizó el presente estudio en que se encontró.

La mayoría de los pacientes con inicio de TARC en el periodo de estudio eran del género masculino con edades media de 33,3 años, todos los individuos del estudio procedían de Managua, esto por la distribución de la red de atención a pacientes con VIH sectorizada en nuestro país. En Nicaragua el VIH afecta mayoritariamente a los hombres en un 70% (2,243) y 30% (983) población femenina.<sup>21</sup>

El esquema de TARC en el 100% indicado fue dos ITIN mas un ITIANN que es la terapia de primera línea según normas nacionales la adición de un inhibidor de la proteasa a dos ITIN es considerado terapia de primera línea en guías de consenso internacional, en nuestro país considerada terapia de segunda línea se le administro a un 12.3% de los pacientes como motivo del cambio la falta de respuesta virológica y presencia de RAM a esquema previo.

Siendo ambas combinaciones consideradas terapias alternativas a nivel internacional y siendo una indicación IA la administración de un inhibidor de la integrasa en el esquema de primera línea,.

El tiempo de inicio de la TARC es en su mayoría menor o igual a un mes, actualmente partiendo de la premisa de el inicio temprano de TARC en todo paciente con diagnóstico sin tomar en cuenta conteo de CD4 en concordancia con guías internacionales, se encontró la presencia de RAM en su mayoría cutáneas y gastrointestinales similar a la reportadas en estudios internacionales.

Se observó que los pacientes que cumplían TARC presentaron disminución de la carga viral como dato de respuesta a la terapia, además de aumento en el conteo



de los CD4, sin embargo hubo casos en los que no se logró esta respuesta y como principal causa la presencia de mutaciones evidenciadas por genotipaje a pesar de no ser este un objetivo de estudio. La falta de adherencia no es posible valorar como factor para la no respuesta inmunoviológica ya que no se encuentran datos en los expedientes.

La mortalidad es elevada en un 9.8 % asociándose a falla inmunoviológica, debut con una infección oportunista así como a un conteo de CD4 menor de 200 y con cargas virales que superaban las 100,000 copias.



## Conclusiones

1. El género predominante en la población de estudio es el masculino y el promedio de edad se encuentra en la tercera década y un 62.4% tiene nivel académico de secundaria o universitario.
2. En la unidad de estudio la terapia de inicio es la de primera línea dos ITRAN mas un ITRANN dictada en normas nacionales y terapia de primera línea según normas internacionales, el inicio de la TARC se realiza inmediatamente después del diagnóstico al descartar o tratar infecciones oportunistas concomitantes.
3. Estos datos sugieren que la respuesta clínica al año de la TARC es positiva ya que se encuentra un aumento del conteo de los linfocitos CD4+ en un 36% y disminución de carga viral en un 62.4%, la mortalidad en esta cohorte de pacientes fue del 9.8%.
4. Los datos sugieren que el conteo de linfocitos CD4 es el mayor predictor de desarrollar infecciones oportunistas y de desenlace fatal sobre la carga viral en esta población.



## Recomendaciones

1. Se deben realizar estudios de mayor peso estadístico tomando de bases estudios como este para poder realizar mayores inferencias en la población y determinar factores causales del nivel de respuesta a la TARC.
2. Continuar con la promoción de la prueba de VIH 1 en la población de riesgo, con el fin de captar a la totalidad de pacientes con VIH y en los periodos más tempranos que nos permita la prueba ELISA.
3. Continuar con el tamizaje de infecciones oportunistas en todo paciente con VIH, de parte de la institución dotar con los métodos diagnósticos de elección y garantizar la disminución de tiempo de espera de resultados.



## Bibliografía

1. Lamotte.JA. Infección-enfermedad por VIH/SIDA. En: Roca Goderich R, Smith Smith VV, Paz.Presilla E, Losada Gómez J, Serret.Rodríguez B, Llamas Sierra N, et al. Temas de medicina interna. 4 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2002;t 3: 579-951.
2. .F. Lozanoa D. Pere. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH Antiretroviral therapy for HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:455-65.
3. M.T. May, J.J Vehreschild, A. Trickey, Mortality According to CD4 Count at Start of Combination Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Patients Followed for up to 15 Years After Start of Treatment: Collaborative Cohort Study *CID* 2016:62
4. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. La iniciación de la terapia antirretroviral en la infección temprana por VIH asintomática. *N Engl J Med* . 2015; 373 ( 9 ): 795-807.
5. Danel C, Moh R, Gabillard D, Un ensayo de antirretrovirales precoz y un tratamiento preventivo con isoniazida en África . *N Engl J Med* . 2015; 373 ( 9 ): 808-22. doi:
6. A. Reyes, M.A. Mosquera Y. Bouza. Impacto de la terapia antirretroviral de alta eficacia en la respuesta clínica e inmunoviológica en enfermos SIDA *Revista cubana Med. Trop* 2007;59
7. Campbell T. B. Smeaton L. M. Kumarassamany N. Efficacy and safety on the antiretrovirals regimens for initial treatment of HIV 1 a randomized trial in diverse international setting.
8. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F et al from ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29.



9. Trends in CD4 counts in HIV-infected patients with HIV viral load monitoring while on combination antiretroviral treatment: results from The TREAT Asia HIV Observational Database J. Zhou, T. Sirisanthana, S.Kiertiburanakul BMC Infectious Diseases 2010, 10:361.
10. Clinical and virologic outcomes after changes in first antiretroviral regimen at 7 sites in the Caribbean, Central and South America Network (CCASAnet) Marcelo Wolff, M.D., Bryan E. Shepherd, Ph.D., Claudia Cortés, M.D. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 January 1; 71(1): 102–110.
11. Impacto de la terapia antirretroviral de alta eficacia en la respuesta clínica e inmunoviológica en enfermos SIDA A. Reyes, M.A. Mosquera, Y. Bouza. Rev. Cubana Med. Tropical. Sanz. Mayo 2007.
12. Impacto de la terapia antiretroviral en la mortalidad de los pacientes con VIH/SIDA del hospital Dr. Roberto Calderon Gutierrez del 2009 al 2010 E. Llanes. Hospital Roberto Calderón Gutierrez.
13. F. Lozanoa, y P. Domingo, Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH, Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29 (6):455–465.
14. El Conjunto sobre el VIH / SIDA. 90-90-90: un objetivo ambicioso de tratamiento para ayudar a poner fin a la epidemia del SIDA. 2014 <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/90-90-90>.
15. Ministerio de salud de nicaraguaunidad de VIH. Perfil epidemiológico de Nicaragua 2013.
16. Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on Antiretroviral Therapy in Adults Infected by the Human Immunodeficiency Virus. AIDS Study Group (GESIDA) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Clinical Microbiology, the National AIDS Plan. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34(7):439–451.
17. Chéne G, Sterne JA, May M, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN et al from ART Cohort Collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. Lancet 2003; 362: 679-86.



18. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, Hirschel B, Imhof A, Gallant S et al from the Swiss HIV Cohort Study. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 x 10<sup>6</sup>/l. AIDS 2002; 16: 1371-81.
19. Wolff M, Diomedi A, Dabanch J, Bidart, Bustamante C, Morales O et al. Seguimiento prospectivo de una población infectada por VIH con y sin posibilidades de terapia antirretroviral: impacto en sobrevida y complicaciones (EFITAR). Rev Méd Chile 2001; 129: 886-94.
20. Mandell, Douglas y Benett, Enfermedades infecciosas principios y práctica. séptima edición 1733-1752.
21. 16. SIDA Semestre 2010 290810.pdf. [Consultado el 15 Enero 2011].
22. Lima VD, Reuter A, Harrigan PR, Lourenço Initiation of antiretroviral therapy at high CD4+ cell counts is associated with positive treatment outcomes. AIDS. 2015 Sep 10;29 (14):1871-82. 16. Programa de las Naciones Unidas
23. Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. El tratamiento antirretroviral de la infección por VIH en adultos: recomendaciones de 2014 del Panel Internacional Antiviral Sociedad-EE.UU.. JAMA. 2014; 312 : 410-425. [ PubMed ]
24. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevención de la infección por VIH-1 con la terapia antirretroviral temprana. N Engl J Med. 2011; 365 : 493-505
25. Colaboración VIH-causal. Caín LE, Logan R, JM Robins, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, et al. Cuándo iniciar la terapia antirretroviral combinada para reducir la mortalidad y la enfermedad definitoria de sida en personas infectadas por el VIH en los países desarrollados: un estudio observacional. Ann Intern Med. 2011; 154: 509-515.



## ANEXOS

Anexos no. 1

Ficha de recolección de datos.

Respuesta clínica e inmunoviroológica a un año de TARC en pacientes con VIH.

El siguiente instrumento es una ficha de recolección de datos, en los cuales se incluirán variables sociodemográficas y de respuesta clínica e inmunoviroológica.

1. Edad:
  
2. Género: 1 Masculino  
2 Femenino
  
3. Procedencia: 1 managua                      8 Nueva Segovia      15 RAAN  
2 masaya                                      9 Madriz                      16 RAAS  
3 Granada                                      10 chontales  
4 Rivas    11 Jinotega  
5 Carazo    12 Matagalpa  
6 León    13 Rio San Juan  
7 Chinandega                                      14 Estelí
  
4. Escolaridad: 1 analfabeta  
2 primaria  
3 secundaria  
4 universitario
  
5. Tiempo en meses desde el diagnóstico al inicio de la TARC\_\_\_\_\_
  
6. Cambio de TARC: 1 SI  
2 NO



7. RAM a TARC y tipo de RAM:

8. Valor de CD4 al diagnóstico.

9. Valor de CD4 al año de tratamiento.

10. Carga viral al diagnóstico:

11. Carga viral al año del diagnóstico:

12. Categoría clínica e inmunológica al diagnóstico:

Clínica	A	B	C
Inmunológica			
1			
2			
3			

13. Categoría clínica e inmunológica al año del diagnóstico:

Clínica	A	B	C
Inmunológica			
1			
2			
3			

14. Infecciones oportunistas al año de seguimiento



15. Fallecido durante el año de seguimiento y causa de fallecimiento:

16. Tuberculosis Latente: 1 Si

2 No

17. Tasa de filtración glomerular al diagnóstico formula CKD EPI, escala KDIGO.

1. G1

2. G2

3. G3a

4. G3b

5. G4

6. G5

18. Tasa de filtración glomerular al año de diagnóstico formula CKD EPI, escala KDIGO.

1. G1

2. G2

3. G3a

4. G3b

5. G4

6. G5



Anexo no 2: Operacionalización de las variables

Numero	Variable	Definición	Indicador	Unidad de medida
1	Edad	Tiempo en años desde el nacimiento hasta el inicio del estudio.	Obtenido a través de ficha de recolección	Número de años
2	Genero	Características sexual secundaria	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	Masculino Femenino
3	Procedencia	Lugar donde habita actualmente	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	Managua Masaya Granada Rivas Carazo León Chinandega Nva. Segovia Madriz Chontales Jinotega Matagalpa Rio San Juan Estelí RAAN y RAAS



4	Escolaridad	Grado académico alcanzado	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	Analfabeta Primaria Secundaria universitario
5	Ocupación	Actividad laboral que desarrolla	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	Ninguna Ama de casa Comerciante Contador Construcción Ingeniero electrónico Policía Agricultor Estilista Conserje Agricultor



6	Terapia antirretroviral combinada	Al menos tres Fármacos activos contra el virus del VIH	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	<p>1. Combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos mas in inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósidos</p> <p>2 Combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos mas un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir/ lopinavir</p>
7	Tiempo desde el diagnóstico al inicio de la TARC	Tiempo en meses desde el diagnóstico de VIH hasta el momento en que se inicia TARC	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	Número de meses



8	CD4 al diagnóstico	al conteo de CD4 en cel/ul previo al inicio de TARC	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	Numero de CD4
9	CD4 al año de diagnóstico de VIH	al conteo de CD4 en cel/ul al año de iniciada la TARC	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	Numero de CD4
10	Carga viral al diagnóstico de VIH	al cuantificación de carga viral en copias/ml previo al inicio de TARC	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	Número de copias/ml
11	Carga viral al año de iniciada la TARC	al cuantificación de carga viral en copias/ml al año de iniciar TARC	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	Número de copias/ml



12	Fallecimiento durante el año de seguimiento	Deceso por cualquier causa en el año de seguimiento	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	Si No
13	Causa fallecimiento durante el año de seguimiento	Motivo deceso por cualquier causa en el año de seguimiento	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	TB diseminada Criptococosis Histoplasmosis Toxoplasmosis Otras causas
14	Infecciones oportunistas al año del seguimiento	Presencia de infecciones oportunistas diagnosticadas por clínica o laboratorio en el año de seguimiento	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	TB diseminada Criptococosis Histoplasmosis Toxoplasmosis
15	Cambio de TARC	Modificación de TARC de esquema de primera línea a el de segunda línea	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	SI NO



16	TB Latente	Infección latente por M. Tuberculosis diagnosticada por PPD mayor de 5 mm	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	Si No
17	TFG al diagnóstico de VIH	Mililitros por peso por 1.73 mt cuadrados de filtrado glomerular calculado por formula CKD EPI	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	G1 G2 G3a G3b G4 G5
18	TFG al año del diagnóstico de VIH	Mililitros por peso por 1.73 mt cuadrados de filtrado glomerular calculado por formula CKD EPI	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	G1 G2 G3a G3b G4 G5
19	Reacción adversa medicamentosa secundaria a TARC	Presencia de efectos nocivos o tóxicos secundarios a los fármacos antirretrovirales.	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	Si No



20	Tipo de Reacción adversa medicamentosa secundaria a TARC	Afección específica en el paciente secundaria al uso de TARC	Obtenido a través de ficha de recolección de datos	1 cutáneas 2 Gastro Intestinales 3 hepatotoxicidad
----	--	--	--	--



Anexo número 3 tablas y gráficos de los resultados.

Tabla 1 Característica basales de la población.

	n=81	
	N	Media± DS
<b>Edad mínimo -máximo</b>	(17-58)	33±11.3
<b>Tiempo de inicio de TARC Mínimo-Máximo</b>	(1-36)	3.7±5.63
<b>Género masculino [n (%)]</b>	70(86.4%)	

Fuente expediente clínico. TARC: Terapia antiretroviral combinada.

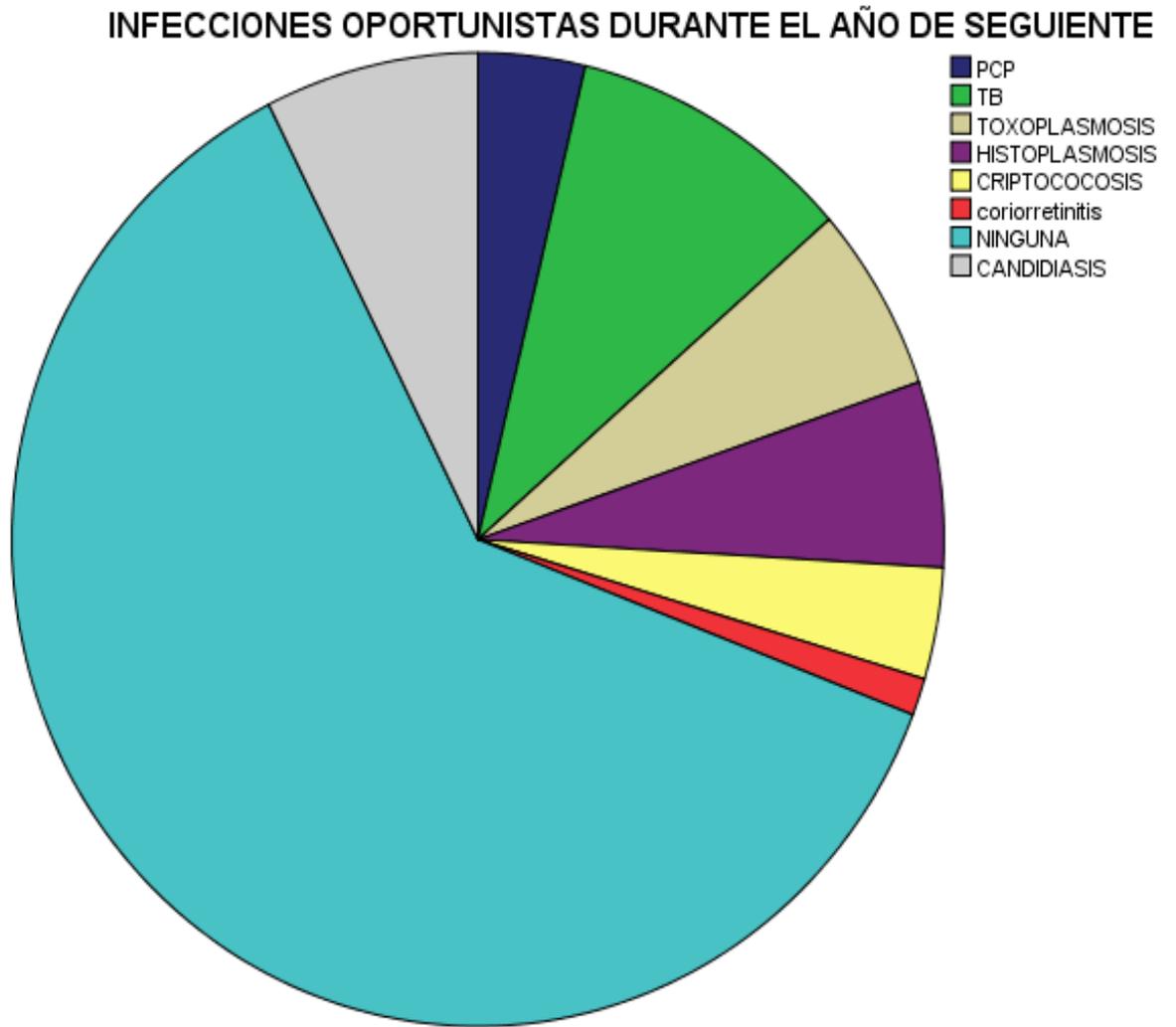
Tabla 2 Carga viral y CD4 al momento del diagnóstico y al año de seguimiento

n=81	Al diagnóstico	Al año de seguimiento
<b>CD4 cel/ul media</b>	310.8	423.02
<b>Menor de 200[n (%)]</b>	31(38.2)	11(13.58)
<b>De 200- 500[n(%)]</b>	38(46.9)	37(45.67)
<b>Mayor de 500[n(%)]</b>	12(14.81)	25(30.86)
<b>Minimo. Máximo</b>	5-1,238	23-1,250
<b>CV cop/ml media</b>	150,506	20,431
<b>Mínimo</b>	304	<20
<b>Máximo</b>	1,775,432	469,531

Fuente expediente clínico

CD4: Cúmulo de diferenciación, n: número, CV: carga viral.

Gráfico 1 Infecciones oportunistas



Fuente expediente clínico.



Tabla 3 Infecciones oportunistas.

	Frecuencia	Porcentaje
<b>PCP</b>	<b>3</b>	<b>3.7%</b>
<b>TB</b>	<b>8</b>	<b>9.9%</b>
<b>TOXOPLASMOSIS</b>	<b>5</b>	<b>6.2%</b>
<b>HISTOPLASMOSIS</b>	<b>5</b>	<b>6.2%</b>
<b>CRIPCOCOSIS</b>	<b>3</b>	<b>3.7%</b>
<b>CORIORRETINITIS</b>	<b>1</b>	<b>1.2%</b>
<b>NINGUNA</b>	<b>50</b>	<b>61.7%</b>
<b>CANDIDIASIS</b>	<b>6</b>	<b>7.4%</b>
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>100.0%</b>

Fuente expediente clínico.

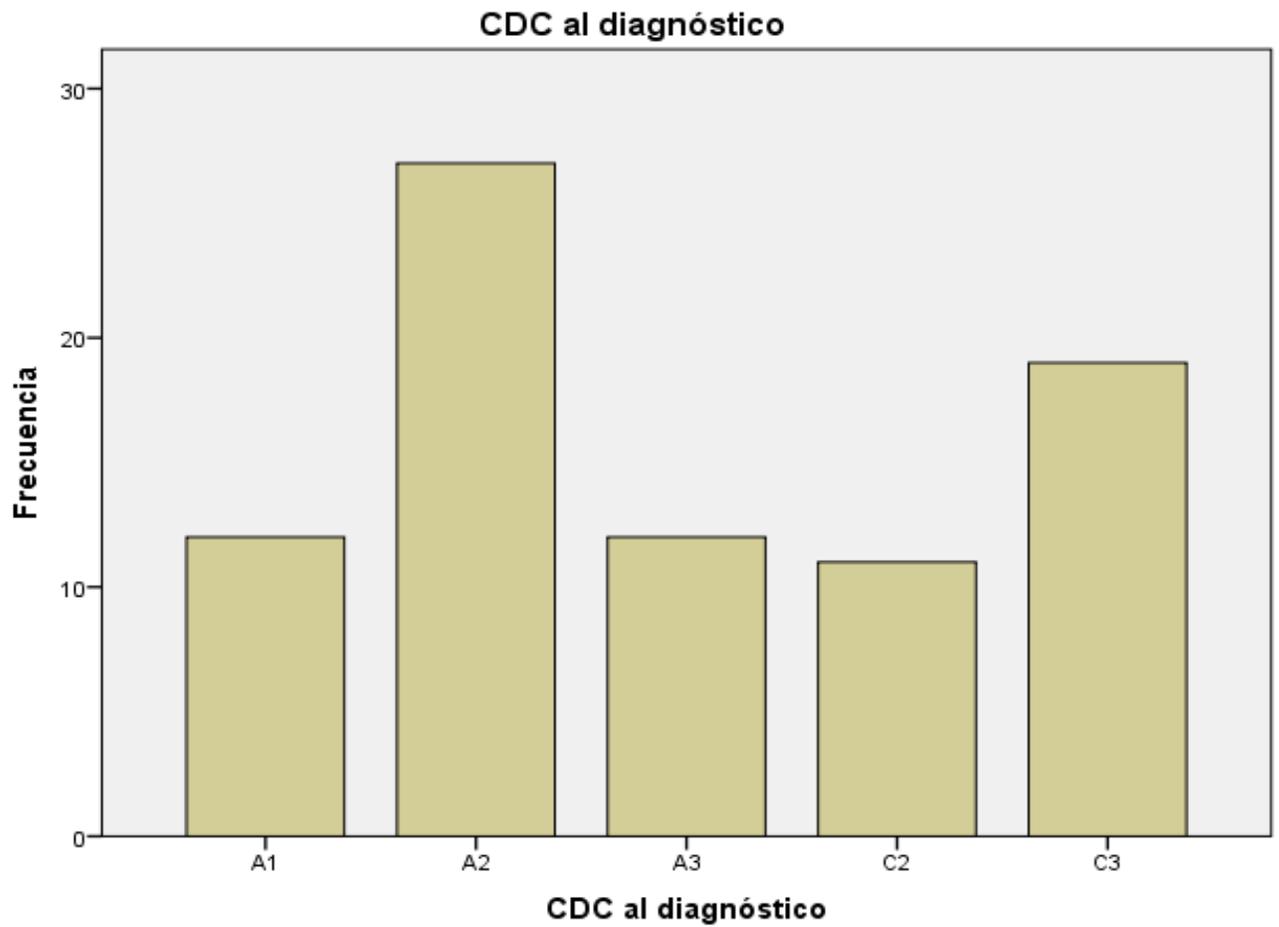


Tabla 4 Terapia antiretroviral utilizada y reacciones adversas.

	Al diagnóstico	Al año de seguimiento
<b>Tipo de TARC: [n(%)]</b>		
<b>Dos ITIN + 1 ITIAN</b>	<b>81(100)</b>	<b>71(87.7)</b>
<b>Dos ITIN+ IP +RIT</b>	<b>0</b>	<b>10(12.3)</b>
<b>Cambio de TARC [n(%)]</b>	<b>N/A</b>	<b>10(12.3)</b>
<b>RAM a TARC [n(%)]</b>		<b>7(8.6)</b>
<b>Cutáneas</b>	<b>N/A</b>	<b>2(2.5)</b>
<b>Gastrointestinales</b>	<b>N/A</b>	<b>3(3.7)</b>
<b>Hepatotoxicidad</b>	<b>N/A</b>	<b>2(2.5)</b>

Fuente expediente clínico. *RAM*: Reacción adversa medicamentosa. *TARC*: terapia antiretroviral combinada. *IP*: Inhibidor de la proteasa. *ITIN*: inhibidor de la transcriptasa reversa análogo nucleósido. *ITIAN*: Inhibidor de la transcriptasa reversa análogo no nucleósido. *RIT*: Ritonavir.

Gráfico 2 Categoría clínicas según CDC al diagnóstico.



Fuente expediente clínico. CDC: Centro de control de enfermedades.



Tabla 5 Categoría clínica según CDC al diagnóstico y al año de seguimiento.

<b>Categoría según CDC[n(%)]</b>	<b>CDC al diagnóstico</b>	<b>CDC al año de seguimiento</b>
<b>A1</b>	<b>12(14.51%)</b>	<b>20(24.69%)</b>
<b>A2</b>	<b>27(33.3%)</b>	<b>26(32.09%)</b>
<b>A3</b>	<b>12(14.51%)</b>	<b>4(4.9%)</b>
<b>C1</b>		<b>5(6.17%)</b>
<b>C2</b>	<b>11(13.5%)</b>	<b>11(13.58%)</b>
<b>C3</b>	<b>19(23.45%)</b>	<b>7(8.64%)</b>

Fuente expediente clínico.

CDC: Centro para el control y prevención de enfermedades.

n: número.



Tabla 6. Razón de riesgos según carga viral, CD4 e infecciones oportunistas.

Tabla 7

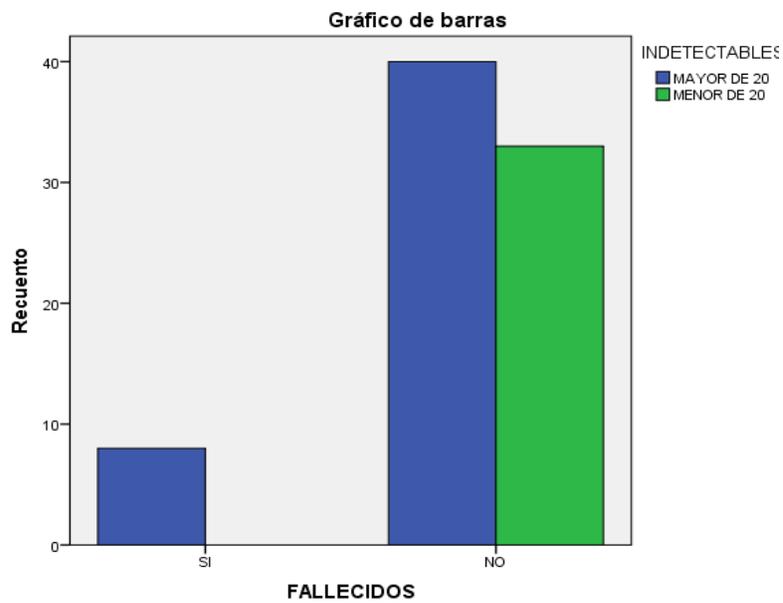
	Fallecidos al año de seguimiento		
	OR	gl	p
CV > 100,000	9.1	1	0.007
CD4 < 200	18.5	2	0.001
INFECCION OPORTUNISTA	17.9	1	0.001

Valor de p obtenido a partir de chi cuadrado

Fuente expediente clínico.



Gráfico 1 Estratificación de fallecidos con respecto a CV indetectable vs detectable.



Fuente expediente clínico



## Anexo 5 Glosario

### **Abreviaturas**

TARC: Terapia antiretroviral combinada

CV: Carga viral

CD4: Linfocitos CD4 +

HB: Hemoglobina

TGD: Triglicéridos

COL: Colesterol

TFG: Tasa de filtración glomerular

CDC: centro de control de enfermedades

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

ITIN: Inhibidor de la transcriptasa inversa nucleosido

ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosido

IP: Inhibidor de la proteasa

NAVIH: Nefropatía asociada a VIH

TDF: Tenofovir

3TC: Lamivudina

EFV Efavirenz

RIT: Ritonavir

RPR: Prueba de reaginina rápida

CVP: Carga viral plasmática

TAR: Tratamiento antiretroviral

Mm: milímetro

UL: micro litro

Cel: células

IV: intravenoso

ddl: Didanosina

d4T: Estavudina



AZT: Atazanavir

Copias/ml: copias de carga viral sobre mililitro

SNC: Sistema nervioso central

SNP: Sistema nervioso periférico

Anexo número 6 Diagnóstico de VIH.

Según norma nacional para el diagnóstico de VIH se realizan pruebas de tamizaje ELISA A1 y A2. Si el resultado es positivo se corre una segunda muestra, si este resulta repetidamente positivo se realiza prueba confirmatoria Western Blot llegando así al diagnóstico definitivo.